



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Química

**EVALUAR LA DIFERENCIA EN CUANTIFICACIÓN DE RUPATADINA 10 MG TABLETA Y 1
MG/ML SOLUCIÓN ORAL EN UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA VRS. OTRO
SOBRE ACELERADO A TRAVÉS DE SUS CINÉTICAS DE DEGRADACIÓN UTILIZANDO UN
MÉTODO VALIDADO EN *HPLC*, EN LANCASCO**

Lesly Gabriela Díaz Calderón

Asesorado por el Ing. Adolfo Narciso Gramajo Antonio

Guatemala, octubre de 2020

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

EVALUAR LA DIFERENCIA EN CUANTIFICACIÓN DE RUPATADINA 10 MG TABLETA Y 1 MG/ML SOLUCION ORAL EN UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA VRS. OTRO SOBRE ACELERADO A TRAVÉS DE SUS CINÉTICAS DE DEGRADACIÓN UTILIZANDO UN MÉTODO VALIDADO EN HPLC, EN LANCASCO

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

LESLY GABRIELA DÍAZ CALDERÓN

ASESORADO POR EL ING. ADOLFO NARCISO GRAMAJO ANTONIO

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERA QUÍMICA

GUATEMALA, OCTUBRE DE 2020

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANA	Inga. Aurelia Anabela Cordoba Estrada
VOCAL I	Ing. José Francisco Gómez Rivera
VOCAL II	Ing. Mario Renato Escobedo Martínez
VOCAL III	Ing. José Milton de León Bran
VOCAL IV	Br. Christian Moises de la Cruz Leal
VOCAL V	Br. Kevin Armando Cruz Lorente
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
EXAMINADOR	Ing. Jorge Rodolfo García Carrera
EXAMINADOR	Ing. Sergio Alejandro Recinos
EXAMINADOR	Ing. Manuel Emilio Figueroa Solares
SECRETARIA	Inga. Lesbia Magalí Herrera López

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

EVALUAR LA DIFERENCIA EN CUANTIFICACIÓN DE RUPATADINA 10 MG TABLETA Y 1 MG/ML SOLUCIÓN ORAL EN UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA VRS. OTRO SOBRE ACELERADO A TRAVÉS DE SUS CINÉTICAS DE DEGRADACIÓN UTILIZANDO UN MÉTODO VALIDADO EN *HPLC*, EN LANCASCO

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, con fecha 23 de enero del 2018.



Lesly Gabriela Díaz Calderón

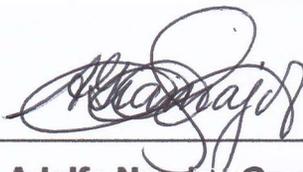
Guatemala, 12 de Julio de 2019

Ing. Williams Guillermo Álvarez Mejía
Director Escuela Ingeniería Química
Presente

Reciba un cordial saludo y que sus actividades se realicen en forma satisfactoria.

Por medio de la presente, le comunico que he trabajado con la estudiante de la carrera de Ingeniería Química, **Lesly Gabriela Díaz Calderón**, carné: 201020148, DPI 2134631482001, apruebo en calidad de asesor su Informe Final de Trabajo de Graduación de EPS titulado *"Evaluar la diferencia en cuantificación de rupatadina 10 mg tableta y 1 mg/mL solución oral en un estudio de estabilidad acelerada vrs. otro sobre acelerado a través de sus cinéticas de degradación utilizando un método validado en HPLC, en LANCASCO."*.

Sin otro particular, agradeciendo su atención a la presente, me despido.
Atentamente;



Dr. Adolfo Narciso Gramajo Antonio
Colegiado 264
Asesor de Trabajo de Graduación

Adolfo Gramajo
Ingeniero Químico
Colegiado 264



Guatemala, 04 septiembre de 2019.
Ref. EIQ.TG-IF.030.2019.

Ingeniero
Williams Guillermo Álvarez Mejía
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería

Estimado Ingeniero Álvarez:

Como consta en el registro de evaluación del informe final correlativo **004-2018** le informo que reunidos los Miembros de la Terna nombrada por la Escuela de Ingeniería Química, se practicó la revisión del:

INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADUACIÓN
-Modalidad Ejercicio Profesional Supervisado, Seminario de Investigación-
-Seis meses-

Solicitado por la estudiante universitaria: **Lesly Gabriela Díaz Calderón**.
Identificada con número de carné: **2134631482001**.
Identificada con registro académico: **201020148**.
Previo a optar al título de **INGENIERA QUÍMICA**.

Siguiendo los procedimientos de revisión interna de la Escuela de Ingeniería Química, los Miembros de la Terna han procedido a **APROBARLO** con el siguiente título:

EVALUAR LA DIFERENCIA EN CUANTIFICACIÓN DE RUPATADINA 10 mg TABLETA Y 1 mg/mL SOLUCIÓN ORAL EN UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA VRS. OTRO SOBRE ACELERADO A TRAVÉS DE SUS CINÉTICAS DE DEGRADACIÓN UTILIZANDO UN MÉTODO VALIDADO EN HPLC, EN LANCASCO

El Trabajo de Graduación ha sido asesorado por el Ingeniero Químico: **Adolfo Narciso Gramajo Antonio**.

Habiendo encontrado el referido informe final del trabajo de graduación **SATISFACTORIO**, se autoriza al estudiante, proceder con los trámites requeridos de acuerdo a las normas y procedimientos establecidos por la Facultad para su autorización e impresión.



"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

iniciada
Inga. Dinna Lissette Estrada Moreira
COORDINADORA DE TERNA
Tribunal de Revisión
Trabajo de Graduación



C.c.: archivo



Guatemala, 14 de octubre de 2020 .

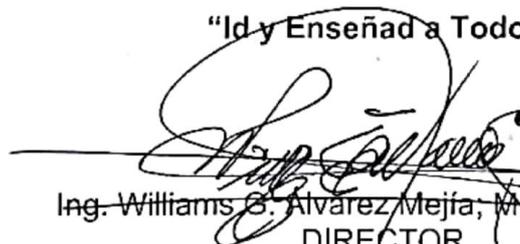
Ref. EIQ 255.

Aprobación del informe final del trabajo de graduación

Ingeniera
Aurelia Anabela Cordova Estrada
Decana
Facultad de Ingeniería
Universidad de San Carlos de Guatemala

Revisado el INFORME FINAL DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN (EJERCICIO PROFESIONAL SUPERVISADO), DENOMINADO **EVALUAR LA DIFERENCIA EN CUANTIFICACIÓN DE RUPATADINA 10 mg TABLETA Y 1 mg/mL SOLUCIÓN ORAL EN UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA VRS. OTRO SOBRE ACELERADO A TRAVÉS DE SUS CINÉTICAS DE DEGRADACIÓN UTILIZANDO UN MÉTODO VALIDADO EN HPLC, EN LANCASCO** del(la) estudiante Lesly Gabriela Díaz Calderón, se conceptúa que el documento presentado, reúne todas las condiciones de calidad en materia administrativa y académica (rigor, pertinencia, secuencia y coherencia metodológica), por lo tanto, se procede a la autorización del mismo, para que el(la) estudiante pueda optar al título de Ingeniería Química.

"Id y Enseñad a Todos"


Ing. Williams B. Álvarez Mejía, M.I. Q.
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química



Cc. Archivo
WGAM/wgam



ACAAI



Formando Ingenieros Químicos en Guatemala desde 1939



**NO SALGAS
QUÉDATE EN
CASA**

DTG. 316.2020.

La Decana de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al Trabajo de Graduación titulado: **EVALUAR LA DIFERENCIA EN CUANTIFICACIÓN DE RUPATADINA 10 MG TABLETA Y 1 MG/ML SOLUCIÓN ORAL EN UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA VRS. OTRO SOBRE ACELERADO A TRAVÉS DE SUS CINÉTICAS DE DEGRADACIÓN UTILIZANDO UN MÉTODO VALIDADO EN HPLC, EN LANCASCO**, presentado por la estudiante universitaria: **Lesly Gabriela Díaz Calderón**, y después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:



Inga. Anabela Cordova Estrada
Decana



Guatemala, octubre de 2020

AACE/asga

ACTO QUE DEDICO A:

Dios	Quien es toda gloria y honra por darme la sabiduría y fuerzas para culminar esta meta.
Mis padres	Por su amor, apoyo incondicional, inspiración y valores inculcados a lo largo de mi vida.
Mis hermanos	Por su comprensión y apoyo.
Mis sobrinos	Nicole y Eduardo Díaz Camey con amor.
Mis abuelos	Por siempre estar pendiente de mí y por sus consejos.
Mis tíos	Por su amor fraternal.
Mis primos	Por nuestras vivencias y recuerdos.
Mis amigos	Por contribuir a realizar y alcanzar esta meta.

AGRADECIMIENTOS A:

**Universidad de San
Carlos de Guatemala**

Por darme la oportunidad de entrar al mundo del saber y ser una importante influencia en mi.

Facultad de Ingeniería

Por ser generadora de conocimientos de valor a mi vida diaria y motivarme a continuar en el camino del saber.

Asesor

Adolfo Narciso Gramajo Antonio por ser mi guía en la última etapa de mi carrera.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	III
GLOSARIO	XI
RESUMEN.....	XV
OBJETIVOS.....	XVII
INTRODUCCIÓN	XIX
1. CAPITULO UNO	1
1.1. Marco teórico.....	3
1.2. Estudios de estabilidad.....	3
1.3. Rumatadina	5
1.4. Especificaciones del empaque primario.....	5
2. CASOS DE ESTUDIO Y ENTREVISTAS.....	7
2.1. Variables.....	7
2.1.1. Variables independientes.....	7
2.1.2. Variables dependientes.....	8
2.2. Delimitación del campo de estudio	9
2.3. Recursos humanos.....	9
2.4. Recursos materiales disponibles	10
2.5. Técnica cuantitativa	11
2.6. Recopilación y ordenamiento de la información	11
2.7. Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información	14
2.8. Análisis estadístico	26
3. RESULTADOS.....	31

4.	INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	73
5.	LOGROS OBTENIDOS	79
	CONCLUSIONES.....	81
	RECOMENDACIONES	83
	BIBLIOGRAFÍA.....	85
	APÉNDICES.....	87
	ANEXOS.....	95

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1.	Monitoreo de temperatura y humedad relativa	13
2.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916A1).....	31
3.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916A2).....	32
4.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916A3).....	32
5.	Energía de activación rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916A)	33
6.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916B1).....	35
7.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916B2).....	35
8.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916B3).....	36
9.	Energía de activación rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916B)	37
10.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916C1).....	38
11.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916C2).....	39
12.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916C3).....	39
13.	Energía de activación rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916C)	40
14.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916A1).....	42
15.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916A2).....	42
16.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916A3).....	43
17.	Energía de activación rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916A).....	44
18.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916B1).....	45
19.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916B2).....	46

20.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916B3)	46
21.	Energía de activación rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916B)	47
22.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916C1)	49
23.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916C2)	49
24.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916C3)	50
25.	Energía de activación rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916C)	51
26.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016A1)	52
27.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016A2)	53
28.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016A3)	53
29.	Energía de activación rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016A)	54
30.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016B1)	56
31.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016B2)	56
32.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016B3)	57
33.	Energía de activación rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016B)	58
34.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016C1)	59
35.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016C2)	60

36.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016C3)	60
37.	Energía de activación rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016C)	61
38.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016A1).....	63
39.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016A2).....	63
40.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016A3).....	64
41.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016B1).....	66
42.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016B2).....	67
43.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016B3).....	67
44.	Energía de activación rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016B)	68
45.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016C1)	70
46.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016C2)	70
47.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016C3)	71
48.	Energía de Activación rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016C).....	72

TABLAS

I.	Variables independientes para rupatadina 10 mg tableta	7
II.	Variables independientes para rupatadina 10 mg/ml solución oral	8
III.	Variables dependientes para rupatadina 10 mg tableta	8
IV.	Variables dependientes para rupatadina 10 mg/ml solución oral	9
V.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC para estabilidad acelerada (Lote 270916A)	14
VI.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC para estabilidad acelerada (Lote 270916B)	15
VII.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC para estabilidad acelerada (Lote 270916C)	15
VIII.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR para estabilidad acelerada (Lote 270916A)	16
IX.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR para estabilidad acelerada (Lote 270916B)	16
X.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR para estabilidad acelerada (Lote 270916C)	17
XI.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC para estabilidad sobre acelerada (Lote 270916A).....	17
XII.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC para estabilidad sobre acelerada (Lote 270916B).....	18
XIII.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC para estabilidad sobre acelerada (Lote 270916C)	18
XIV.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR para estabilidad sobre acelerada (Lote 270916A)....	19

XV.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR para estabilidad sobre acelerada (Lote 270916B)...	19
XVI.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR para estabilidad sobre acelerada (Lote 270916C)...	20
XVII.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET para estabilidad acelerada (Lote 091016A).....	20
XVIII.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET para estabilidad acelerada (Lote 091016B).....	21
XIX.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET para estabilidad acelerada (Lote 091016C).....	21
XX.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque vidrio para estabilidad acelerada (Lote 091016A)	22
XXI.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque vidrio para estabilidad acelerada (Lote 091016B)	22
XXII.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque vidrio para estabilidad acelerada (Lote 091016C)	23
XXIII.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET para estabilidad sobre acelerada (Lote 091016A)	23
XXIV.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET para estabilidad sobre acelerada (Lote 091016B)	24
XXV.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET para estabilidad sobre acelerada (Lote 091016C).....	24
XXVI.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque vidrio para estabilidad sobre acelerada (Lote 091016A)	25
XXVII.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque vidrio para estabilidad sobre acelerada (Lote 091016B)	25
XXVIII.	Frecuencias y parámetros para rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque vidrio para estabilidad sobre acelerada (Lote 091016C)	26
XXIX.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916A).....	31

XXX.	Energía de activación para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916A)	33
XXXI.	Vida útil para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916A)	34
XXXII.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916B)	34
XXXIII.	Energía de activación para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916B)	36
XXXIV.	Vida Útil para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916B)	37
XXXV.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916C)	38
XXXVI.	Energía de activación para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916C)	40
XXXVII.	Vida útil para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916C)	41
XXXVIII.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916A)	41
XXXIX.	Energía de activación para rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916A)	43
XL.	Vida útil para rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916A)	44
XLI.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916B)	45
XLII.	Energía de activación para rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916B)	47
XLIII.	Vida útil para rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916B)	48
XLIV.	Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916C)	48
XLV.	Energía de activación para rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916C)	50
XLVI.	Vida útil para rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916C)	51

XLVII.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016A).....	52
XLVIII.	Energía de activación para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016A).....	54
XLIX.	Vida útil para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016A)	55
L.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016B).....	55
LI.	Energía de activación para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016B).....	57
LII.	Vida útil para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016B)	58
LIII.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016C)	59
LIV.	Energía de activación para Rupatadina 1 mg/mL solución Oral en empaque PET (Lote 091016C)	61
LV.	Vida útil para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016C)	62
LVI.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016A)	62
LVII.	Energía de activación para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016A).....	64
LVIII.	Energía de activación Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016A).....	65
LIX.	Vida útil para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016A)	65
LX.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016B)	66

LXI.	Energía de activación para rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016B).....	68
LXII.	Vida útil para rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016B).....	69
LXIII.	Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016C).....	69
LXIV.	Energía de activación para rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016C)	71
LXV.	Vida útil para rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016C).....	72

GLOSARIO

Condiciones de almacenamiento controladas	Temperatura y humedad relativa establecidas para realizar los estudios de estabilidad.
Condiciones de almacenamiento extremas	Condiciones que no cumplen con las condiciones normales o naturales de almacenamiento.
Empaque primario	Todo material que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación.
Estabilidad	Capacidad que tiene un producto o principio activo de mantener por determinado sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas.
Estudios de estabilidad	Pruebas que efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se debe procesar y almacenar los productos terminados. También se emplean para determinar el periodo de validez del medicamento en su envase primario original y en condiciones de almacenamiento especificadas.

Fecha de expiración	Aquella que señala el final del período de eficacia del principio activo del medicamento y a partir de la cual no deben administrarse; basándose en estudios de estabilidad.
Forma farmacéutica	Es la forma física que se le da a un medicamento, la cual facilita la dosificación del o de los principios activos para que puedan ejercer su acción en el lugar y tiempo.
Lote piloto	Aquel producido para fines experimentales, generalmente de menor tamaño que el lote de producción, se elabora para estudios de estabilidad.
Número de lote	Cualquier combinación de letras, números o símbolos que sirve para la identificación de un lote.
Período de validez	Intervalo de tiempo en que se espera que un medicamento, después de su producción, permanezca dentro de las especificaciones aprobadas. Este período es utilizado para establecer la fecha de expiración individual de cada lote.
Período de validez tentativo	Período establecido con carácter provisional no mayor a dos años, estimado por proyección de datos provenientes de estudios acelerados de

estabilidad, efectuados con el producto envasado en el sistema de envase-cierre utilizado para su comercialización. Es aplicable para productos farmacéuticos de nuevo desarrollo.

Principio activo

Toda sustancia natural, sintética o semisintética, que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifica por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, para ser empleada como ingrediente de un medicamento.

RESUMEN

Los estudios de estabilidad acelerada se utilizan actualmente en la industria farmacéutica para realizar los registros sanitarios de los productos. Consiste en que si el producto cumple con las especificaciones correspondientes a su forma farmacéutica durante un periodo de tiempo de seis meses bajo condiciones controladas en una cámara de estabilidad a 40 °C de temperatura y 75 % de humedad relativa se otorga un período de validez tentativo de dos años. El Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.01.04:10 cuenta con una nota que se incluye en el inciso 4.1 que permite realizar el almacenamiento del producto en una cámara de estabilidad por un período de tiempo de tres meses a condiciones más extremas, que utilizando la ecuación de Arrhenius se determinó un estudio de estabilidad sobre acelerado a 47 °C de temperatura y 75 % de humedad relativa.

Se hicieron ambos estudios de estabilidad de manera simultánea para verificar que se tenga el mismo comportamiento y así concluir que el período de validez tentativo de dos años que se le otorga en estabilidad acelerada también es representativo para el estudio de estabilidad sobre acelerado. Estos estudios de estabilidad se realizarán para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC y ACLAR y para rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET y Vidrio para comparar el comportamiento, según su forma farmacéutica y su empaque.

OBJETIVOS

General

Evaluar la diferencia en cuantificación de rupatadina 10 mg tableta y 1 mg/mL solución oral en un estudio de estabilidad acelerada *vrs.* otro sobre acelerado a través de sus cinéticas de degradación utilizando un método validado en *HPLC*, en LANCASCO.

Específicos

1. Verificar que el estudio de estabilidad sobreacelerada con el estudio de estabilidad acelerada tengan el mismo comportamiento en lo que a degradación se refiere.
2. Determinar los órdenes de reacción de la rupatadina 10 mg tableta y 1 mg/mL solución oral.
3. Estimar la vida útil tentativa de la rupatadina 10 mg tableta y 1 mg/mL solución oral comparando los estudios de estabilidad acelerado y sobre acelerado.
4. Comparar el comportamiento del principio activo rupatadina según su forma farmacéutica (tableta y solución oral) en estudios de estabilidad sobre acelerados.

5. Comparar el comportamiento del principio activo rupatadina según su empaque PVDC y ACLAR para rupatadina 10 mg tableta en estudios de estabilidad acelerado y sobre acelerado.

6. Comparar el comportamiento del principio activo rupatadina según su empaque PET y Vidrio para rupatadina 1 mg/ml solución oral en estudios de estabilidad acelerado y sobre acelerado.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, en la industria farmacéutica se realizan dos tipos de estudios de estabilidad, uno es controlado prolongado (largo plazo) a condiciones de almacenamiento según la zona climática, donde Guatemala está clasificada como zona climática IV (b), por lo que las condiciones son 30 °C a 65 % de humedad relativa monitoreado por un período máximo de cinco años. El otro estudio de estabilidad es acelerado, el cual se realiza a 40 °C y 75 % de humedad relativa, siendo controladas estas condiciones en una cámara de estabilidad durante un período de seis meses. Las condiciones de almacenamiento y los tiempos de monitoreo se encuentran estandarizados en el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.01.04:10 (Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano).

El estudio de estabilidad acelerada sirve para realizar el registro sanitario de un producto nuevo ya que si el producto cumple con las especificaciones durante su monitoreo en seis meses a las condiciones antes mencionadas se le otorga un período de validez tentativo de dos años. El tiempo de lanzamiento de un nuevo producto es esencial para tener ventaja competitiva en el mercado. Por eso, hacer estudios de estabilidad de manera sobreacelerada (tres meses) beneficiaría ya que reduciría a la mitad del tiempo los estudios de estabilidad acelerada (seis meses) que habitualmente se realizan, sin arriesgar la salud de las personas con los resultados a obtener, siempre rigiéndose por el RTCA 11.01.04:10 en una nota que aparece en el inciso 4.1 [anexos. página 95].

Para verificar que tengan el mismo comportamiento se realizaron simultáneamente los estudios de estabilidad acelerada y sobreacelerada donde

se varió la temperatura, una cámara de estabilidad a 40 °C y la otra a 47 °C. Esto se realizó en forma farmacéutica tableta y solución oral de la rupatadina para comparar la influencia en estabilidad según su forma farmacéutica.

Los datos de estabilidad acelerada estandarizados en el RTCA 11.01.04:10 se fundamentan en la ecuación de Arrhenius, asumiendo una energía de activación de 83 kJ/mol donde, al realizar los cálculos correspondientes se determina el período de validez tentativo de dos años [anexos. página 96], por lo que al realizar los estudios de estabilidad sobre acelerados se buscó un patrón que diera una tendencia similar para un período de validez tentativo de dos años.

La cinética química es esencial en el análisis de la rupatadina pues se realizaron gráficas que estiman el orden de reacción a ambas temperaturas y cómo afecta dicha condición a la concentración de la rupatadina para luego determinar la energía de activación por medio de la constante de velocidad a ambas temperaturas para obtener por la ecuación de Arrhenius la constante de velocidad a una temperatura de 30 °C, por último estimar la vida útil tentativa del medicamento para poder verificar con el tiempo que otorga el registro sanitario.

1. CAPITULO UNO

En la antigüedad se realizaban mezclas con hierbas, raíces medicinales y esencias que mejoraban el estado de las personas que padecían alguna enfermedad, por lo general se le llamaban remedios curativos. Paulatinamente se separaron las funciones que cumplen los farmacéuticos de las que cumplen los médicos. Se crean los productos específicos y, aproximadamente, en 1940 cobra auge la industria farmacéutica. Sin embargo, al carecer de un régimen al cual apegarse de manera general, se creó un organismo mundial que, en la actualidad se conoce como Organización Mundial de la Salud, cuya vigencia data del 7 de abril de 1948. Dicho organismo desempeña diversas funciones entre las cuales están el establecer normas y seguir su aplicación en la práctica.

La Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH) se creó en abril de 1990 en Bélgica. Regula los medicamentos de Europa, Japón y los Estados Unidos de América donde se discuten aspectos para el registro de productos farmacéuticos para lograr acuerdos comunes en la interpretación y aplicación de las directrices técnicas y requisitos para obtener registros.

En Centroamérica se creó el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) conformado por los Comités Técnicos de Normalización y de Reglamentación Técnica para actualizar el RTCA 11.01.04:10 (Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano). En él se especifican las condiciones para realizar los estudios de estabilidad en condiciones controladas o acelerada.

En Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala se han llevado a cabo investigaciones, como tesis de grado, sobre estudios de estabilidad acelerada, entre los cuales figuran.

- Estudio de estabilidad acelerada de dicloxacilina suspensión para reconstruir por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En este estudio se sometieron las muestras a dos diferentes temperaturas (37 °C y 45 °C) por un período de tres meses, realizando las pruebas correspondientes cada 30 días.¹ El punto principal por analizar fue la degradación que podía presentar el principio activo de la suspensión al transcurrir el tiempo y estar sometidas a altas temperaturas, así como las características físicas que podían sufrir un cambio significativo.
- Se realizó un estudio de estabilidad acelerada en tabletas prenatales recubiertas empacadas en blíster de aluminio-PVDC. Este estudio se realizó en tres lotes diferentes donde se analizó la tiamina mononitrato, nicotinamida, piridoxina HCl y riboflavina base por un período de 3 meses a tres diferentes temperaturas. Las pruebas se realizaron cada 30 días. Luego, se determinó por método gráfico y cinético la vida útil de cada componente y así en general se determinó la vida útil tentativa del medicamento ²

Existe una ficha técnica del producto Rupafin® realizado en Barcelona, España con respecto al principio activo rupertadina en forma farmacéutica de comprimidos y solución oral el cual se realizó en el laboratorio farmacéutico J.

¹ TELLO LÓPEZ, Brenda Jeannett, *Estabilidad Acelerada de Dicloxacilina Suspensión para Reconstituir por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)*.p. 8.

² Ibid

Uriach y Cía³. Este indica que el período de validez para la forma farmacéutica comprimidos es de 3 años y para solución oral de 30 meses, lo que nos ayuda a predecir que el comportamiento esperado del medicamento será estable.

1.1. Marco teórico

En esta sección se definirá qué es un estudio de estabilidad y sus funciones. Se conceptualizará también sobre el principio activo rupatadina y por último se explicará las especificaciones de los empaques primarios utilizados en el estudio.

1.2. Estudios de estabilidad

Son actividades experimentales que proveen la información necesaria y suficiente para sustentar la vida útil del producto. De esta forma se establece la fecha de expiración de cada uno de los lotes del producto que se fabrican. Los estudios de estabilidad también son un soporte fundamental para el desarrollo de un producto y para la vigilancia de su calidad en la etapa de posmercadeo. Desde este punto de vista, los estudios de estabilidad se pueden clasificar así:

- Estudios de estabilidad de preformulación y desarrollo del producto los cuales conducen a la selección.
- Estudios de estabilidad para registros sanitarios.
- Estudios de estabilidad en la etapa de posmercadeo.

La estabilidad es una propiedad de una forma farmacéutica que mantiene entre límites específicos, y durante un tiempo determinado de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, fisicoquímicas,

³ J. URIACH & Cía., *Ficha Técnica Rupafin® Comprimidos y Solución Oral*. p. 2.

microbiológicas terapéuticas y toxicológicas que tenían en el momento de su fabricación.

Las especificaciones de calidad establecidas para el producto al final de su manufactura y al final de la vida útil propuesta, deben reflejar tanto como sea posible los resultados de los estudios de estabilidad, particularmente en relación con cualquier parámetro que pudiera estar relacionado con la eficacia, seguridad y aceptabilidad del producto.

Las condiciones bajo estrés a las que se someten los ensayos tienen que ver con los efectos que producen la temperatura y humedad relativa en la degradación del principio activo de un fármaco.

De acuerdo con la forma farmacéutica en estudio se recomienda la evaluación de algunas de las características de calidad más importantes. Las propiedades organolépticas son descripciones de las características físicas del medicamento según su forma farmacéutica tales como forma, olor, sabor, color, homogeneidad, textura, entre otras; estas características se determinan a través de los sentidos. Las propiedades organolépticas para analizar son las siguientes:

- Tabletas: descripción, color, olor, peso promedio y disolución
- Solución oral: descripción, color, olor, sabor y pH

1.3. Rupatadina

La rupatadina tiene propiedades antialérgicas, es un antihistamínico de segunda generación que presenta un doble mecanismo de acción. Primero, su acción antagonista selectiva de los receptores H₁ de la histamina y el segundo es bloquear los receptores del factor activador de plaquetas (PAF).

Las indicaciones terapéuticas en forma de comprimidos de 10 mg son para el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica y la urticaria en adultos y adolescentes (mayores de 12 años). Las indicaciones terapéuticas en forma de solución oral son la rinitis alérgica (incluyendo rinitis alérgica persistente) en niños de 2 a 11 años y urticaria en niños de 2 a 11 años.

Existe una ficha técnica del producto Rupafin® realizado en Barcelona, España con respecto al principio activo rupatadina en forma farmacéutica de comprimidos y solución oral el cual se realizó en un laboratorio farmacéutico llamado J. Uriach y Cía.⁴ Este indica que el período de validez para la forma farmacéutica comprimidos es de 3 años y para solución oral de 30 meses, lo que nos ayuda a predecir que el comportamiento esperado del medicamento será estable.

1.4. Especificaciones del empaque primario

El empaque primario tiene contacto directo con el producto. En este estudio, para la forma farmacéutica tableta, se utilizarán los empaques primarios en los blísteres PVDC y ACLAR y en la forma farmacéutica solución oral los frascos PET ámbar 120 ml y frascos de vidrio ámbar 120 ml.

⁴ J. URIACH & Cía., *Ficha Técnica Rupafin® Comprimidos y Solución Oral*. P. 2.

Especificaciones de PVDC ámbar: *film* de PVC rígido pigmentado grado alimenticio, recubierto de PVDC para empaque farmacéutico, donde se requiere protección de humedad, oxígeno y UV. Su espesor es de 274 micrones \pm 0,5 %, ancho de 198 mm \pm 1 mm y color ámbar.

Especificaciones de ACLAR: *film* de alta barrera laminado PVC + Aclar. Su espesor es de 300 micrómetros \pm 0,5 %, ancho de 198 mm \pm 1 mm y color cristal.

Especificaciones de frasco PET ámbar 120 ml: material de politereftalato de etileno, pigmento ámbar. Boca de 28,0 mm, diámetro de la base del frasco de 51,8 mm y altura total de 108,0 mm. Capacidad de 120,0 ml y peso promedio de 25,0 g.

Especificaciones de frasco Vidrio ámbar 120 ml: material de vidrio tipo III conforme USP XXVIII, color ámbar. Boca de 28,0 mm, diámetro de la base del frasco de 52,2 mm y altura total de 104,4 mm. Capacidad de 120,0 ml y peso promedio de 94,0 g.

2. CASOS DE ESTUDIO Y ENTREVISTAS

2.1. Variables

Son aquellas que tienen la particularidad o capacidad de influir, incidir o afectar a otras variables, para este estudio tenemos lo siguiente.

2.1.1. Variables independientes

Se verificó en este estudio aquellas variables que pudieron causar alteración y ser manipulables para su estudio.

Tabla I. **Variables independientes para rupatadina 10 mg Tableta**

Variable	Controlable / No controlable	Descripción
Tiempo [meses]	Controlable	Frecuencia por analizar las muestras. Inicio, un mes, dos meses, tres meses y seis meses.
Temperatura [°C]		Dato constante en el panel de control de la cámara de estabilidad.
Humedad Relativa [%]		Dato constante en el panel de control de la cámara de estabilidad.

Fuente: elaboración propia.

Tabla II. **Variables independientes para rupatadina 10 mg/ml solución oral**

Variable	Controlable / No Controlable	Descripción
Tiempo [meses]	Controlable	Frecuencia a analizar las muestras. Inicio, un mes, dos meses, tres meses y seis meses.
Temperatura [°C]		Dato constante en el panel de control de la cámara de estabilidad.
Humedad Relativa [%]		Dato constante en el panel de control de la cámara de estabilidad.

Fuente: elaboración propia.

2.1.2. Variables dependientes

Fenómeno que depende del valor de la variable independiente.

Tabla III. **Variables dependientes para rupatadina 10 mg tableta**

Variable	Controlable / No Controlable	Descripción
Descripción	No controlables	Dependen del lote utilizado para el análisis y las condiciones de temperatura y humedad relativa a la que se sometió.
Color		
Olor		
Peso promedio [mg/tab]		
Disolución [%]		
Uniformidad contenido [mg/tab]		
Valoración rupatadina [mg/tab]		

Fuente: elaboración propia.

Tabla IV. **Variables dependientes para Rupatadina 10 mg/ml solución oral**

Variable	Controlable / No Controlable	Descripción
Descripción	No controlables	Dependen del lote utilizado para el análisis y las condiciones de temperatura y humedad relativa a la que se sometió.
Color		
Olor		
Sabor		
pH		
Valoración rupertadina [mg/mL]		

Fuente: elaboración propia.

2.2. Delimitación del campo de estudio

Este proyecto se limita, exclusivamente, a la cuantificación del principio activo de rupertadina en forma farmacéutica 1 mg/mL solución oral en empaque PET y vidrio y 10 mg tableta en empaque PVDC y ACLAR, así como a los análisis físicos correspondientes a cada forma farmacéutica, realizadas en la planta LANCASCO.

2.3. Recursos humanos

- Investigador: Lesly Gabriela Díaz Calderón.
- Asesor docente: Asesor docente Ing. Alejandro Recinos designado por EPS para guiar la parte práctica del proyecto y enfocarlo para la industria y objetivos del EPS.
- Asesor técnico: Dr. Adolfo Narciso Gramajo Antonio, asesor técnico encargado de guiar el proyecto a las necesidades de la empresa.

2.4. Recursos materiales disponibles

Para el proyecto se contó con los siguientes recursos materiales.

Equipo de oficina

- Computadora
- Impresora
- Hojas
- Insumos de oficina (lapiceros, calculadora, marcadores)

Equipo de laboratorio

- Balanza analítica Metter Toledo
- Espátula
- Beakers de Vidrio
- Beakers de Plástico
- Balones volumétricos de 100 ml, 50 ml, 25 ml y 10 ml color ámbar
- Tapones de balones volumétricos
- Probetas
- Pipetas
- Equipo HPLC, Agilent 1260 Infinity
- Viales para HPLC
- Columna LiChrospher 100 RP-18 endcapped (5 μ m) 250x4 mm
- Filtros de membrana de 0,45 micras
- Jeringas de plástico de 6 mL
- Disolutores Vankel y Sotax Smart
- Cámaras de Estabilidad CARON

Reactivos del laboratorio

- Estándar secundario de trabajo Rumatadina Fumarato
- Fosfato de Potasio Monobásico (KH_2PO_4)
- Metanol
- Acetonitrilo
- Ácido clorhídrico

2.5. Técnica cuantitativa

Se utilizaron dos métodos de análisis desarrollados internamente, uno para Rumatadina 10 mg Tableta y el otro para Rumatadina 1 mg/ml solución oral. Ambos métodos analíticos están validados con pruebas de selectividad, linealidad del sistema, linealidad del método, exactitud y repetibilidad intermedia de contenido y disolución según el caso, por lo que son métodos precisos y exactos. Esto se realizó por cromatografía líquida de alto rendimiento *HPLC* en LANCASCO S.A.

2.6. Recopilación y ordenamiento de la información

Para realizar la comparación de ambas estabilidades, los análisis se realizaron para la estabilidad acelerada en frecuencias de 1, 2, 3 y 6 meses y para la estabilidad sobreacelerada en frecuencias de 1, 2 y 3 meses para dos formas farmacéuticas y dos empaques primarios.

Se ingresaron a la cámara de estabilidad acelerada paquetes de tabletas en su empaque secundario como producto terminado y dentro de ellos iban en blíster PVDC y blíster ACLAR como empaques primarios, por cada frecuencia 5 cajas de cada tipo de blíster y en cada caja 2 blíster de 10 tabletas.

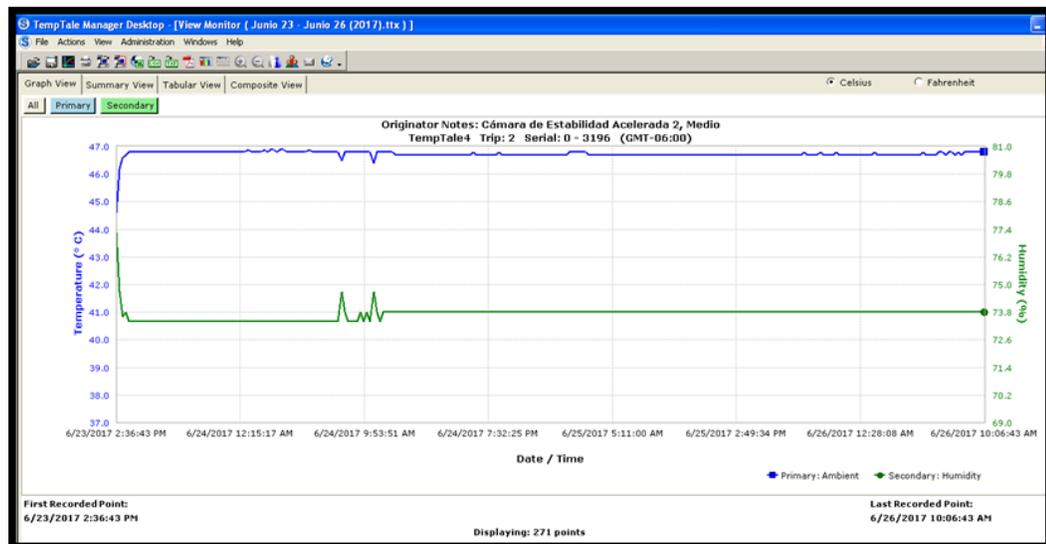
Y, de igual forma, se hicieron paquetes de tabletas para ingresar a la cámara que tenga las condiciones para la estabilidad sobreacelerada.

Para la forma farmacéutica solución oral se analizaron en dos empaques PET y Vidrio, se hicieron paquetes de cuatro cajas dentro de ellos iba un frasco de 120 ml por caja, ya sea PET o vidrio como empaque primario dependiendo el paquete por armar. Para la estabilidad acelerada se armaron 4 paquetes por cada empaque y para la estabilidad sobreacelerada se armaron 3 paquetes por cada empaque.

La cámara de estabilidad acelerada se encontraba en funcionamiento con las condiciones de 40 °C de temperatura y 75 % de humedad relativa, por lo que los paquetes se ingresaron inmediatamente, mientras que para la cámara que se usó para estabilidad sobreacelerada el departamento de validación la calibró y calificó antes de poder ingresar el producto. Para monitorear la temperatura y humedad relativa las cámaras traen incorporados dos medidores, uno de temperatura en grados Celsius y otro de humedad relativa en porcentaje. Como se muestra en el apéndice 3, página 87. Además, se utilizan otros medidores portátiles externos llamados TempTale®4 y registran gráficamente la temperatura [°C] y la humedad relativa [%] como se muestran en el apéndice 4, página 87. Estos datos se descargan en un programa especial que muestra la gráfica para mantener la certeza de que los medidores del equipo estén bien.

La descarga de los TempTale®4 se realizó mensualmente y el formato que se archiva del comportamiento es el siguiente.

Figura 1. **Monitoreo de temperatura y humedad relativa**



Fuente: elaboración propia.

Una vez verificadas las cámaras de estabilidad se ingresaron los paquetes de producto elaborados, con una identificación enfrente del paquete donde se consignó la fecha que debía sacarse de la cámara y la frecuencia que se sacó.

Cuando se sacó el paquete, una vez se cumplió el tiempo establecido, se realizaron los análisis correspondientes según su forma farmacéutica:

- Características organolépticas:
 - Tabletas: descripción, color, olor y peso promedio
 - Solución oral: descripción, color, olor, sabor y pH

- Cuantificación del contenido de Rupatadina
 - Tabletas: contenido recuperado en mg/tableta y % de disolución
 - Solución oral: Contenido recuperado en mg/ml

2.7. Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información

Los datos obtenidos de las mediciones se registraron digitalmente en veinticuatro tablas de Excel, donde doce son para cada tipo de estabilidad, seis de cada forma farmacéutica y tres de cada tipo de empaque. Aquí se colocaron los resultados obtenidos y datos relacionados con el proceso como: frecuencias y todos los parámetros de rupatadina 10 mg tableta, en otra tabla las frecuencias y parámetros de rupatadina 1 mg/mL solución oral, esto según su tipo de empaque primario.

Tabla V. **Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC para estabilidad acelerada (Lote 270916A)**

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Peso Promedio [mg/tab]	Disolución [%]	Contenido Rupatadina [mg/tab]
1	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm.	Levemente Rosada	Inoloro	250,0	99,62	10,0
2	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera.	Levemente Rosada	Inoloro	250,0	105,38	9,7
3	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera.	Rosado Moteado	Inoloro	251,0	101,46	10,3
6	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera.	Rosado Moteado	Inoloro	251,0	98,88	10,0

Fuente: elaboración propia.

Tabla VI. Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC para estabilidad acelerada (Lote 270916B)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Peso Promedio [mg/tab]	Disolución [%]	Contenido Rupatadina [mg/tab]
1	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm.	Levemente Rosada	Inoloro	251,0	101,01	10,0
2	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera.	Levemente Rosada	Inoloro	253,0	102,15	9,8
3	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera.	Rosado Moteado	Inoloro	252,0	101,49	10,1
6	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera.	Rosado Moteado	Inoloro	251,0	102,49	10,0

Fuente: elaboración propia.

Tabla VII. Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC para estabilidad acelerada (Lote 270916C)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Peso Promedio [mg/tab]	Disolución [%]	Contenido Rupatadina [mg/tab]
1	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm.	Levemente Rosada	Inoloro	254,0	101,64	10,1
2	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera.	Levemente Rosada	Inoloro	254,0	102,64	9,8
3	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera.	Rosado Moteado	Inoloro	254,0	101,28	10,2
6	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera.	Rosado Moteado	Inoloro	253,0	101,68	10,1

Fuente: elaboración propia.

Tabla VIII. Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR para estabilidad acelerada (Lote 270916A)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Peso Promedio [mg/tab]	Disolución [%]	Contenido Rupatadina [mg/tab]
1	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm.	Levemente rosada, mayormente blanco hueso	Inoloro	248,0	99,37	10,2
2	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm.	Levemente rosada, mayormente blanco hueso	Inoloro	249,0	103,02	9,8
3	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm.	Levemente rosada	Inoloro	249,0	101,98	9,9
6	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm Áspera	Rosado moteado	Inoloro	248,0	100,24	9,7

Fuente: elaboración propia.

Tabla IX. Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR para estabilidad acelerada (Lote 270916B)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Peso Promedio [mg/tab]	Disolución [%]	Contenido Rupatadina [mg/tab]
1	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm.	Levemente rosada, mayormente blanco hueso	Inoloro	250,0	101,24	10,0
2	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm.	Levemente rosada, mayormente blanco hueso	Inoloro	251,0	102,16	10,1
3	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm.	Levemente rosada	Inoloro	250,0	100,61	10,1
6	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm Áspera	Rosado moteado	Inoloro	251,0	96,94	10,1

Fuente: elaboración propia.

Tabla X. Frecuencias y parámetros para rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR para estabilidad acelerada (Lote 270916C)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Peso Promedio [mg/tab]	Disolución [%]	Contenido Rupatadina [mg/tab]
1	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm.	Levemente rosada, mayormente blanco hueso	Inoloro	251,0	101,96	10,3
2	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm.	Levemente rosada, mayormente blanco hueso	Inoloro	252,0	98,42	10,3
3	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm.	Levemente rosada	Inoloro	251,0	101,66	10,5
6	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera.	Rosado moteado	Inoloro	252,0	100,34	10,1

Fuente: elaboración propia.

Tabla XI. Frecuencias y parámetros para Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC para estabilidad sobre acelerada (Lote 270916A)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Peso Promedio [mg/tab]	Disolución [%]	Contenido Rupatadina [mg/tab]
1	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera.	Rosada moteada	Inoloro	250,0	105,83	10,0
2	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera.	Rosada moteada	Inoloro	248,0	101,84	9,8
3	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera.	Rosada moteada	Inoloro	249,0	100,21	10,0

Fuente: elaboración propia.

Tabla XII. Frecuencias y parámetros para Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC para estabilidad sobre acelerada (Lote 270916B)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Peso Promedio [mg/tab]	Disolución [%]	Contenido Rupatadina [mg/tab]
1	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera	Rosada moteada	Inoloro	252,0	107,52	10,2
2	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera	Rosada moteada	Inoloro	252,0	105,54	10,1
3	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Áspera	Rosada moteada	Inoloro	252,0	100,83	10,0

Fuente: elaboración propia.

Tabla XIII. Frecuencias y parámetros para Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC para estabilidad sobre acelerada (Lote 270916C)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Peso Promedio [mg/tab]	Disolución [%]	Contenido Rupatadina [mg/tab]
1	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm Áspera	Rosada moteada	Inoloro	254,0	107,20	10,2
2	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm Áspera	Rosada moteada	Inoloro	252,0	101,94	9,9
3	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm Áspera	Rosada moteada	Inoloro	253,0	102,52	10,0

Fuente: elaboración propia.

Tabla XIV. **Frecuencias y parámetros para Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR para estabilidad sobre acelerada (Lote 270916A)**

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Peso Promedio [mg/tab]	Disolución [%]	Contenido Rupatadina [mg/tab]
1	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm.	Levemente Rosada	Inoloro	249,0	106,98	9,9
2	Tableta redonda biconvexa de 9,0mm. Levemente áspera.	Levemente Rosada	Inoloro	248,0	102,20	10,0
3	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Poco áspera.	Levemente moteada de rosado	Inoloro	249,0	100,39	10,1

Fuente: elaboración propia.

Tabla XV. **Frecuencias y parámetros para Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR para estabilidad sobre acelerada (Lote 270916B)**

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Peso Promedio [mg/tab]	Disolución [%]	Contenido Rupatadina [mg/tab]
1	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm.	Levemente Rosada	Inoloro	251,0	106,97	10,1
2	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Levemente áspera.	Levemente Rosada	Inoloro	251,0	102,15	9,8
3	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Poco áspera.	Levemente moteada de rosado	Inoloro	251,0	102,44	9,9

Fuente: elaboración propia.

Tabla XVI. Frecuencias y parámetros para Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR para estabilidad sobre acelerada (Lote 270916C)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Peso Promedio [mg/tab]	Disolución [%]	Contenido Rupatadina [mg/tab]
1	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm.	Levemente Rosada	Inoloro	252,0	106,47	10,2
2	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Levemente áspera.	Levemente Rosada	Inoloro	254,0	103,69	10,1
3	Tableta redonda biconvexa de 9,0 mm. Poco áspera.	Levemente moteada de rosado	Inoloro	253,0	102,03	10,0

Fuente: elaboración propia.

Tabla XVII. Frecuencias y parámetros para Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET para estabilidad acelerada (Lote 091016A)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Sabor	pH	Contenido Rupatadina [mg/ml]
1	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce (leve)	4,54	1,01
2	Líquido ligeramente amarillo, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo	Banano	Banano, dulce (leve)	4,56	0,93
3	Líquido ligeramente amarillo, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo	Banano	Banano, dulce (leve)	4,57	0,90
6	Líquido ligeramente amarillo, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo	Banano	Banano, dulce (leve)	4,56	0,93

Fuente: elaboración propia.

Tabla XVIII. Frecuencias y parámetros para Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET para estabilidad acelerada (Lote 091016B)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Sabor	pH	Contenido Rupatadina [mg/ml]
1	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce (leve)	5,10	0,98
2	Líquido ligeramente amarillo, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo	Banano	Banano, dulce (leve)	5,10	0,95
3	Líquido ligeramente amarillo, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo	Banano	Banano, dulce (leve)	5,10	0,90
6	Líquido ligeramente amarillo, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo	Banano	Banano, dulce (leve)	5,09	0,95

Fuente: elaboración propia.

Tabla XIX. Frecuencias y parámetros para Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET para estabilidad acelerada (Lote 091016C)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Sabor	pH	Contenido Rupatadina [mg/ml]
1	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro, ligeramente amarillo	Banano	Banano, dulce (leve)	5,10	0,97
2	Líquido ligeramente amarillo, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo	Banano	Banano, dulce (leve)	5,09	0,94
3	Líquido ligeramente amarillo, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo	Banano	Banano, dulce (leve)	5,08	0,89
6	Líquido ligeramente amarillo, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo	Banano	Banano, dulce (leve)	5,09	0,94

Fuente: elaboración propia.

Tabla XX. Frecuencias y parámetros para Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque vidrio para estabilidad acelerada (Lote 091016A)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Sabor	pH	Contenido Rupatadina [mg/ml]
1	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	4,60	0,98
2	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	4,56	0,96
3	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	4,56	0,90
6	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	4,55	0,97

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXI. Frecuencias y parámetros para Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque vidrio para estabilidad acelerada (Lote 091016B)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Sabor	pH	Contenido Rupatadina [mg/ml]
1	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	5,13	0,97
2	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	5,10	0,97
3	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	5,09	0,86
6	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	5,08	0,99

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXII. Frecuencias y parámetros para Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque vidrio para estabilidad acelerada (Lote 091016C)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Sabor	pH	Contenido Rupatadina [mg/ml]
1	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	5,11	0,96
2	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	5,10	0,97
3	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	5,10	0,90
6	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	5,09	0,96

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXIII. Frecuencias y parámetros para Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET para estabilidad sobre acelerada (Lote 091016A)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Sabor	pH	Contenido Rupatadina [mg/ml]
1	Líquido ligeramente amarillo, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo	Banano	Banano, dulce	4,55	0,94
2	Líquido ligeramente amarillo (más que el de ESA 1 mes), poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo (más que el de ESA 1 mes)	Banano	Banano, dulce	4,56	0,94
3	Líquido ligeramente amarillo, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo (como el de la ESA 2 meses)	Banano	Banano, dulce	4,58	0,93

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXIV. Frecuencias y parámetros para Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET para estabilidad sobre acelerada (Lote 091016B)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Sabor	pH	Contenido Rupatadina [mg/ml]
1	Líquido ligeramente amarillo, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo	Banano	Banano, dulce	5,10	0,92
2	Líquido ligeramente amarillo (más que el de ESA 1 mes), poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo (más que el de ESA 1 mes)	Banano	Banano, dulce	5,10	0,96
3	Líquido ligeramente amarillo, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo (como el de la ESA 2 meses)	Banano	Banano, dulce	5,10	0,94

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXV. Frecuencias y parámetros para Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET para estabilidad sobre acelerada (Lote 091016C)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Sabor	pH	Contenido Rupatadina [mg/ml]
1	Líquido ligeramente amarillo, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo	Banano	Banano, dulce	5,10	0,96
2	Líquido ligeramente amarillo (más que el de ESA 1 mes), poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo (más que el de ESA 1 mes)	Banano	Banano, dulce	5,09	0,93
3	Líquido ligeramente amarillo, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Ligeramente amarillo (como el de la ESA 2 meses)	Banano	Banano, dulce	5,10	0,92

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXVI. Frecuencias y parámetros para Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque vidrio para estabilidad sobre acelerada (Lote 091016A)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Sabor	pH	Contenido Rupatadina [mg/ml]
1	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	4,56	0,96
2	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	4,59	0,95
3	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	4,60	0,93

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXVII. Frecuencias y Parámetros para Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque vidrio para estabilidad sobre acelerada (Lote 091016B)

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Sabor	pH	Contenido Rupatadina [mg/ml]
1	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	5,10	0,97
2	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	5,11	0,95
3	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	5,13	0,97

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXVIII. **Frecuencias y parámetros para Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque vidrio para estabilidad sobre acelerada (Lote 091016C)**

Frecuencia [meses]	Descripción	Color	Olor	Sabor	pH	Contenido Rupatadina [mg/ml]
1	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	5,10	1,06
2	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	5,11	0,96
3	Líquido incoloro, poco viscoso, libre de materias extrañas.	Incoloro	Banano	Banano, dulce	5,12	0,96

Fuente: elaboración propia.

Los registros físicos se almacenaron en carpetas *leitz*. los cuales se entregaron al finalizar el proyecto para seguir con el proceso de reporte final. Este se adjunta al presentar la documentación para su registro respectivo.

2.8. Análisis estadístico

Se realiza el promedio de los parámetros para Rupatadina 10 mg tableta de la siguiente manera:

- Peso promedio [mg/tab]: promedio de 20 tabletas
- Disolución [%]: promedio de 6 disoluciones leídas en HPLC
- Valoración [mg/tab]: promedio de 2 muestras leídas en HPLC

Por lo tanto, se medirá el promedio de cada parámetro según la siguiente ecuación:

Ecuación No. 1

$$C_{prom} = \sum_i^n \frac{C_i}{n}$$

Con los resultados de los valores tabulados de la valoración de contenido de Rupatadina [mg/tab] o [mg/ml] según sea su forma farmacéutica se calcula el porcentaje recuperado en Rupatadina. Donde para la forma farmacéutica 10 mg tableta se utiliza la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Recuperado} = \frac{X \text{ mg/tab}}{10 \text{ mg/tab}} * 100 \quad \text{Ecuación No. 2}$$

Donde:

X = Contenido recuperado de Rupatadina (mg/tab)

Y para la forma farmacéutica 1 mg/ml Solución Oral se utiliza la siguiente ecuación:

Donde:

$$\% \text{ Recuperado} = \frac{Y \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} * 100 \quad \text{Ecuación No. 3}$$

Donde:

Y = Contenido recuperado de Rupatadina (mg/ml)

Al haber obtenido los valores en porcentaje del contenido recuperado de rupertadina, se ingresan estos valores a la hoja de excel en la parte correspondiente de la tabla donde dice (% de concentración recuperado) según la frecuencia correspondiente.

Para la frecuencia de días con valor cero se ingresa el valor obtenido correspondiente al arranque del estudio de estabilidad, siendo este valor constante para comparar como porcentaje de concentración inicial real. Al ingresar estos valores se genera automáticamente la gráfica de orden de reacción cero [Tiempo vs. %Concentración], uno [Tiempo vs. Ln Concentración] y dos [Tiempo vs. 1/Concentración] y sus líneas de tendencia lineal, así como su coeficiente de correlación, el cual se debe buscar el más próximo a la unidad.

Dependiendo el orden de reacción elegido se encuentra el valor de la constante de velocidad en ambas temperaturas y se gráfica [1/temperatura vs. Log K] para obtener la energía de activación. La energía de activación obtenida será utilizada en la ecuación de Arrhenius y así se obtendrá la constante de velocidad a 30 °C (303 K).

$$\text{Log } K_{(303 \text{ K})} = (E_a / 2.303 \cdot R) (1/T) + \text{Log } A \quad \text{Ecuación No. 4.}$$

Donde:

$K_{(303 \text{ K})}$ = Constante de velocidad a 303 K

E_a = Energía de activación (cal/K* mol)

R = Constante universal de los gases (1.987 cal/K* mol).

T = Temperatura (K).

$\text{Log } A$ = Valor de intersección de la gráfica obtenida (valor de "b" en la ecuación lineal de la gráfica $y = mx + b$)

Por último, teniendo el valor de la constante de velocidad a 30 °C (303 K), se obtiene la vida útil tentativa que tendrá el medicamento hasta que la rupatadina llegue a un 90 % de su potencial inicial en condiciones de almacenamiento correcta. Siendo para orden cero la siguiente ecuación:

$$t (90 \%) = (0,1 * C_o) / K_{(303 \text{ k})} \quad \text{Ecuación No. 5}$$

Y para orden uno la siguiente ecuación:

$$t (90 \%) = (0,105360) / K_{(303 \text{ k})} \quad \text{Ecuación No. 6}$$

Al obtener el valor de vida útil tentativa que tendrá el medicamento hasta que la rupatadina llegue a un 90 % experimentalmente, se hará una comparación de los resultados obtenidos en la estabilidad acelerada y la estabilidad sobreacelerada, tanto para tableta como solución oral, para verificar la similitud de los resultados en ambos estudios de estabilidad.

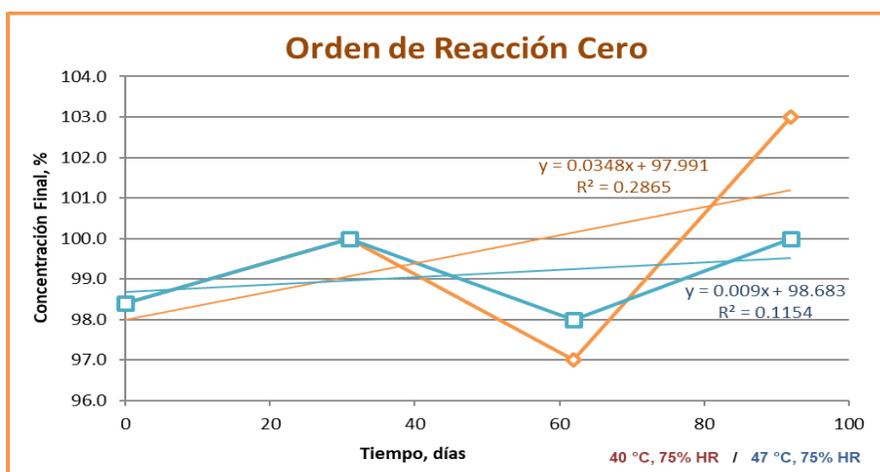
3. RESULTADOS

Tabla XXIX. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916A1)**

Condiciones		Temperatura = 40°C y humedad relativa = 75%			Temperatura = 47°C y humedad relativa = 75%		
Concentración inicial [%]	Tiempo [días]	Concentración final [%]	ln Cf	1 / Cf	Concentración final [%]	ln Cf	1 / Cf
98,4	0	98,4	4,5890	0,01016	98,4	4,5890	0,01016
98,4	31	100,0	4,6052	0,01000	100,0	4,6052	0,01000
98,4	62	97,0	4,5747	0,01031	98,0	4,5850	0,01020
98,4	92	103,0	4,6347	0,00971	100,0	4,6052	0,01000

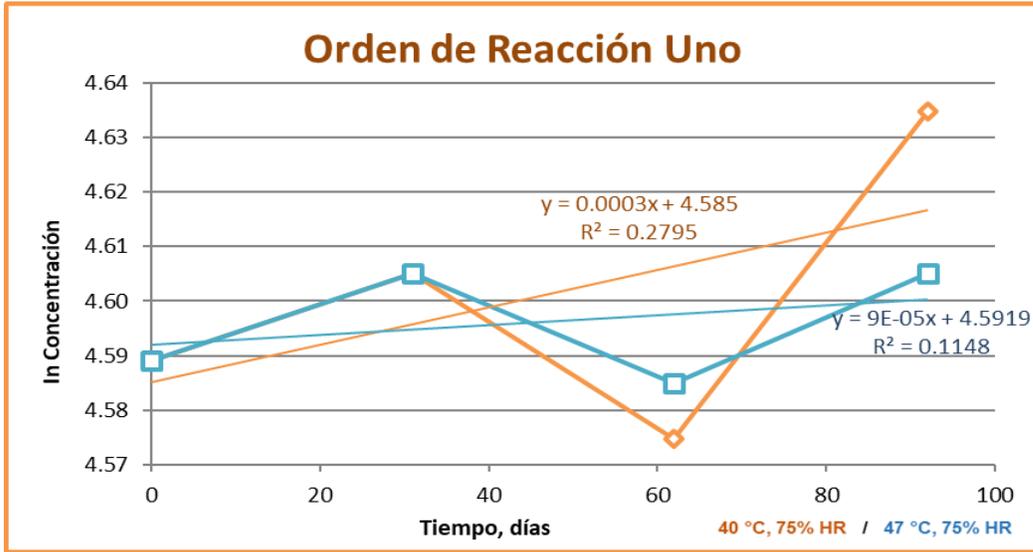
Fuente: elaboración propia.

Figura 2. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916A2)**



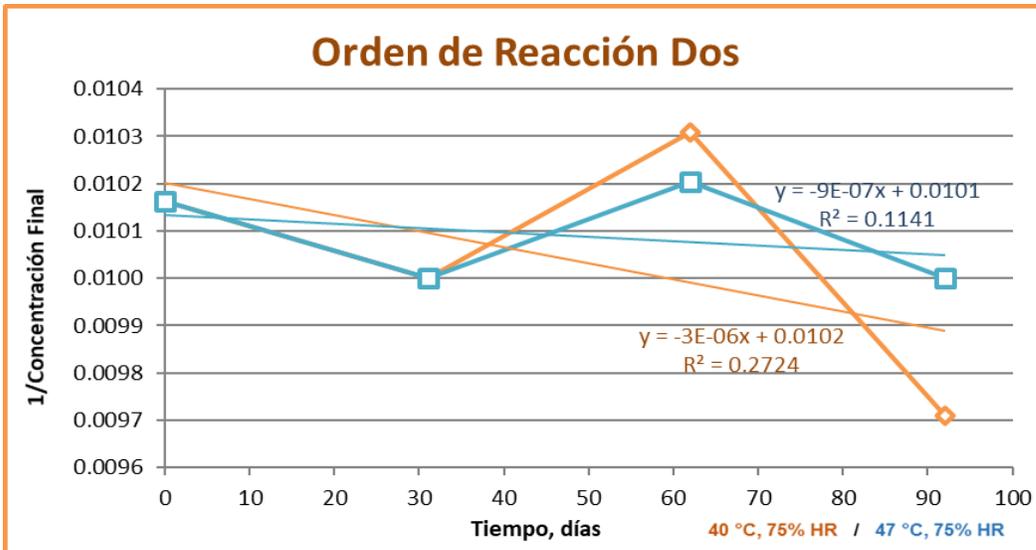
Fuente: elaboración propia.

Figura 3. Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916A3)



Fuente: elaboración propia.

Figura 4. Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916A)



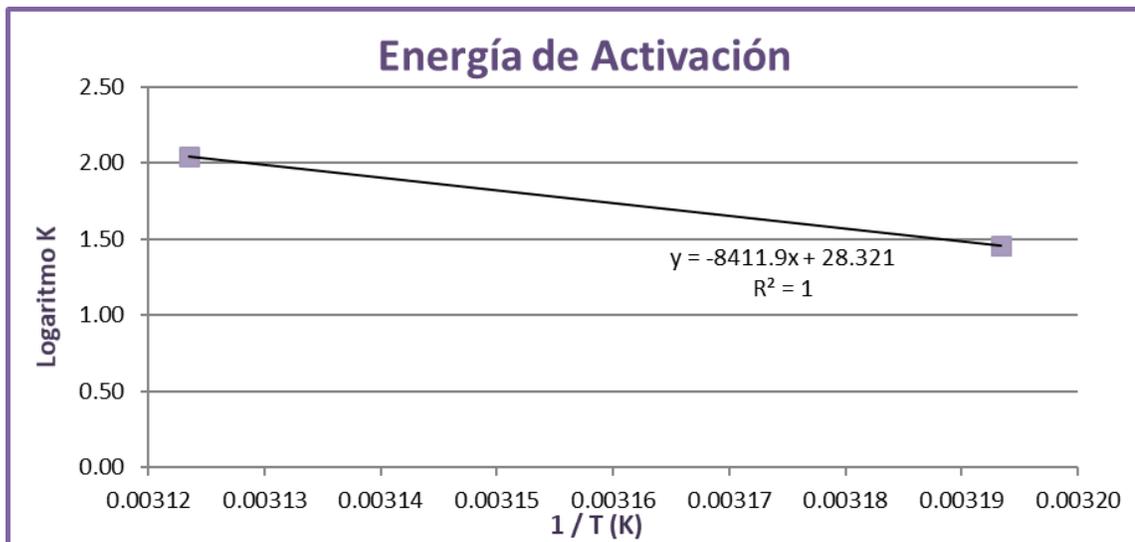
Fuente: elaboración propia.

Tabla XXX. **Energía de activación para RUPATADINA 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916A)**

Cálculo de la energía de activación [Ea]				
Temperatura [°C]	Temperatura [K]	1 / T [K]	Constante K	Logaritmo K
40	313,15	0,003193	0,0348	1,45842
47	320,15	0,003124	0,0090	2,04576

Fuente: elaboración propia.

Figura 5. **Energía de activación RUPATADINA 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916A)**



Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXI. **Vida útil para Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916A)**

Orden cero	
Datos	
$(E_a / 2.303 \cdot R) = -8411,9 \text{ cal/K} \cdot \text{mol}$	
$R = 1,987 \text{ cal/K} \cdot \text{mol}$	
$T = 303,15 \text{ K}$	
$\text{Log } A = 28,321$	
$K(30^\circ\text{C}) = 3,74$	
Vida útil	
$t(90\%) =$	$(0.1 \cdot C_o) / K(30^\circ\text{C})$
$t(90\%) =$	2,8 Días

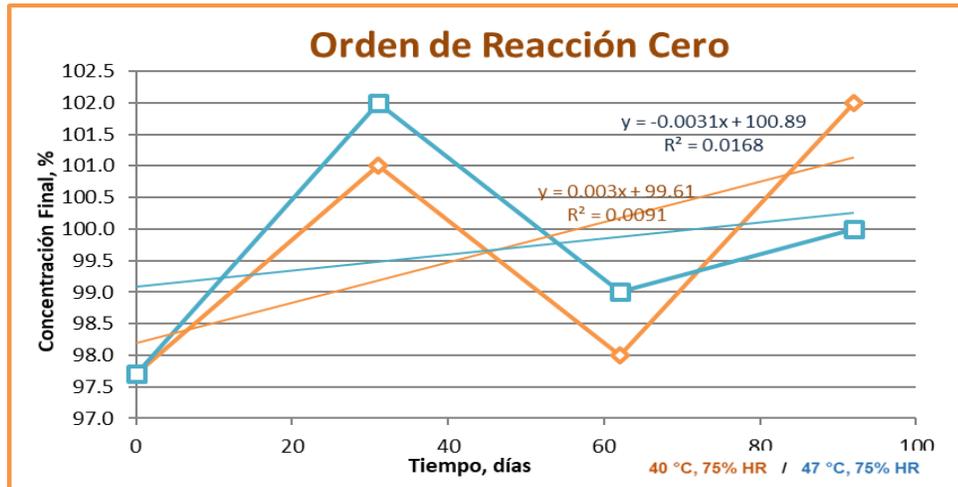
Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXII. **Rupatadina 10 mg Tableta en empaque PVDC (Lote 270916B)**

<i>Condiciones</i>		<i>Temperatura = 40°C y humedad relativa = 75%</i>			<i>Temperatura = 47°C y humedad relativa = 75%</i>		
Concentración inicial [%]	Tiempo [días]	Concentración final [%]	In Cf	1 / Cf	Concentración final [%]	In Cf	1 / Cf
100,0	0	100,0	4,6052	0,01000	100,0	4,6052	0,01000
100,0	31	100,0	4,6052	0,01000	102,0	4,6250	0,00980
100,0	62	98,0	4,5850	0,01020	101,0	4,6151	0,00990
100,0	92	101,0	4,6151	0,00990	100,0	4,6052	0,01000

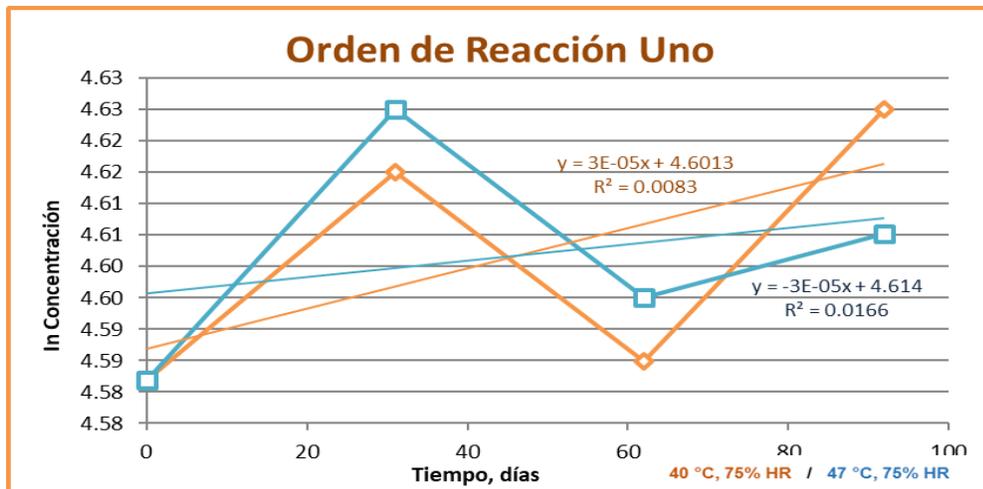
Fuente: elaboración propia.

Figura 6. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916B1)**



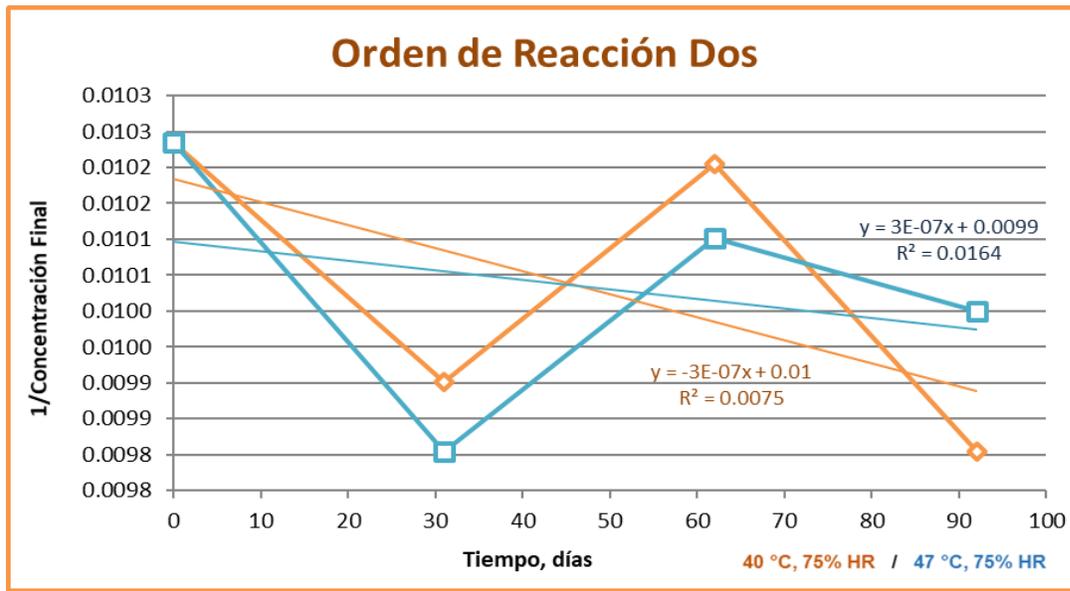
Fuente: elaboración propia.

Figura 7. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916B2)**



Fuente: elaboración propia.

Figura 8. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916B3)**



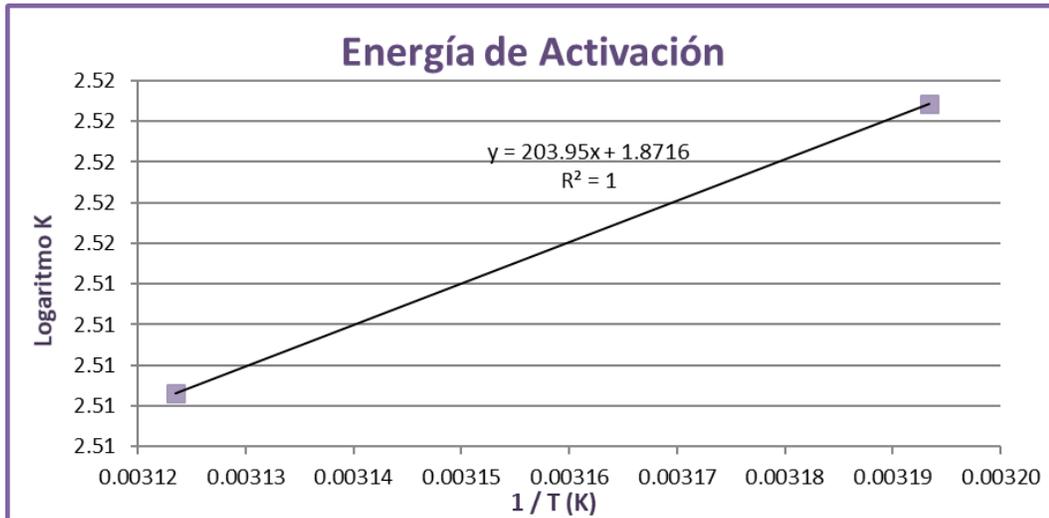
Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXIII. **Energía de activación para Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916B)**

Cálculo de la energía de activación [Ea]				
Temperatura [°C]	Temperatura [K]	1 / T [K]	Constante K	Logaritmo K
40	313,15	0,003193	0,0030	2,52288
47	320,15	0,003124	0,0031	2,50864

Fuente: elaboración propia.

Figura 9. **Energía de activación Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916B)**



Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXIV. **Vida Útil para Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916B)**

Orden cero	
Datos:	
$(E_a / 2,303 \cdot R) =$	203,95 cal/K [°] mol
$R =$	1,987 cal/K [°] mol
$T =$	303,15 K
$\text{Log } A =$	1,8716
$K(30^\circ\text{C}) =$	350,2428
Vida útil	
$t(90\%) =$	$(0.1 \cdot C_0) / K(30^\circ\text{C})$
$t(90\%) =$	0,03 días

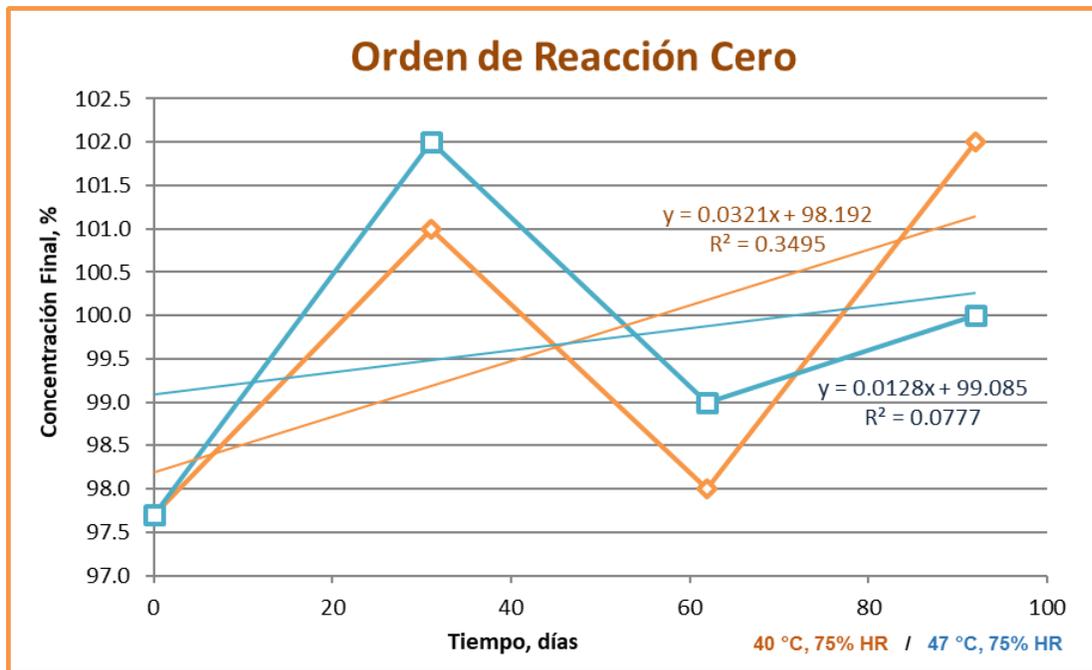
Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXV. Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916C)

Condiciones		Temperatura = 40°C y humedad relativa = 75%			Temperatura = 47°C y humedad relativa = 75%		
Concentración inicial [%]	Tiempo [días]	Concentración final [%]	ln Cf	1 / Cf	Concentración final [%]	ln Cf	1 / Cf
97,7	0	97,7	4,5819	0,01024	97,7	4,5819	0,01024
97,7	31	101,0	4,6151	0,00990	102,0	4,6250	0,00980
97,7	62	98,0	4,5850	0,01020	99,0	4,5951	0,01010
97,7	92	102,0	4,6250	0,00980	100,0	4,6052	0,01000

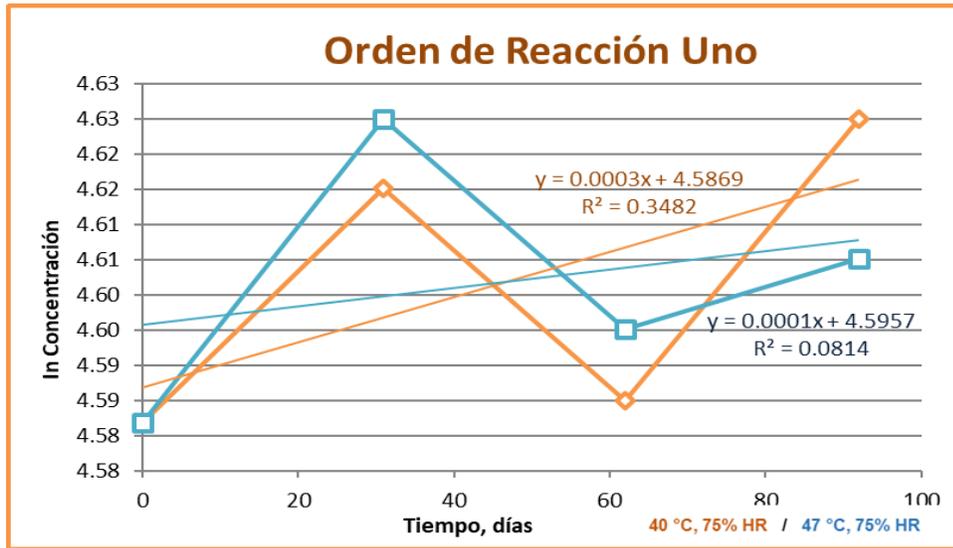
Fuente: elaboración propia.

Figura 10. Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916C1)



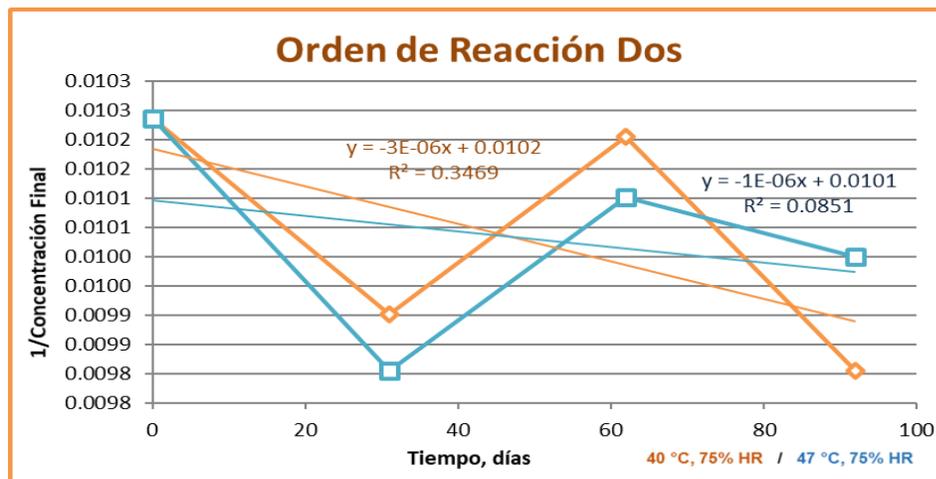
Fuente: elaboración propia.

Figura 11. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916C2)**



Fuente: elaboración propia.

Figura 12. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916C3)**



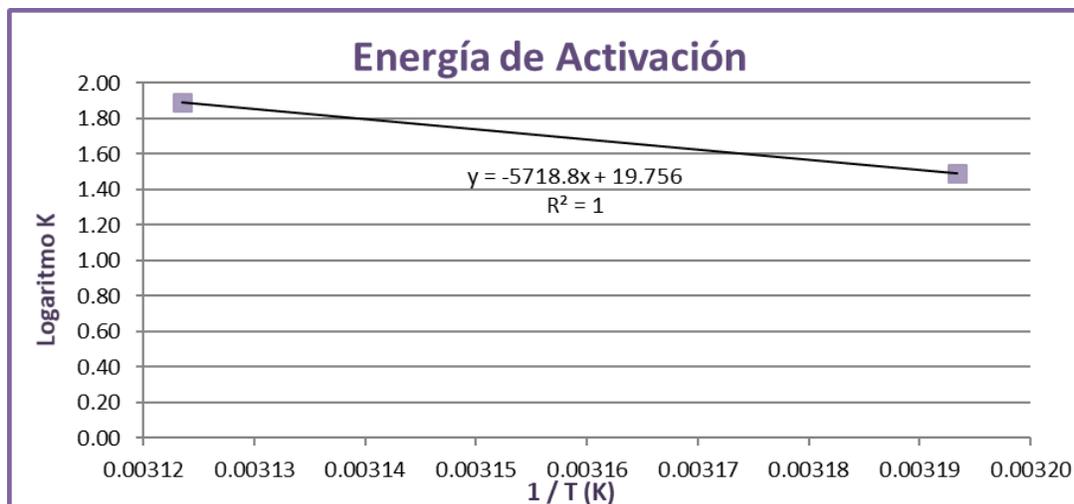
Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXVI. **Energía de activación para Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916C)**

Cálculo de la energía de activación [Ea]				
Temperatura [°C]	Temperatura [K]	1 / T [K]	Constante K	Logaritmo K
40	313,15	0,003193	0,0321	1,49349
47	320,15	0,003124	0,0128	1,89279

Fuente: elaboración propia.

Figura 13. **Energía de activación Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916C)**



Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXVII. **Vida útil para Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC (Lote 270916C)**

Orden cero	
Datos:	
$(E_a / 2,303 \cdot R) = -5718,8 \text{ cal/K} \cdot \text{mol}$	
$R = 1,987 \text{ cal/K} \cdot \text{mol}$	
$T = 303,15 \text{ K}$	
$\text{Log A} = 19,756$	
$K(30^\circ\text{C}) = 7,7877$	
Vida útil	
$t(90\%) =$	$(0,1 \cdot C_0) / K(30^\circ\text{C})$
$t(90\%) =$	1,3 Días

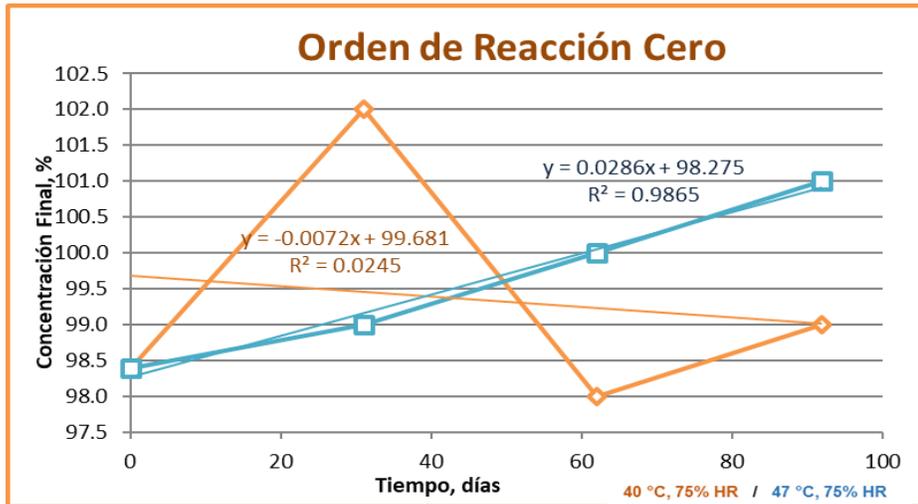
Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXVIII. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916A)**

<i>Condiciones</i>		<i>Temperatura = 40°C y humedad relativa = 75%</i>			<i>Temperatura = 47°C y humedad relativa = 75%</i>		
<i>Concentración Inicial [%]</i>	<i>Tiempo [días]</i>	<i>Concentración Final [%]</i>	<i>ln Cf</i>	<i>1 / Cf</i>	<i>Concentración Final [%]</i>	<i>ln Cf</i>	<i>1 / Cf</i>
98,4	0	98,4	4,5890	0,01016	98,4	4,5890	0,01016
98,4	31	102,0	4,6250	0,00980	99,0	4,5951	0,01010
98,4	62	98,0	4,5850	0,01020	100,0	4,6052	0,01000
98,4	92	99,0	4,5951	0,01010	101,0	4,6151	0,00990

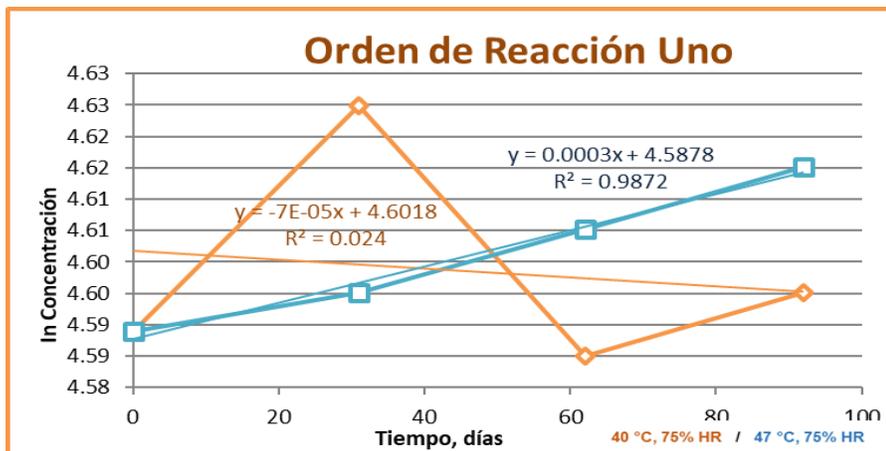
Fuente: elaboración propia.

Figura 14. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916A1)**



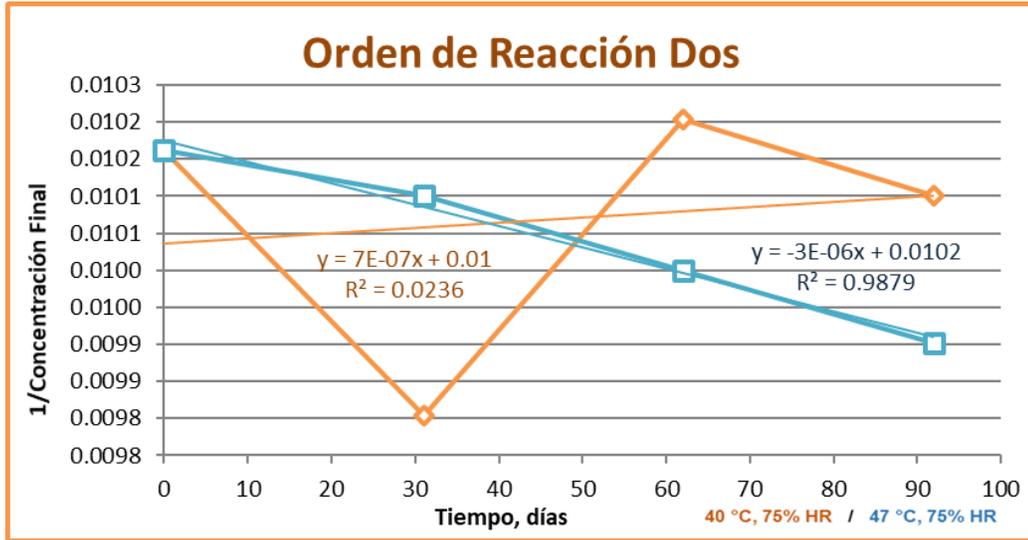
Fuente: elaboración propia.

Figura 15. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916A2)**



Fuente: elaboración propia.

Figura 16. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916A3)**



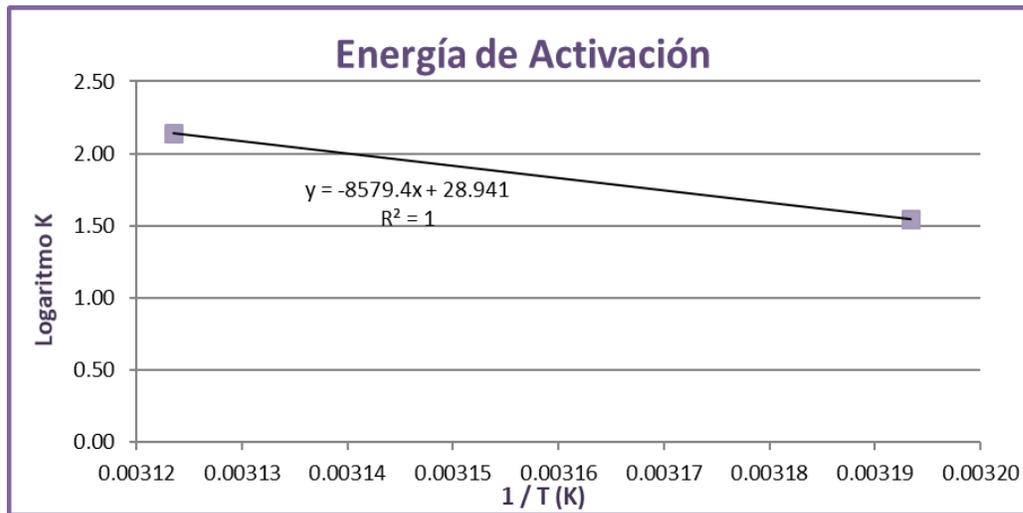
Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXIX. **Energía de activación para Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916A)**

Cálculo de la energía de activación [Ea]				
Temperatura [°C]	Temperatura [K]	1 / T [K]	Constante K	Logaritmo K
40	313,15	0,003193	0,0072	2,14267
47	320,15	0,003124	0,0286	1,54363

Fuente: elaboración propia.

Figura 17. **Energía de activación Rumatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916A)**



Fuente: elaboración propia.

Tabla XL. **Vida útil para Rumatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916A)**

Orden cero	
Datos:	
$(E_a / 2,303 \cdot R) =$	-8579,4 cal/K*mol
R =	1,987 cal/K*mol
T =	303,15 K
Log A =	28,941
K(30°C) =	4,367
Vida útil	
t (90%) =	$(0.1 \cdot C_0) / K(30^\circ\text{C})$
t (90%) =	2,3 días

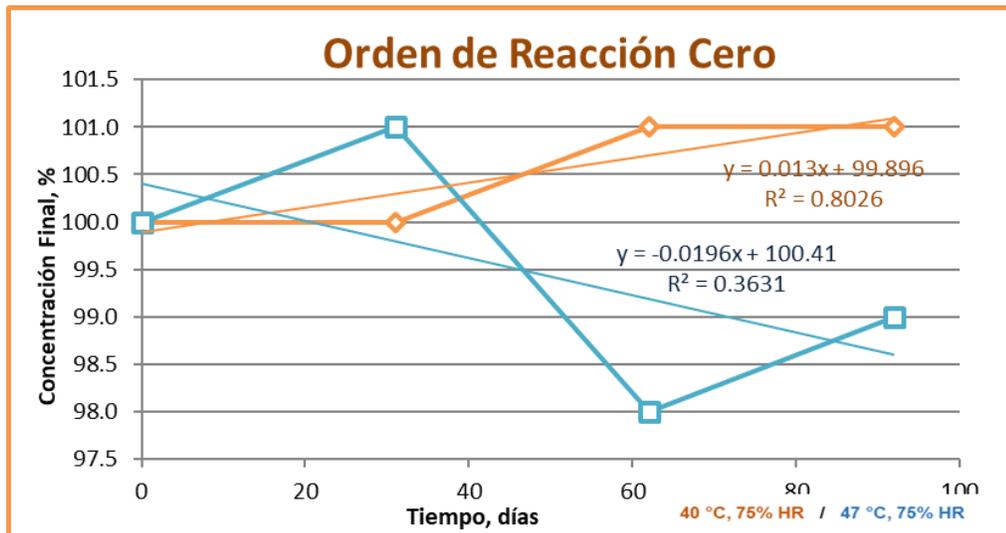
Fuente: elaboración propia.

Tabla XLI. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916B)**

Condiciones		Temperatura = 40°C y humedad relativa = 75%			Temperatura = 47°C y humedad relativa = 75%		
Concentración inicial [%]	Tiempo [días]	Concentración final [%]	In Cf	1 / Cf	Concentración final [%]	In Cf	1 / Cf
100,0	0	100,0	4,6052	0,01000	100,0	4,6052	0,01000
100,0	31	100,0	4,6052	0,01000	101,0	4,6151	0,00990
100,0	62	101,0	4,6151	0,00990	98,0	4,5850	0,01020
100,0	92	101,0	4,6151	0,00990	99,0	4,5951	0,01010

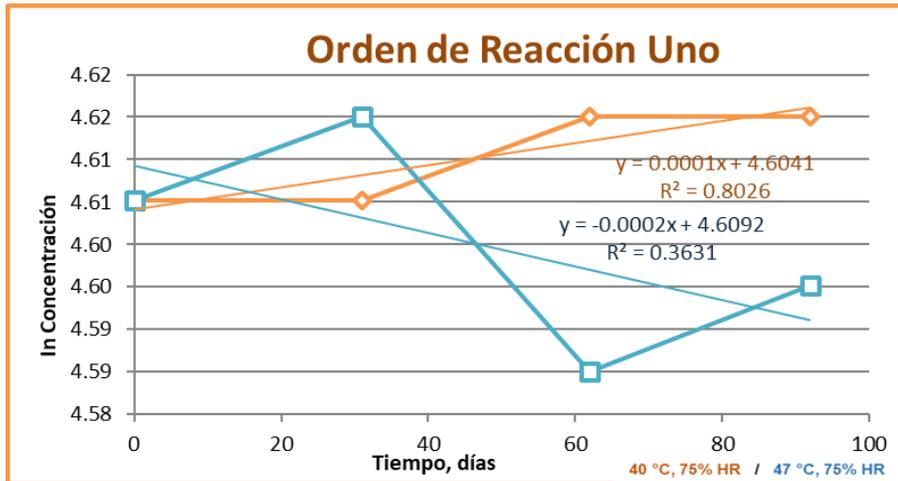
Fuente: elaboración propia.

Figura 18. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916B1)**



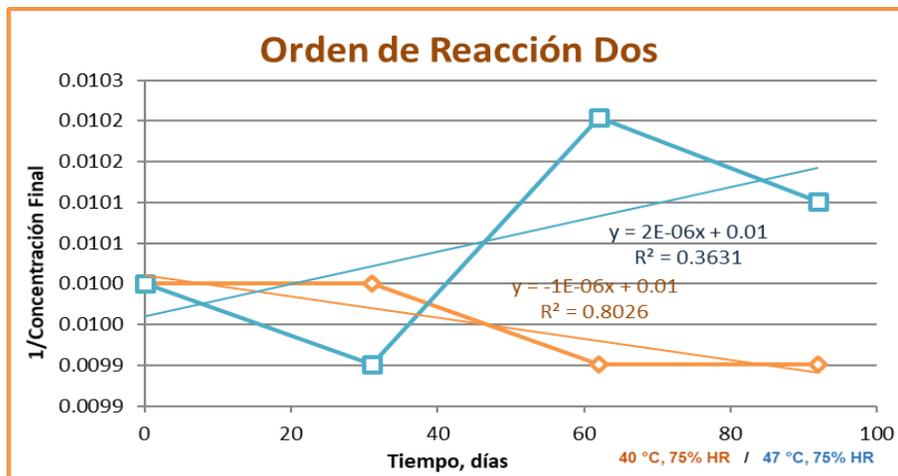
Fuente: elaboración propia.

Figura 19. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916B2)**



Fuente: elaboración propia.

Figura 20. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916B3)**



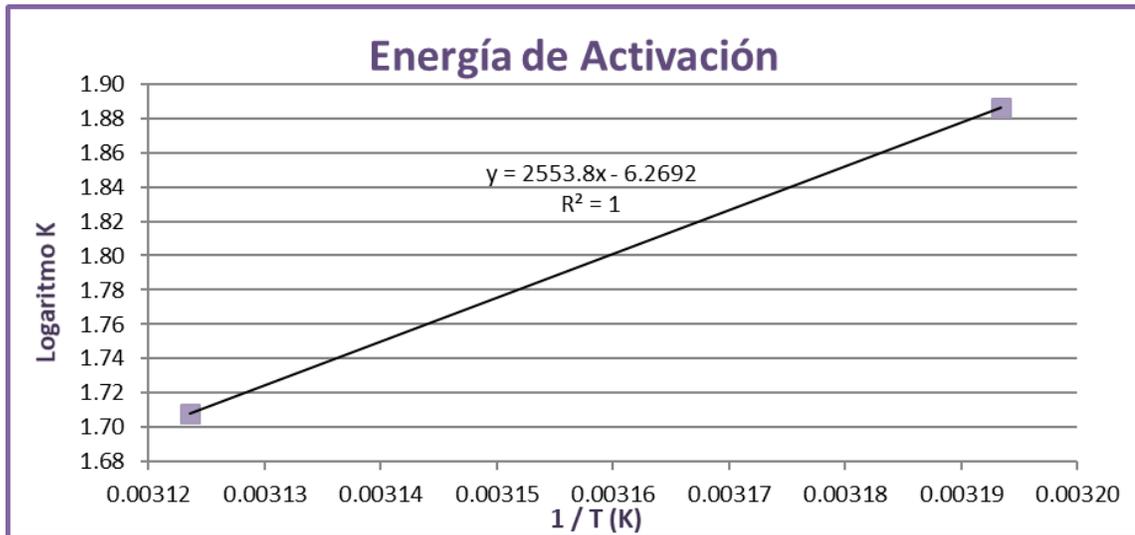
Fuente: elaboración propia.

Tabla XLII. **Energía de activación para Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916B)**

Cálculo de la energía de activación [Ea]				
Temperatura [°C]	Temperatura [K]	1 / T [K]	Constante K	Logaritmo K
40	313,15	0,003193	0,0130	1,88606
47	320,15	0,003124	0,0196	1,70774

Fuente: elaboración propia.

Figura 21. **Energía de activación Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916B)**



Fuente: elaboración propia.

Tabla XLIII. **Vida útil para Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916B)**

Orden cero	
Datos:	
$(E_a / 2,303 \cdot R) =$	2553,8 cal/K \cdot mol
R =	1,987 cal/K \cdot mol
T =	303,15 K
Log A =	-6,2692
K(30°C) =	142,89
Vida útil	
t (90%) =	$(0.1 \cdot C_0) / K(30^\circ\text{C})$
t (90%) =	0,07 días

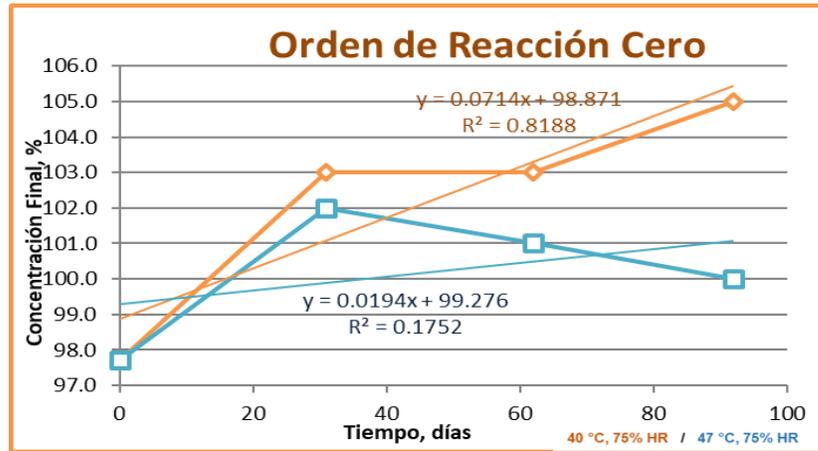
Fuente: elaboración propia.

Tabla XLIV. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916C)**

<i>Condiciones</i>		<i>Temperatura = 40°C y humedad relativa = 75%</i>			<i>Temperatura = 47°C y humedad relativa = 75%</i>		
<i>Concentración Inicial [%]</i>	<i>Tiempo [días]</i>	<i>Concentración Final [%]</i>	<i>ln Cf</i>	<i>1 / Cf</i>	<i>Concentración Final [%]</i>	<i>ln Cf</i>	<i>1 / Cf</i>
97,7	0	97,7	4,5819	0,01024	97,7	4,5819	0,01024
97,7	31	103,0	4,6347	0,00971	102,0	4,6250	0,00980
97,7	62	103,0	4,6347	0,00971	101,0	4,6151	0,00990
97,7	92	105,0	4,6540	0,00952	100,0	4,6052	0,01000

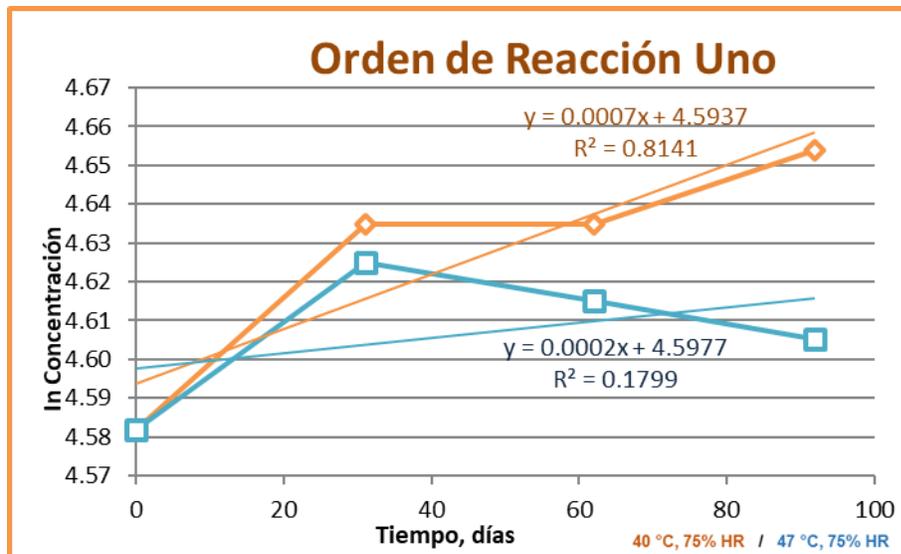
Fuente: elaboración propia.

Figura 22. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916C1)**



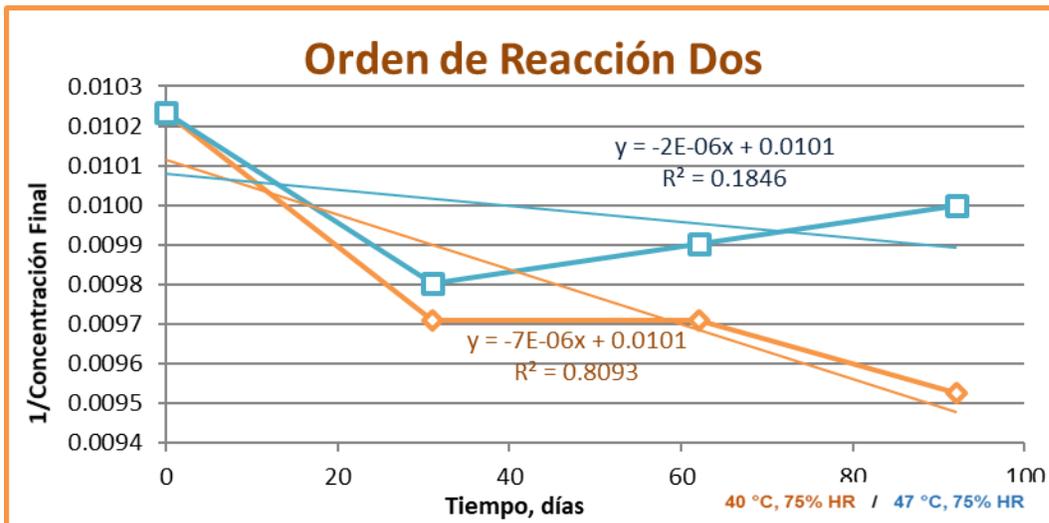
Fuente: elaboración propia.

Figura 23. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916C2)**



Fuente: elaboración propia.

Figura 24. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916C3)**



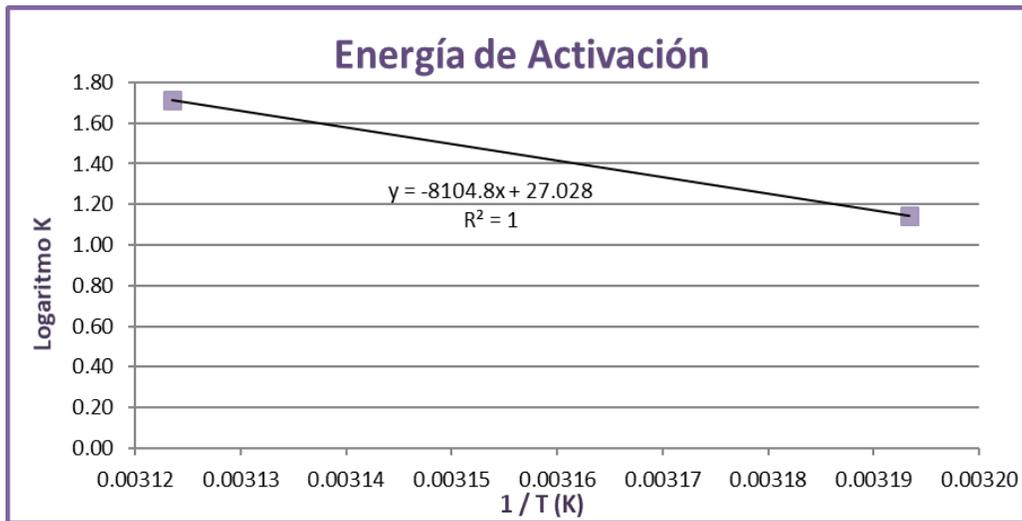
Fuente: elaboración propia.

Tabla XLV. **Energía de activación para Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916C)**

Cálculo de la energía de activación [Ea]				
Temperatura [°C]	Temperatura [K]	1 / T [K]	Constante K	Logaritmo K
40	313,15	0,003193	0,0714	1,14630
47	320,15	0,003124	0,0194	1,71220

Fuente: elaboración propia.

Figura 25. **Energía de activación Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916C)**



Fuente: elaboración propia.

Tabla XLVI. **Vida útil para Rupatadina 10 mg tableta en empaque ACLAR (Lote 270916C)**

Orden cero	
Datos:	
$(E_a / 2,303 \cdot R) =$	-8104,8 cal/K*mol
R =	1,987 cal/K*mol
T =	303,15 K
Log A =	27,028
K(30°C) =	1,96
Vida útil	
t (90%) =	$(0.1 \cdot C_0) / K(30^\circ\text{C})$
t (90%) =	5,0 días

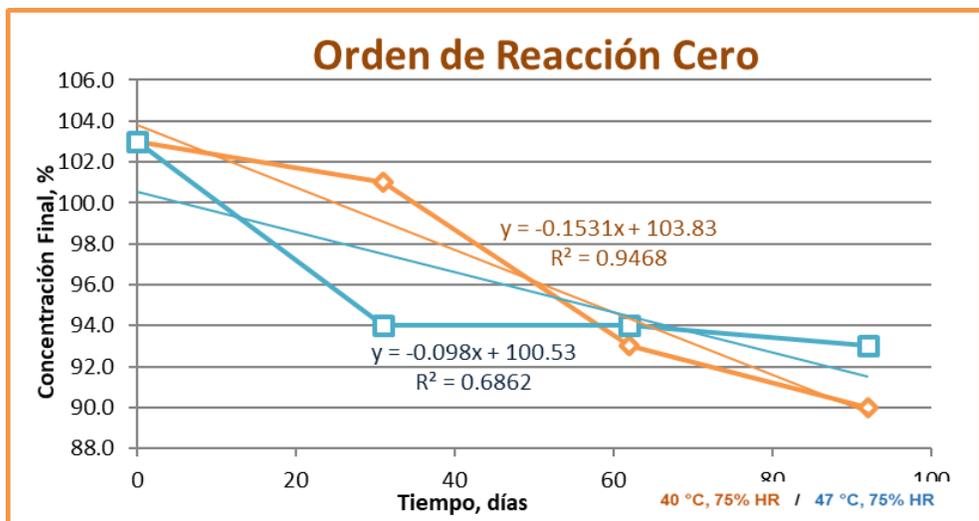
Fuente: elaboración propia.

Tabla XLVII. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET**
(Lote 091016A)

Condiciones		Temperatura = 40°C y humedad relativa = 75%			Temperatura = 47°C y humedad relativa = 75%		
Concentración Inicial [%]	Tiempo [días]	Concentración Final [%]	ln Cf	1 / Cf	Concentración Final [%]	ln Cf	1 / Cf
103,0	0	103,0	4,6347	0,00971	103,0	4,6347	0,00971
103,0	31	101,0	4,6151	0,00990	94,0	4,5433	0,01064
103,0	62	93,0	4,5326	0,01075	94,0	4,5433	0,01064
103,0	92	90,0	4,4998	0,01111	93,0	4,5326	0,01075

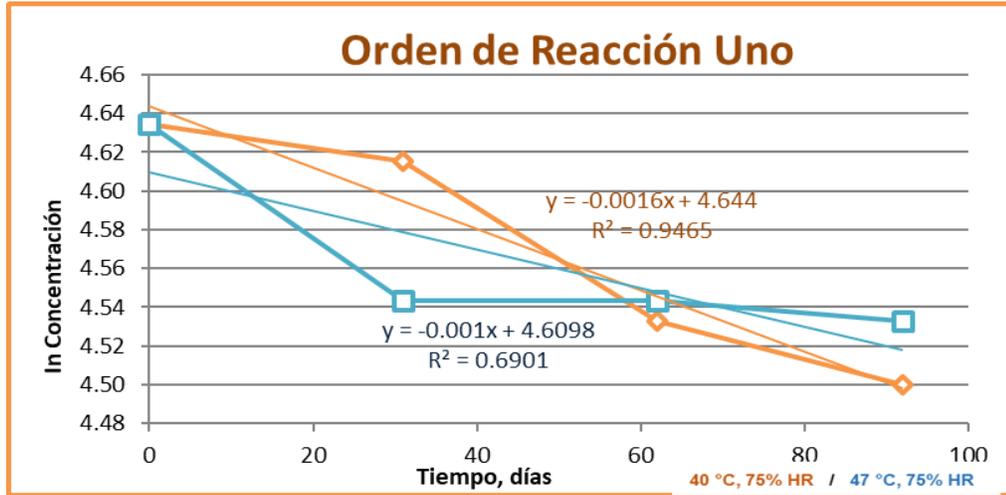
Fuente: elaboración propia.

Figura 26. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET**
(Lote 091016A1)



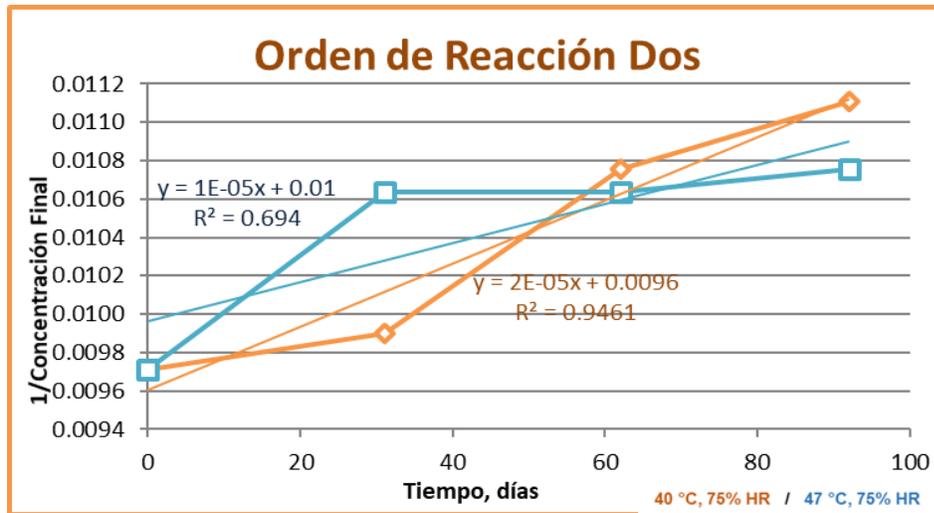
Fuente: elaboración propia.

Figura 27. Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET
(Lote 091016A2)



Fuente: elaboración propia.

Figura 28. Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET
(Lote 091016A3)



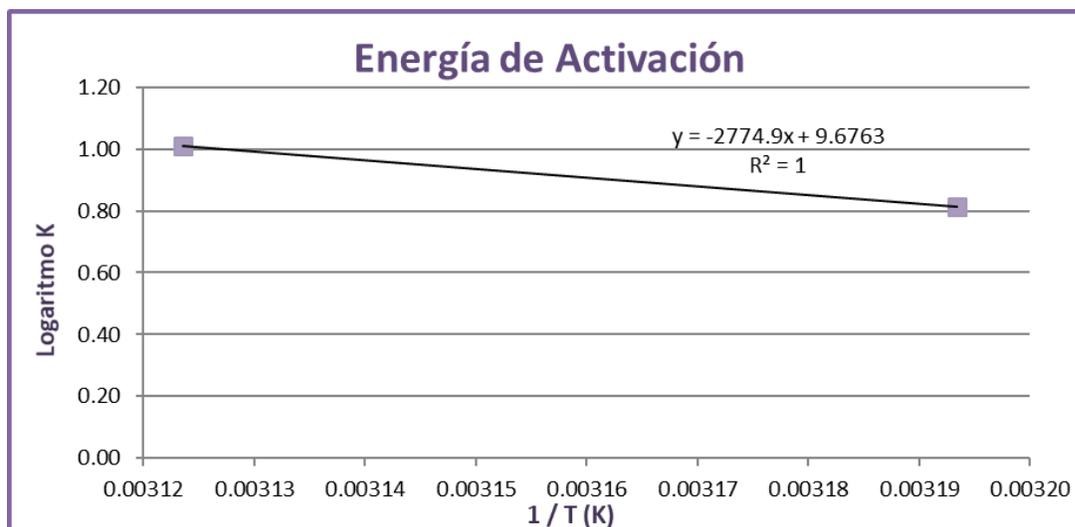
Fuente: elaboración propia.

Tabla XLVIII. **Energía de activación para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016A)**

Cálculo de la energía de activación [Ea]				
Temperatura [°C]	Temperatura [K]	1 / T [K]	Constante K	Logaritmo K
40	313,15	0,003193	0,1531	0,81502
47	320,15	0,003124	0,0980	1,00877

Fuente: elaboración propia.

Figura 29. **Energía de activación Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016A)**



Fuente: elaboración propia.

Tabla XLIX. **Vida útil para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016A)**

Orden cero	
Datos:	
$(Ea / 2,303 \cdot R) =$	-2774,9 cal/K [°] mol
R =	1,987 cal/K [°] mol
T =	303,15 K
Log A =	9,6763
K(30°C) =	3,33
Vida útil	
t (90%) =	$(0.1 \cdot C_0) / K(30^\circ\text{C})$
t (90%) =	3,1 días

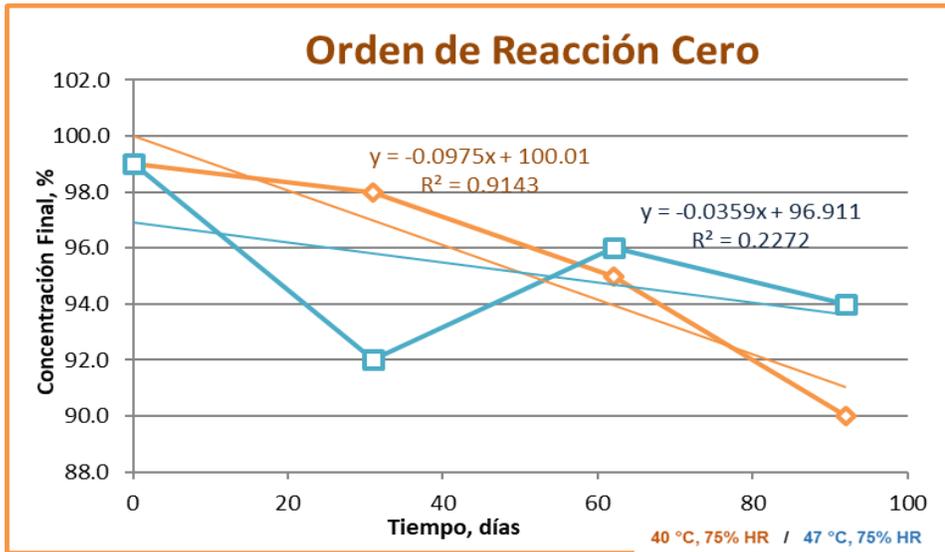
Fuente: elaboración propia.

Tabla L. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016B)**

<i>Condiciones</i>		<i>Temperatura = 40°C y Humedad Relativa = 75%</i>			<i>Temperatura = 47°C y Humedad Relativa = 75%</i>		
<i>Concentración inicial [%]</i>	<i>Tiempo [días]</i>	<i>Concentración final [%]</i>	<i>ln Cf</i>	<i>1 / Cf</i>	<i>Concentración final [%]</i>	<i>ln Cf</i>	<i>1 / Cf</i>
99,0	0	99,0	4,5951	0,01010	99,0	4,5951	0,01010
99,0	31	98,0	4,5850	0,01020	92,0	4,5218	0,01087
99,0	62	95,0	4,5539	0,01053	96,0	4,5643	0,01042
99,0	92	90,0	4,4998	0,01111	94,0	4,5433	0,01064

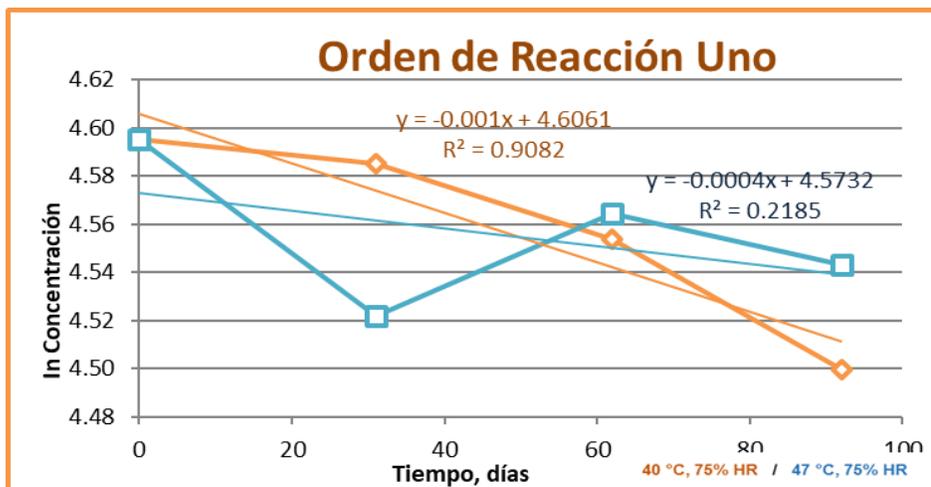
Fuente: elaboración propia.

Figura 30. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016B1)**



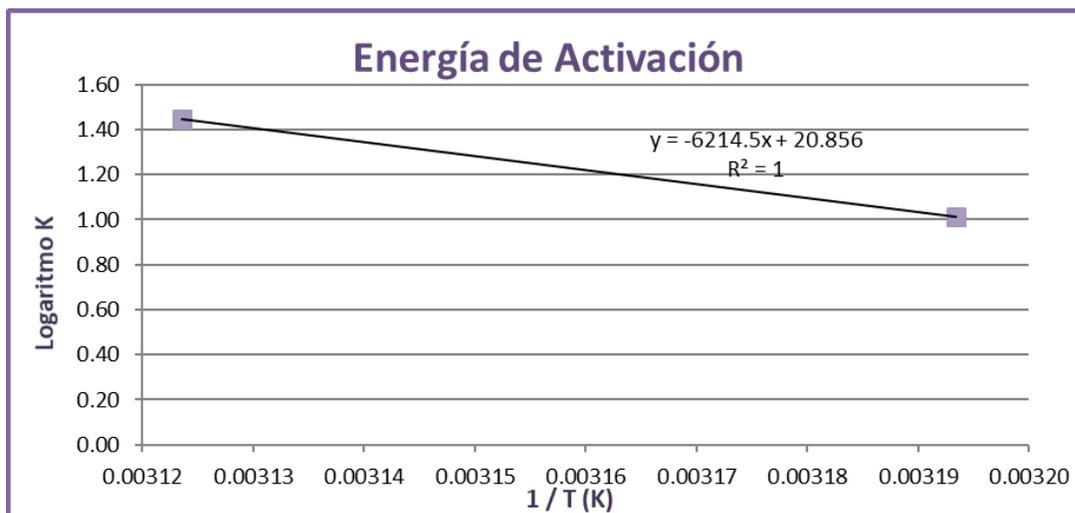
Fuente: elaboración propia.

Figura 31. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016B2)**



Fuente: elaboración propia.

Figura 32. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET
(Lote 091016B3)**



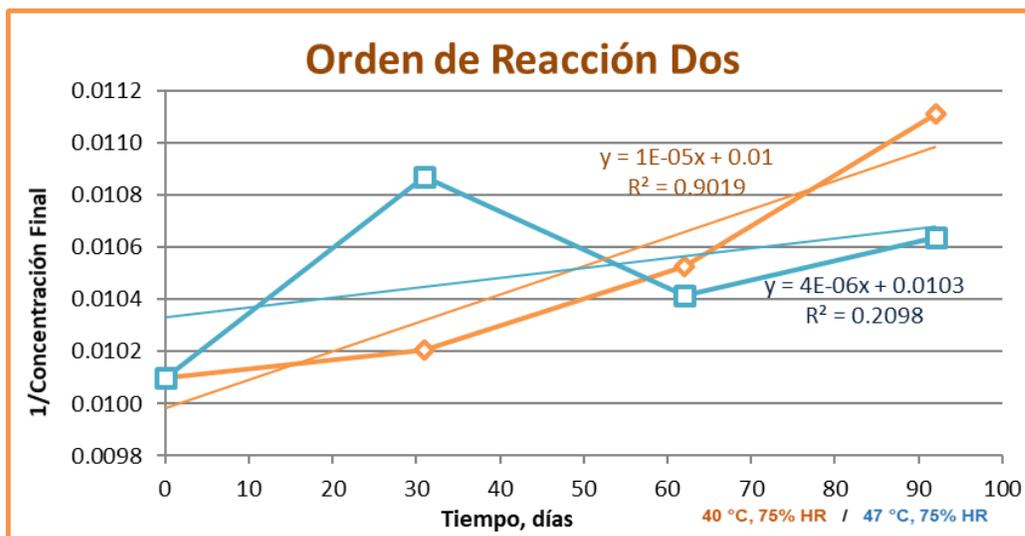
Fuente: elaboración propia.

Tabla LI. **Energía de activación para Rupatadina 1 mg/mL solución oral
en empaque PET (Lote 091016B)**

Cálculo de la energía de activación [Ea]				
Temperatura [°C]	Temperatura [K]	1 / T [K]	Constante K	Logaritmo K
40	313,15	0,003193	0,0975	1,01100
47	320,15	0,003124	0,0359	1,44491

Fuente: elaboración propia.

Figura 33. **Energía de activación Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016B)**



Fuente: elaboración propia.

Tabla LII. **Vida útil para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016B)**

Orden cero	
Datos:	
$(E_a / 2,303 \cdot R) =$	-6214,5 cal/K*mol
R =	1,987 cal/K*mol
T =	303,15 K
Log A =	20,856
K(30°C) =	2,27
Vida útil	
t (90%) =	$(0.1 \cdot C_0) / K(30^\circ\text{C})$
t (90%) =	4,4 días

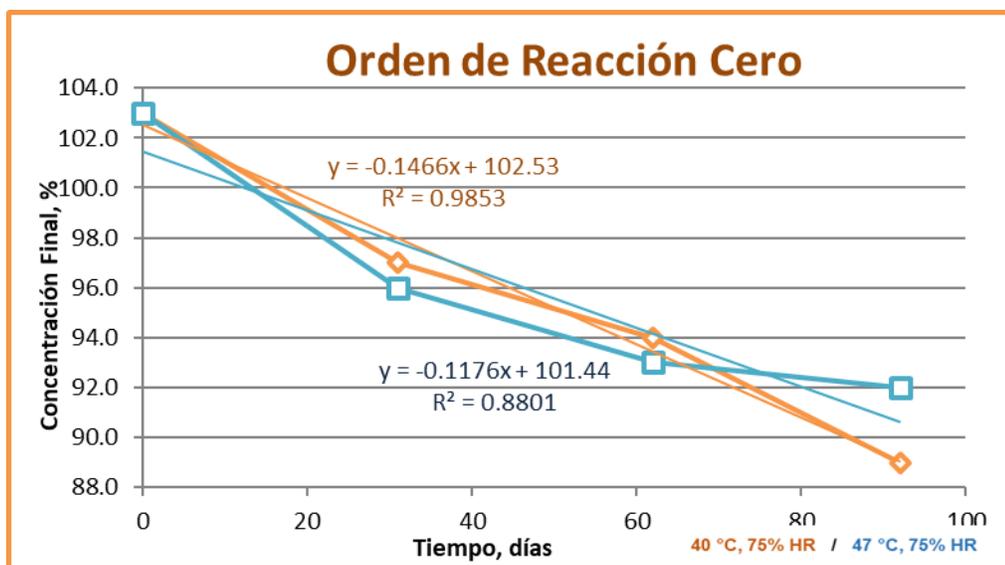
Fuente: elaboración propia.

Tabla LIII. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016C)**

Condiciones		Temperatura = 40°C y humedad relativa = 75%			Temperatura = 47°C y humedad relativa = 75%		
Concentración inicial [%]	Tiempo [días]	Concentración final [%]	ln Cf	1 / Cf	Concentración final [%]	ln Cf	1 / Cf
103,0	0	103,0	4,6347	0,00971	103,0	4,6347	0,00971
103,0	31	97,0	4,5747	0,01031	96,0	4,5643	0,01042
103,0	62	94,0	4,5433	0,01064	93,0	4,5326	0,01075
103,0	92	89,0	4,4886	0,01124	92,0	4,5218	0,01087

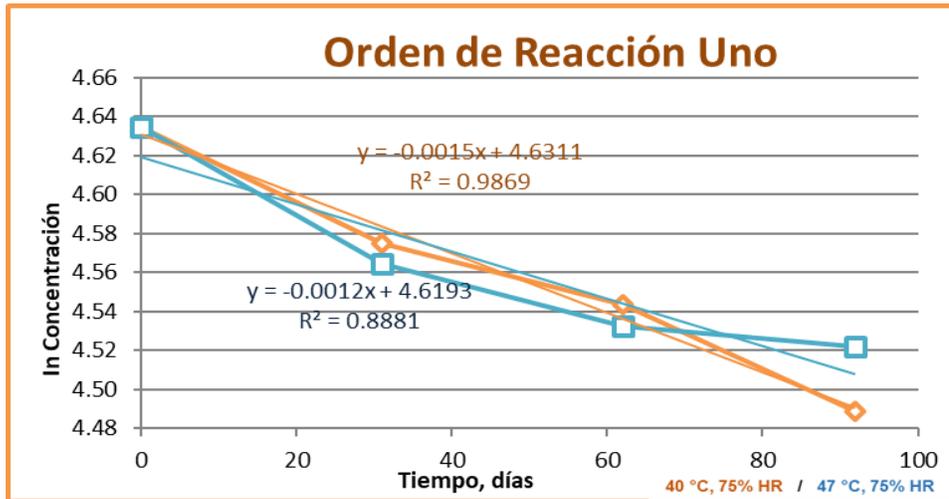
Fuente: elaboración propia.

Figura 34. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016C1)**



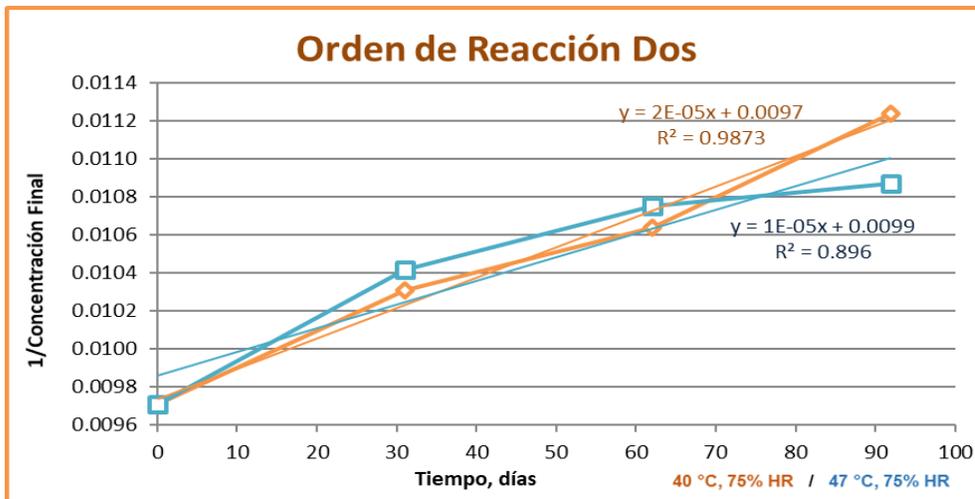
Fuente: elaboración propia.

Figura 35. Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016C2)



Fuente: elaboración propia.

Figura 36. Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016C3)



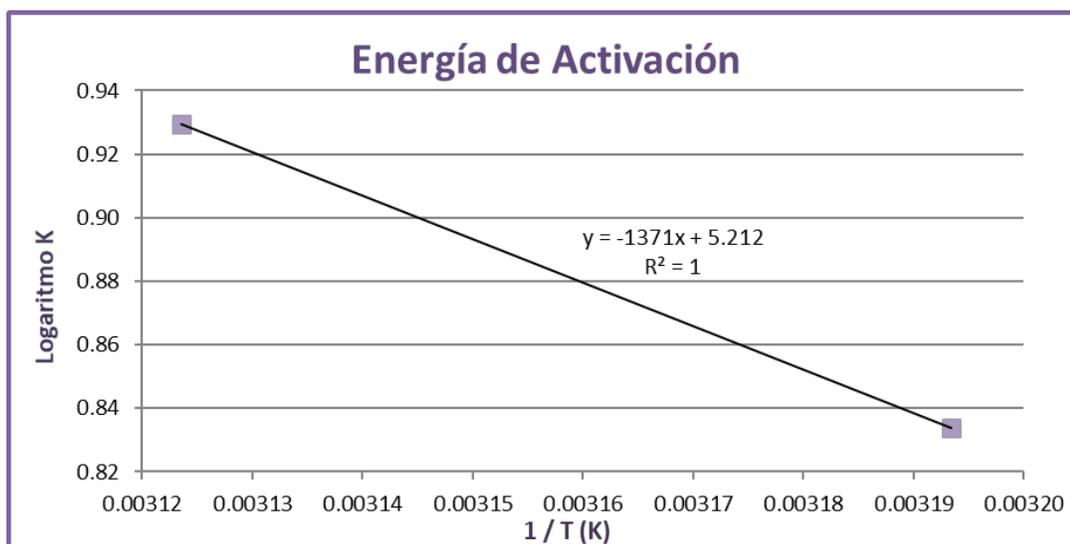
Fuente: elaboración propia.

Tabla LIV. **Energía de activación para Rupatadina 1 mg/mL solución Oral en empaque PET (Lote 091016C)**

Cálculo de la energía de activación [Ea]				
Temperatura [°C]	Temperatura [K]	1 / T [K]	Constante K	Logaritmo K
40	313,15	0,003193	0,1466	0,83387
47	320,15	0,003124	0,1176	0,92959

Fuente: elaboración propia.

Figura 37. **Energía de activación Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016C)**



Fuente: elaboración propia.

Tabla LV. **Vida útil para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque PET (Lote 091016C)**

Orden cero	
Datos:	
$(E_a / 2,303 \cdot R) =$	-1371,0 cal/K [*] mol
R =	1,987 cal/K [*] mol
T =	303,15 K
Log A =	5,212
K(30°C) =	4,89
Vida útil	
t (90%) =	$(0.1 \cdot C_0) / K(30^\circ\text{C})$
t (90%) =	2,1 días

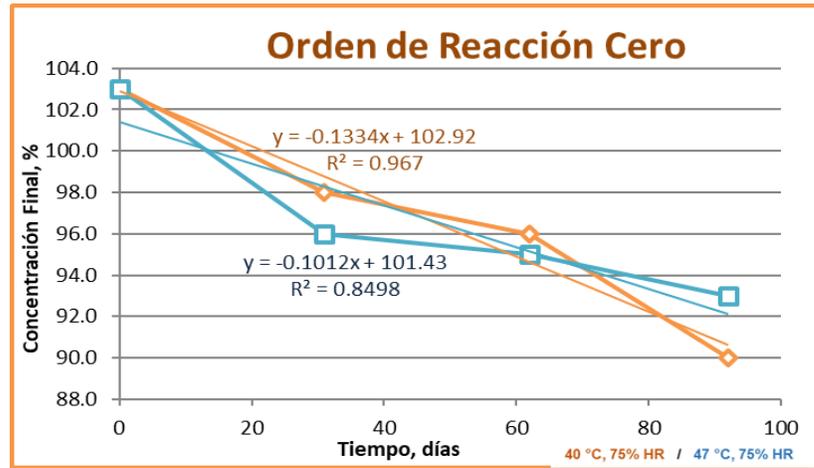
Fuente: elaboración propia.

Tabla LVI. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016A)**

<i>Condiciones</i>		<i>Temperatura = 40°C y humedad relativa = 75%</i>			<i>Temperatura = 47°C y humedad relativa = 75%</i>		
Concentración Inicial [%]	Tiempo [días]	Concentración Final [%]	ln Cf	1 / Cf	Concentración Final [%]	ln Cf	1 / Cf
103,0	0	103,0	4,6347	0,00971	103,0	4,6347	0,00971
103,0	31	98,0	4,5850	0,01020	96,0	4,5643	0,01042
103,0	62	96,0	4,5643	0,01042	95,0	4,5539	0,01053
103,0	92	90,0	4,4998	0,01111	93,0	4,5326	0,01075

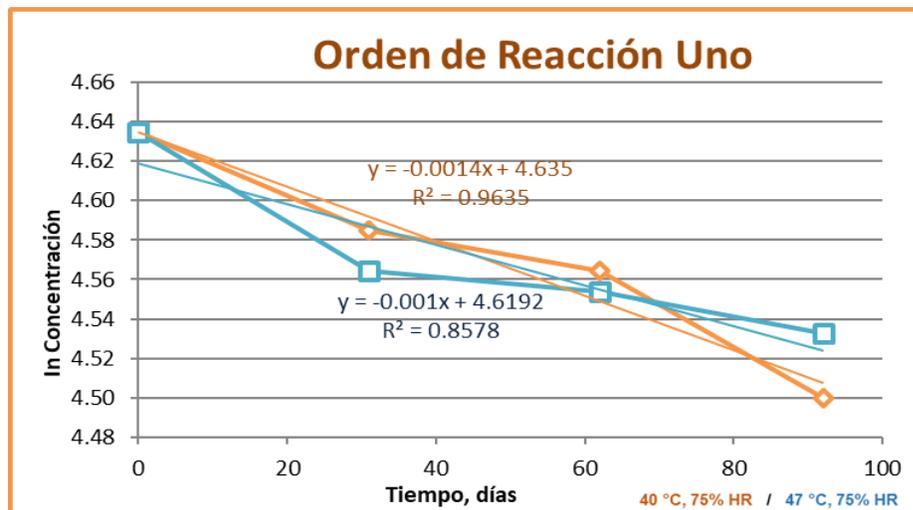
Fuente: elaboración propia.

Figura 38. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016A1)**



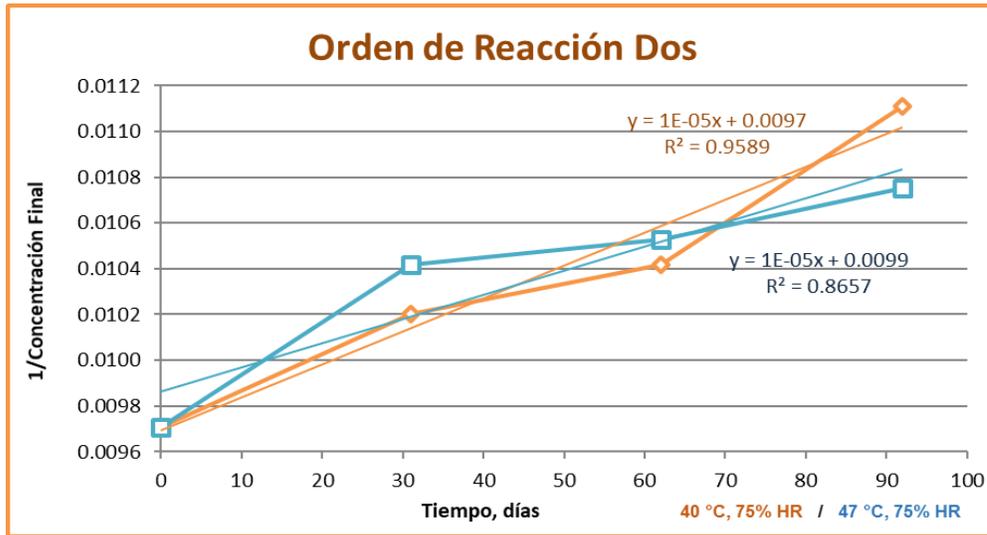
Fuente: elaboración propia.

Figura 39. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016A2)**



Fuente: elaboración propia.

Figura 40. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016A3)**



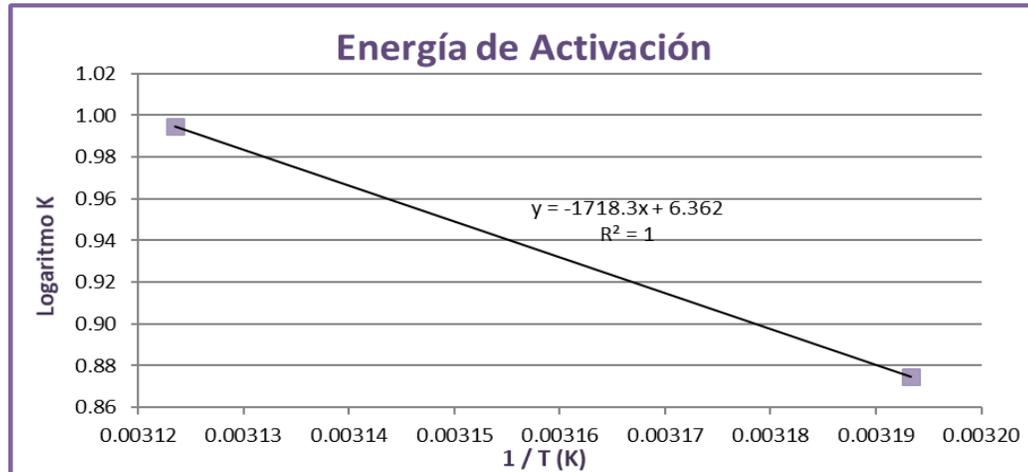
Fuente: elaboración propia.

Tabla LVII. **Energía de activación para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016A)**

Cálculo de la energía de activación [Ea]				
Temperatura [°C]	Temperatura [K]	1 / T [K]	Constante K	Logaritmo K
40	313,15	0,003193	0,1334	0,87484
47	320,15	0,003124	0,1012	0,99482

Fuente: elaboración propia.

Tabla LVIII. **Energía de activación Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016A)**



Fuente: elaboración propia.

Tabla LIX. **Vida útil para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016A)**

Orden cero	
Datos:	
$(E_a / 2,303 \cdot R) =$	-1718,3 cal/K*mol
R =	1,987 cal/K*mol
T =	303,15 K
Log A =	6,362
K(30°C) =	4,94
Vida útil	
t (90%) =	$(0.1 \cdot C_0) / K(30^\circ\text{C})$
t (90%) =	2,1 días

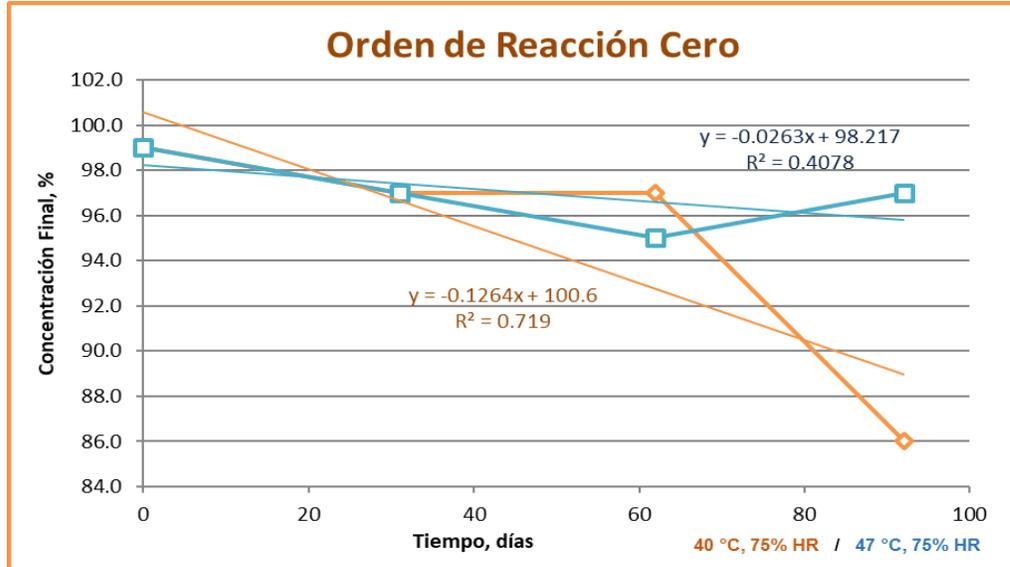
Fuente: elaboración propia.

Tabla LX. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio**
(Lote 091016B)

Condiciones		Temperatura = 40°C y humedad relativa = 75%			Temperatura = 47°C y humedad relativa = 75%		
Concentración inicial [%]	Tiempo [días]	Concentración final [%]	ln Cf	1 / Cf	Concentración final [%]	ln Cf	1 / Cf
99,0	0	99,0	4,5951	0,01010	99,0	4,5951	0,01010
99,0	31	97,0	4,5747	0,01031	97,0	4,5747	0,01031
99,0	62	97,0	4,5747	0,01031	95,0	4,5539	0,01053
99,0	92	86,0	4,4543	0,01163	97,0	4,5747	0,01031

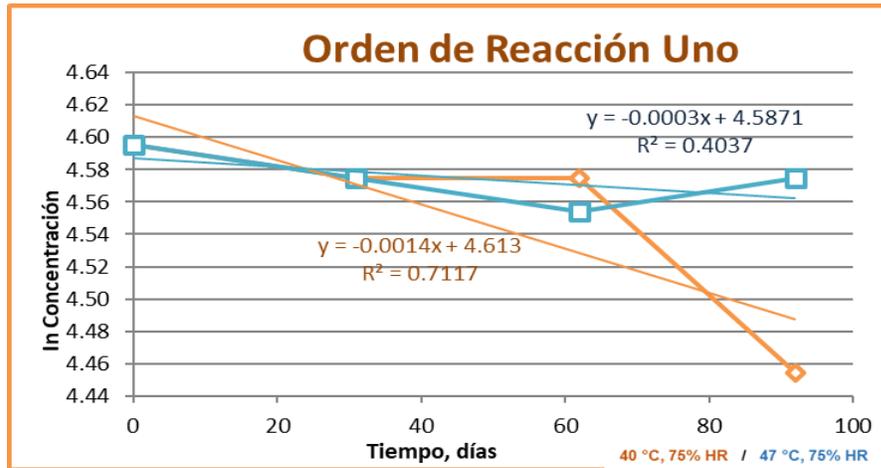
Fuente: elaboración propia.

Figura 41. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio**
(Lote 091016B1)



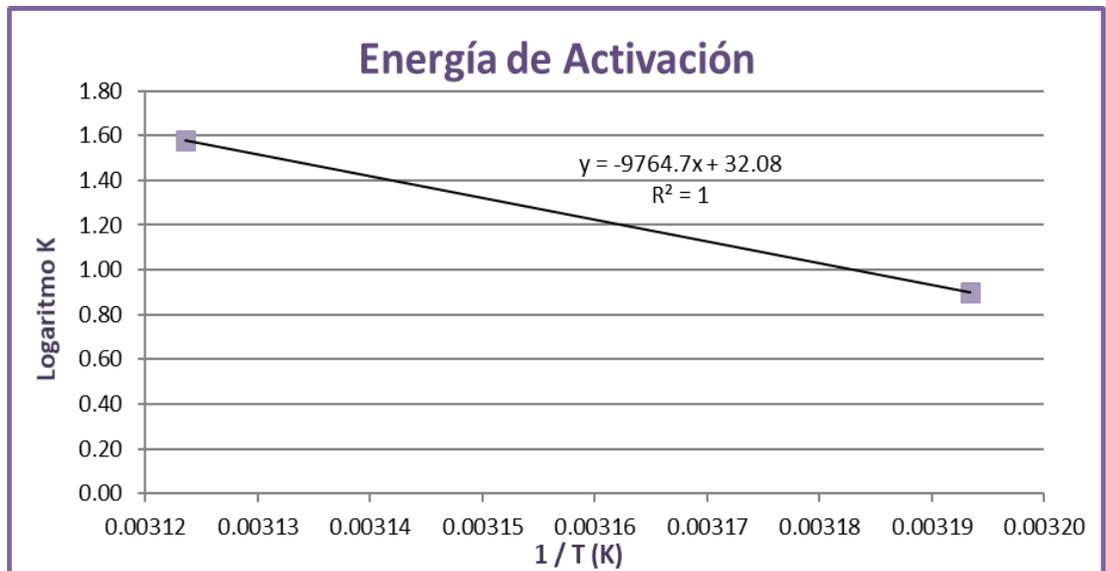
Fuente: elaboración propia.

Figura 42. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016B2)**



Fuente: elaboración propia.

Figura 43. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016B3)**



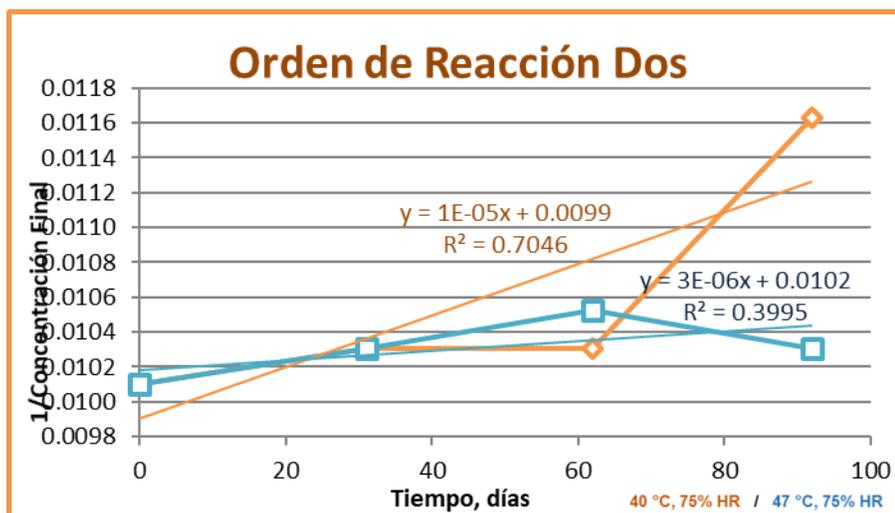
Fuente: elaboración propia.

Tabla LXI. **Energía de activación para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016B)**

Cálculo de la energía de activación [Ea]				
Temperatura [°C]	Temperatura [K]	1 / T [K]	Constante K	Logaritmo K
40	313,15	0,003193	0,1264	0,89825
47	320,15	0,003124	0,0263	1,58004

Fuente: elaboración propia.

Figura 44. **Energía de activación Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016B)**



Fuente: elaboración propia.

Tabla LXII. **Vida útil para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016B)**

Orden cero	
Datos:	
$(E_a / 2,303 \cdot R) =$	-9764,7 cal/K*mol
R =	1,987 cal/K*mol
T =	303,15 K
Log A =	32,08
K(30°C) =	0,74
Vida útil	
t (90%) =	$(0,1 \cdot C_o) / K(30^\circ\text{C})$
t (90%) =	13,4 días

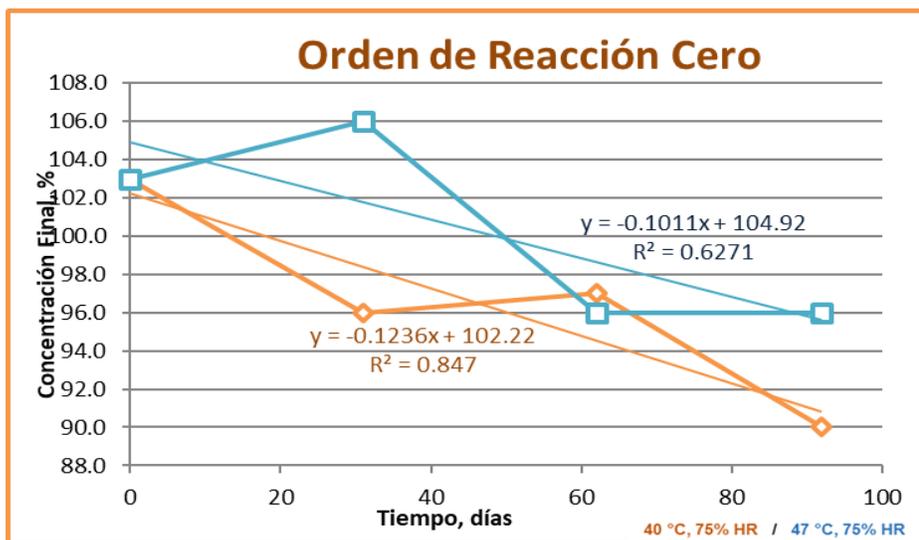
Fuente: elaboración propia.

Tabla LXIII. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016C)**

<i>Condiciones</i>		<i>Temperatura = 40°C y humedad relativa = 75%</i>			<i>Temperatura = 47°C y humedad relativa = 75%</i>		
<i>Concentración Inicial [%]</i>	<i>Tiempo [días]</i>	<i>Concentración Final [%]</i>	<i>ln Cf</i>	<i>1 / Cf</i>	<i>Concentración Final [%]</i>	<i>ln Cf</i>	<i>1 / Cf</i>
103,0	0	103,0	4,6347	0,00971	103,0	4,6347	0,00971
103,0	31	96,0	4,5643	0,01042	106,0	4,6634	0,00943
103,0	62	97,0	4,5747	0,01031	96,0	4,5643	0,01042
103,0	92	90,0	4,4998	0,01111	96,0	4,5643	0,01042

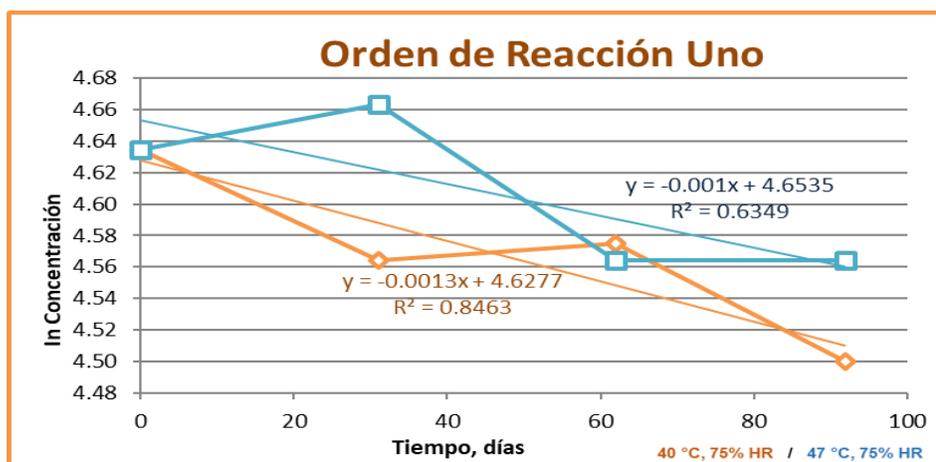
Fuente: elaboración propia.

Figura 45. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016C1)**



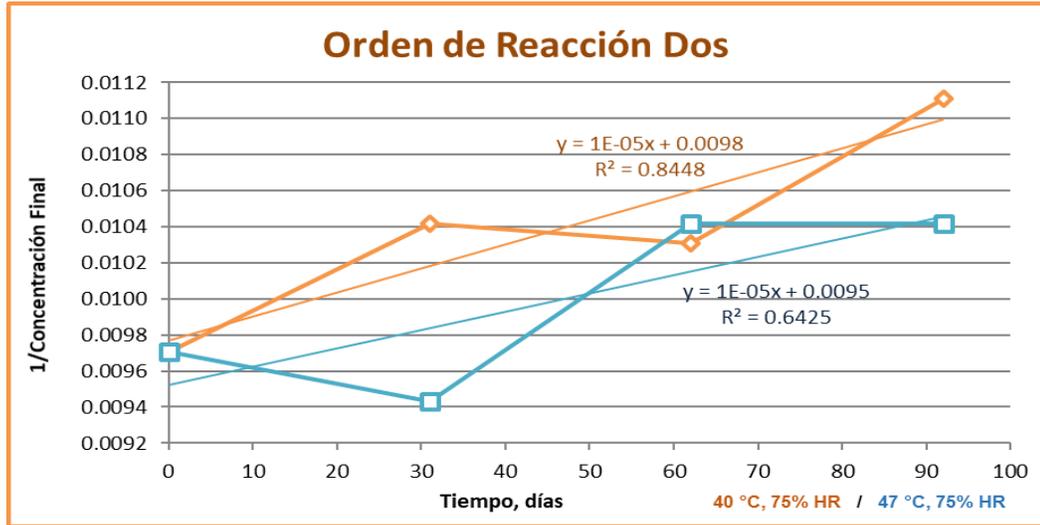
Fuente: elaboración propia.

Figura 46. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016C2)**



Fuente: elaboración propia.

Figura 47. **Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016C3)**



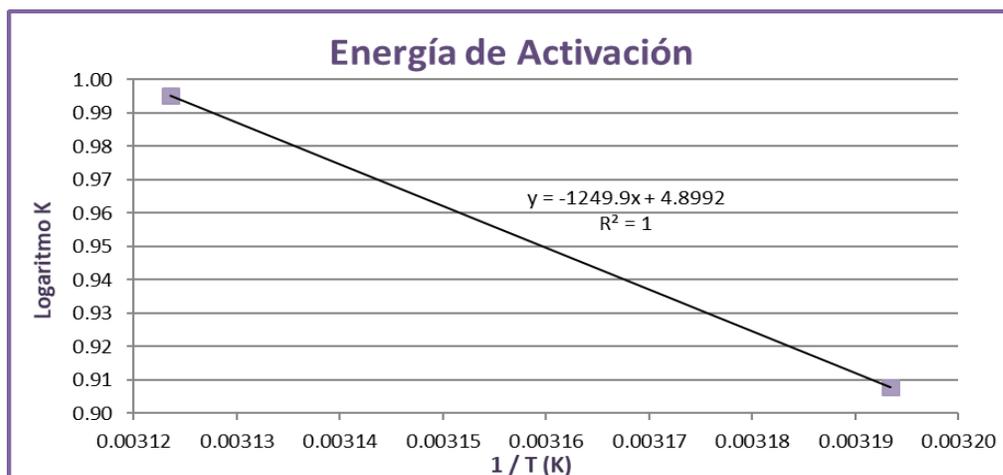
Fuente: elaboración propia.

Tabla LXIV. **Energía de Activación para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016C)**

Cálculo de la energía de activación [Ea]				
Temperatura [°C]	Temperatura [K]	1 / T [K]	Constante K	Logaritmo K
40	313,15	0,003193	0,1236	0,90798
47	320,15	0,003124	0,1011	0,99525

Fuente: elaboración propia.

Figura 48. **Energía de Activación Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016C)**



Fuente: elaboración propia.

Tabla LXV. **Vida útil para Rupatadina 1 mg/mL solución oral en empaque vidrio (Lote 091016C)**

Orden cero	
Datos:	
$(Ea / 2,303 \cdot R) =$	-1249,9 cal/K \cdot mol
R =	1,987 cal/K \cdot mol
T =	303,15 K
Log A =	4,8992
K(30°C) =	5,97
Vida útil	
t (90%) =	$(0.1 \cdot C_0) / K(30^\circ\text{C})$
t (90%) =	1,7 días

Fuente: elaboración propia.

4. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Para la proyección de vida útil real (temperatura de 30 °C y humedad relativa de 60 %) del medicamento, se utilizó la gráfica de orden de reacción cero debido a que el porcentaje de variación de variables cercano a la unidad se encontró ahí. En estas gráficas se obtiene el valor de la pendiente la cual es equivalente a la constante de velocidad. Al realizar la comparación entre dos temperaturas se obtiene la energía de activación real y posteriormente al aplicar la ecuación de Arrhenius se tiene la constante de velocidad a 30 °C, se buscó a esta temperatura porque es la temperatura máxima permitida en el almacenamiento de un medicamento y así obtener que tan drástica será la entropía en la vida útil cuando el producto llegue a un 90 %, el cual es el límite inferior de aceptación en la cuantificación de un principio activo.

La proyección del comportamiento de la cuantificación de Rupatadina en Rupatadina 10 mg tableta para empaque PVDC lote 270916A en condiciones aceleradas y sobreaceleradas es la misma, teniendo una mínima variación como se muestra en la figura No. 2. Se proyectó la entropía a las nuevas condiciones de monitoreo sin bajar el 90% de la vida útil tentativa, sucediendo esto en 2,8 días. Al analizar los resultados de la tabla No. XXIX y comparar el comportamiento del medicamento en condiciones aceleradas y sobreaceleradas, se observa que la tendencia es la misma para su cuantificación, que durante los tres y seis meses permaneció con un rango similar hasta finalizar el estudio y que la poca variación que se dio, está dentro del rango aceptable en los medicamentos la cual es de $\pm 10,0$ %.

El comportamiento de la cuantificación de Rupatadina en Rupatadina 10 mg Tableta para empaque PVDC lote 270916B en condiciones aceleradas y sobreaceleradas tiene la misma proyección, teniendo una mínima variación como se muestra en la figura No. 6. Se proyectó la entropía a las nuevas condiciones de monitoreo sin bajar el 90 % de la vida útil tentativa, sucediendo esto en 0,03 días. En los resultados de la tabla No. XXXII se compara el comportamiento del medicamento en condiciones aceleradas y sobreaceleradas, observando que la tendencia es la misma para su cuantificación, que durante los tres y seis meses permaneció con un rango similar hasta finalizar el estudio y que la poca variación que se dio está dentro del rango aceptable en los medicamentos.

La proyección del comportamiento de la cuantificación de Rupatadina en Rupatadina 10 mg Tableta para empaque PVDC lote 270916C en condiciones aceleradas y sobreaceleradas es la misma, teniendo una mínima variación como se muestra en la figura No. 10. Se proyectó la entropía a las nuevas condiciones de monitoreo sin bajar el 90 % de la vida útil tentativa, sucediendo esto en 1,3 días. Al analizar los resultados de la tabla No. XXXV y comparar el comportamiento del medicamento en condiciones aceleradas y sobreaceleradas, se observa que la tendencia es la misma para su cuantificación, que durante los tres y seis meses permaneció con un rango similar hasta finalizar el estudio y que la poca variación que se dio, está dentro del rango aceptable en los medicamentos la cual es de $\pm 10,0 \%$.

En la Rupatadina 10 mg Tableta para empaque ACLAR lote 270916A se obtuvo una proyección de comportamiento muy similar para la cuantificación de Rupatadina en condiciones aceleradas y sobreaceleradas, teniendo una mínima variación como se muestra en la figura No. 14. Se proyectó la entropía a las nuevas condiciones de monitoreo sin bajar el 90 % de la vida útil tentativa,

sucediendo esto en 2,3 días. Al analizar los resultados de la tabla No. XXXVIII y comparar el comportamiento del medicamento en condiciones aceleradas y sobreaceleradas, se observa que durante los tres y seis meses permaneció con un rango similar hasta finalizar el estudio y que la poca variación que se dio, está dentro del rango aceptable en los medicamentos la cual es de $\pm 10,0$ %.

El comportamiento de la cuantificación de Rupatadina en Rupatadina 10 mg Tableta para empaque ACLAR lote 270916B en condiciones aceleradas y sobreaceleradas tiene la misma proyección, teniendo una mínima variación como se muestra en la figura No. 18. Se proyectó la entropía a las nuevas condiciones de monitoreo sin bajar el 90 % de la vida útil tentativa, sucediendo esto en 0,07 días. En los resultados de la tabla No. XLI se compara el comportamiento del medicamento en condiciones aceleradas y sobreaceleradas, observando que la tendencia es la misma para su cuantificación, que durante los tres y seis meses permaneció con un rango similar hasta finalizar el estudio y que la poca variación que se dio está dentro del rango aceptable en los medicamentos.

La proyección del comportamiento de la cuantificación de Rupatadina en Rupatadina 10 mg Tableta para empaque ACLAR lote 270916C en condiciones aceleradas y sobreaceleradas es la misma, teniendo una mínima variación como se muestra en la figura No. 22. Se proyectó la entropía a las nuevas condiciones de monitoreo sin bajar el 90 % de la vida útil tentativa, sucediendo esto en 5,0 días. Al analizar los resultados de la tabla No. XLIV y comparar el comportamiento del medicamento en condiciones aceleradas y sobreaceleradas, se observa que la tendencia es la misma para su cuantificación, que durante los tres y seis meses permaneció con un rango similar hasta finalizar el estudio y que la poca variación que se dio, está dentro del rango aceptable en los medicamentos la cual es de $\pm 10,0$ %.

Para Rupatadina 1 mg/ml Solución Oral en empaque PET lote 091016A, se obtuvo una proyección similar del comportamiento en la cuantificación de Rupatadina para condiciones aceleradas y sobreaceleradas, teniendo una mínima variación como se muestra en la figura No. 26. Se proyectó la entropía a las nuevas condiciones de monitoreo sin bajar el 90 % de la vida útil tentativa, sucediendo esto en 3,1 días. Al analizar los resultados de la tabla No. XLVII y comparar el comportamiento en condiciones aceleradas y sobreaceleradas, se observa que durante los tres y seis meses permaneció con un rango similar hasta finalizar el estudio y que la variación que se dio está dentro del rango $\pm 10,0$ % el cual es aceptable en los medicamentos.

El comportamiento de la cuantificación de Rupatadina en Rupatadina 1 mg/ml Solución Oral para empaque PET lote 091016B en condiciones aceleradas y sobreaceleradas tiene la misma proyección, teniendo una mínima variación como se muestra en la figura No. 30. Se proyectó la entropía a las nuevas condiciones de monitoreo sin bajar el 90% de la vida útil tentativa, sucediendo esto en 4,4 días. En los resultados de la tabla No. L se compara el comportamiento del medicamento en condiciones aceleradas y sobreaceleradas, observando que la tendencia es la misma para su cuantificación, que durante los tres y seis meses permaneció con un rango similar hasta finalizar el estudio y que la poca variación que se dio está dentro del rango aceptable en los medicamentos.

La proyección del comportamiento de la cuantificación de Rupatadina en Rupatadina 1 mg/ml Solución Oral para empaque PET lote 091016C en condiciones aceleradas y sobreaceleradas es la misma, teniendo una mínima variación como se muestra en la figura No. 34. Se proyectó la entropía a las nuevas condiciones de monitoreo sin bajar el 90 % de la vida útil tentativa, sucediendo esto en 2,1 días. Al analizar los resultados de la tabla No. LIII y

comparar el comportamiento del medicamento en condiciones aceleradas y sobreaceleradas, se observa que la tendencia es la misma para su cuantificación, que durante los tres y seis meses permaneció con un rango similar hasta finalizar el estudio y que la poca variación que se dio, está dentro del rango aceptable en los medicamentos la cual es de $\pm 10,0 \%$.

En la Rupatadina 1 mg/ml Solución Oral para empaque Vidrio lote 091016A se obtuvo una proyección de comportamiento muy similar para la cuantificación de Rupatadina en condiciones aceleradas y sobreaceleradas, teniendo una mínima variación como se muestra en la figura No. 38. Se proyectó la entropía a las nuevas condiciones de monitoreo sin bajar el 90 % de la vida útil tentativa, sucediendo esto en 2,1 días. Al analizar los resultados de la tabla No. LVI y comparar el comportamiento del medicamento en condiciones aceleradas y sobreaceleradas, se observa que durante los tres y seis meses permaneció con un rango similar hasta finalizar el estudio y que la poca variación que se dio está dentro del rango aceptable en los medicamentos la cual es de $\pm 10,0 \%$.

El comportamiento de la cuantificación de Rupatadina en Rupatadina 1 mg/ml Solución Oral para empaque Vidrio lote 091016B en condiciones aceleradas y sobreaceleradas tiene la misma proyección, teniendo una mínima variación como se muestra en la figura No. 42. Se proyectó la entropía a las nuevas condiciones de monitoreo sin bajar el 90 % de la vida útil tentativa, sucediendo esto en 13,4 días. En los resultados de la tabla No. LIX se compara el comportamiento del medicamento en condiciones aceleradas y sobreaceleradas, observando que la tendencia es la misma para su cuantificación, que durante los tres y seis meses permaneció con un rango similar hasta finalizar el estudio y que la poca variación que se dio está dentro del rango aceptable en los medicamentos.

La proyección del comportamiento de la cuantificación de Rupatadina en Rupatadina 1 mg/ml solución oral para empaque Vidrio lote 091016C en condiciones aceleradas y sobreaceleradas es la misma, teniendo una mínima variación como se muestra en la figura No. 46. Se proyectó la entropía a las nuevas condiciones de monitoreo sin bajar el 90 % de la vida útil tentativa, sucediendo esto en 1,7 días. Al analizar los resultados de la tabla No. LXII y comparar el comportamiento del medicamento en condiciones aceleradas y sobreaceleradas, se observa que la tendencia es la misma para su cuantificación, que durante los tres y seis meses permaneció con un rango similar hasta finalizar el estudio y que la poca variación que se dio, está dentro del rango aceptable en los medicamentos la cual es de $\pm 10,0$ %.

En la estabilidad acelerada de Rupatadina 10 mg tabletas se encontró un rango de cuantificación del principio activo del 97 % a 105 %, estos resultados se obtuvieron de manera general para empaque PVDC y ACLAR, mientras que para la estabilidad sobreacelerada se encontró un rango de 98 % a 102 %, de igual manera en ambos empaques PVDC y ACLAR.

En la estabilidad acelerada de Rupatadina 1 mg/ml solución oral se encontró un rango de cuantificación del principio activo del 86 % a 101 %, estos resultados se obtuvieron de manera general para empaque PET y Vidrio, el resultado de 86 % se encontró en el tercer mes, en ambos empaques PET y Vidrio se tuvo esta tendencia baja pero a los seis meses este valor aumentó siendo el menor del 93 %, lo que indica que hubo un error de instrumento *HPLC* y humano dado que todos los valores obtenidos en ese periodo de tres meses fueron bajos, mientras que para la estabilidad sobreacelerada se encontró un rango de 92 % a 106 %, en empaque PET y Vidrio.

5. LOGROS OBTENIDOS

Se pudo realizar la comparación entre dos formas farmacéuticas (tabletas y solución oral) y dos empaques primarios en cada forma farmacéutica para determinar que empaque se comporta de mejor manera en cuanto a la conservación del mismo.

Se determinó que el comportamiento de los estudios de estabilidad acelerada y sobreacelerada para los tres lotes piloto tanto para empaque PVDC como ACLAR en Rupatadina 10 mg Tabletas son similares en la cuantificación de Rupatadina.

Se determinó que el comportamiento de los estudios de estabilidad acelerada y sobreacelerada para los tres lotes piloto tanto para empaque PET como Vidrio en Rupatadina 1 mg/ml Solución Oral son similares en la cuantificación de Rupatadina.

La variación de cuantificación de principio activo Rupatadina como tal no se vio afectada en las condiciones de la estabilidad sobreacelerada 47 °C y 75 % HR en comparación con la estabilidad acelerada 40 °C y 75 % HR.

CONCLUSIONES

1. Existe el mismo comportamiento de degradación en el estudio de estabilidad acelerada y el estudio de estabilidad sobre acelerada, por lo que se puede hacer uso del estudio de estabilidad sobre acelerada por tres meses a las condiciones antes descritas, sustituyendo el hacerlo por seis meses cuando se trate de orden de reacción cero y así optimizar tiempo.
2. El orden de reacción de la Rupatadina 10 mg tableta y 1 mg/ml solución oral es cero.
3. La vida útil tentativa sin bajar el 90 % de Rupatadina se proyectó por medio de la entropía a las nuevas condiciones de monitoreo, obteniendo para la Rupatadina 10 mg tableta en los tres lotes piloto empaque ACLAR un promedio de 2,46 días mientras que en empaque PVDC un promedio de 1,38 días y para la Rupatadina 1 mg/ml solución oral en los tres lotes pilotos se obtuvo un promedio en empaque PET de 3,20 días mientras que en empaque Vidrio 5,73 días.
4. El comportamiento del principio activo Rupatadina en el estudio de estabilidad sobre acelerado para tabletas fue estable al igual que en la forma farmacéutica solución oral. En cuanto a sus propiedades organolépticas no se alteraron drásticamente en comparación con el estudio de estabilidad acelerado, los cambios físicos que sufrieron los mismos se debió a la preparación, concluyendo esto debido a que en ambos estudios de estabilidad sufrían los mismos cambios en paralelo.

5. Para RUPATADINA 10 mg tableta en empaque PVDC se obtuvo un comportamiento estable en el principio activo, esto en el estudio de estabilidad acelerado y sobre acelerado, obteniendo como mínimo 97 % recuperado de RUPATADINA y como máximo un 103 % mientras que en el empaque ACLAR se obtuvo un mínimo de 97 % y un máximo de 105 % con la diferencia de que las propiedades organolépticas se conservaron mejor en empaque ACLAR en ambos estudios de estabilidad.

6. Para RUPATADINA 1 mg/ml solución oral en empaque PET se obtuvo un comportamiento estable en el principio activo, esto en el estudio de estabilidad acelerado y sobre acelerado, obteniendo como mínimo 89 % recuperado de RUPATADINA y como máximo un 101 % mientras que en el empaque Vidrio se obtuvo un mínimo de 86 % y un máximo de 106 % con la diferencia que las propiedades organolépticas se conservaron mejor en empaque vidrio en ambos estudios de estabilidad.

RECOMENDACIONES

1. Monitorear en las cámaras de estabilidad la temperatura y humedad relativa semanalmente, utilizando TempTale para tener una gráfica de proyección.
2. Realizar los análisis en el tiempo estipulado en que saldrá cada muestra.
3. Hacer un monitoreo de una semana cada 24 horas en las condiciones de temperatura y humedad relativa de la estabilidad sobre acelerada para ver el comportamiento del medicamento, esto previo a fabricar los tres lotes piloto.
4. La fase móvil que se utiliza en el *HPLC* prepararla el día que se va a utilizar debido a que cuando se ajusta pH este se degrada muy rápido.

BIBLIOGRAFÍA

1. CHAVARRÍA VÁSQUEZ, Ana Maritza. *Estabilidad acelerada de tabletas prenatales recubiertas empacadas en blíster de aluminio-PVDC*. Trabajo de graduación de Químico Farmaceutico. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala: 2002. 32 p
2. J. URIACH & Cía., S.A.. *Ficha Técnica Rupafin® Comprimidos y Solución Oral*. [en línea]. <<http://www.portalrinitis.com/img/spc-rupafin.pdf>>. [Consulta: 12 de febrero de 2018].
3. Ministerio de la Protección Social. *Documento Técnico Guía de Estabilidad de Medicamentos*. [en línea]. <https://issuu.com/mariamejiasuarez/docs/gu__a_para_el_desarrollo_y_presenta>. [Consulta: 12 de febrero de 2018].
4. Organización Panamericana de la Salud. Anexo 5, Informe 34. *Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes*. [en línea]. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/5_anexo_5_del_informe_34.pdf>. [Consulta: 12 de febrero de 2018].
5. PONCE DE LEÓN, Luisa Fernanda. *Guía para el Desarrollo y Presentación de los Estudios de Estabilidad de Medicamentos*. [en línea]. <<https://es.scribd.com/document/234894837/Guia-Estabilidad-Para-Colombia>>. [Consulta 12 de febrero de 2018].

6. Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.01.04:10. *Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos Para Uso Humano*. Guatemala: 2010. 15 p.
7. SALVARREY, Luis. *Curso de Estadística Básica*. Universidad de la República Regional Norte Sede Salto. Uruguay: 2000. 88 p.
8. TELLO LÓPEZ, Brenda Jeannett. *Estabilidad Acelerada de Dicloxacilina Suspensión para Reconstituir por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)*. Trabajo de graduación de Químico Farmacéutico. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala: 1996. 91 p.
9. TORRES SUÁREZ, Ana Isabel; GIL ALEGRE, María Esther. *Globalización de los requisitos para la comercialización de medicamentos: importancia de la humedad ambiental en el diseño de los estudios de estabilidad*. [en línea]. <https://www.researchgate.net/publication/39244953_Globalizacion_de_los_requisitos_para_la_comercializacion_de_medicamentos_importancia_de_la_humedad_ambiental_en_el_diseno_de_los_estudios>. [Consulta: 12 de febrero de 2018].

APÉNDICES

Apéndice 1. **Cámaras de Estabilidad, la izquierda con condiciones de temperatura y humedad relativa para estabilidad acelerada y la derecha con condiciones para la estabilidad sobre acelerada.**



Fuente: elaboración propia.

Apéndice 2. **Equipo Disolutor Vankel y Equipo HPLC**



Fuente: elaboración propia.

Apéndice 3. **Medidores internos de Cámara de Estabilidad**



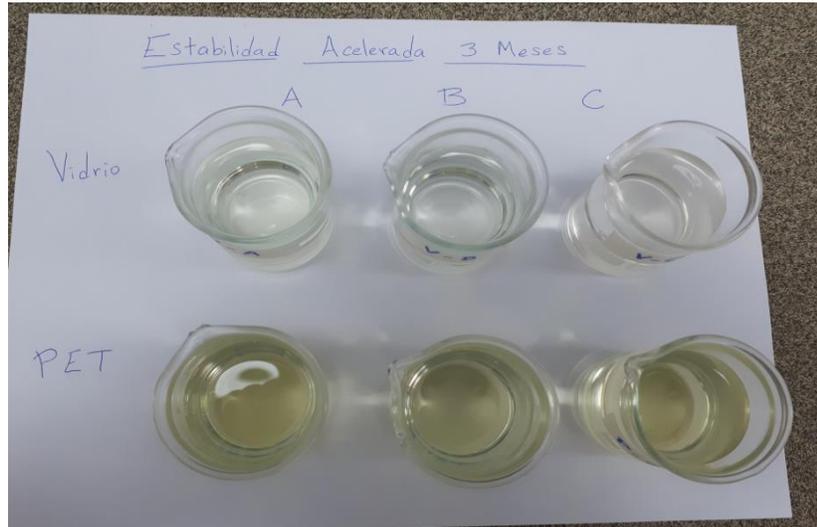
Fuente: elaboración propia.

Apéndice 4. **Medidor externo de las condiciones ambientales de la Cámara de Estabilidad**



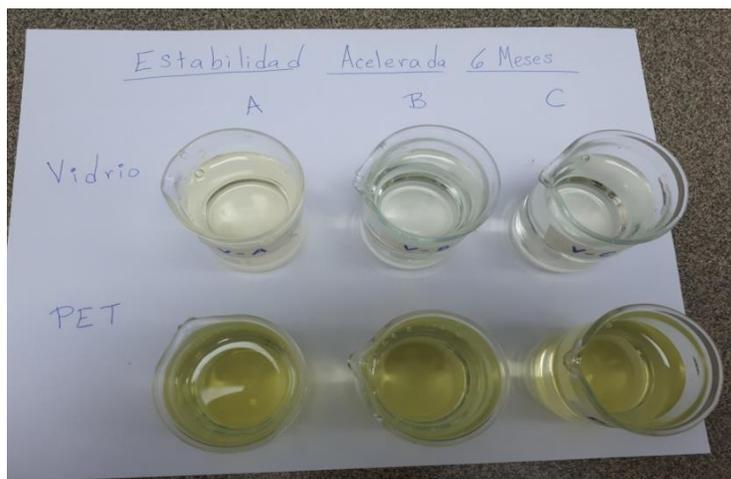
Fuente: elaboración propia.

Apéndice 5. **Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET y vidrio luego de estar 3 meses en estabilidad acelerada**



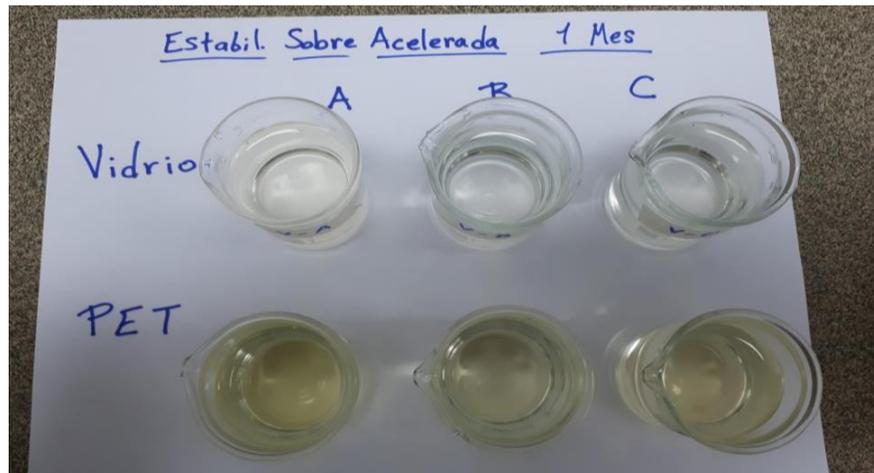
Fuente: elaboración propia.

Apéndice 6. **Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET y vidrio luego de estar 6 meses en estabilidad acelerada**



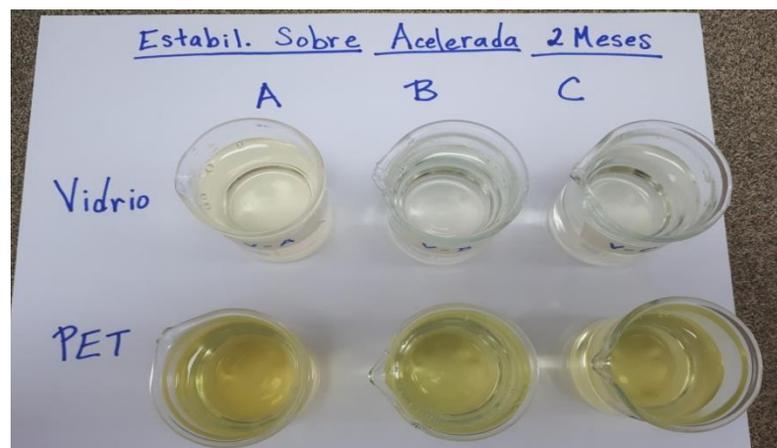
Fuente: elaboración propia.

Apéndice 7. **Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET y vidrio luego de estar 1 mes en estabilidad sobreacelerada**



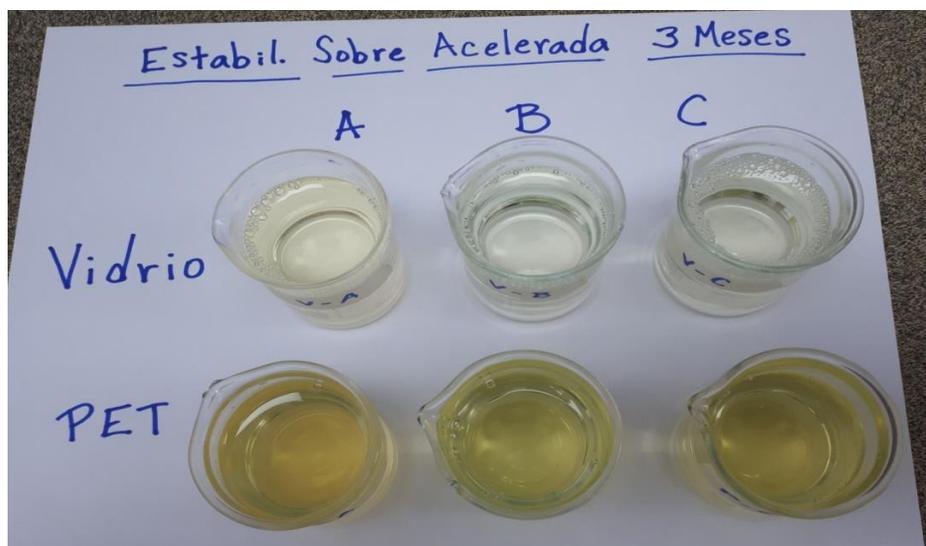
Fuente: elaboración propia.

Apéndice 8. **Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET y vidrio luego de estar 2 meses en estabilidad sobre acelerada**



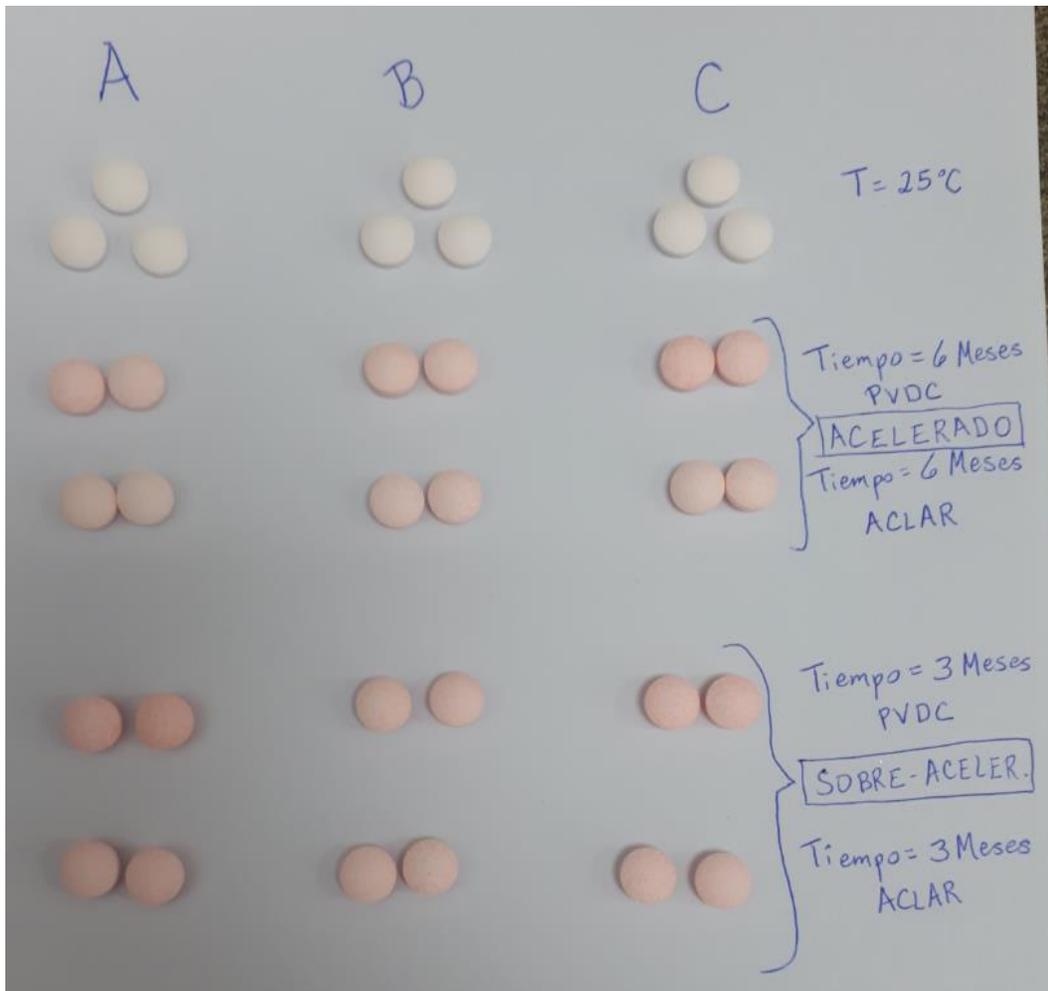
Fuente: elaboración propia.

Apéndice 9. **Rupatadina 1 mg/ml solución oral en empaque PET y vidrio luego de estar 3 meses en estabilidad sobre acelerada**



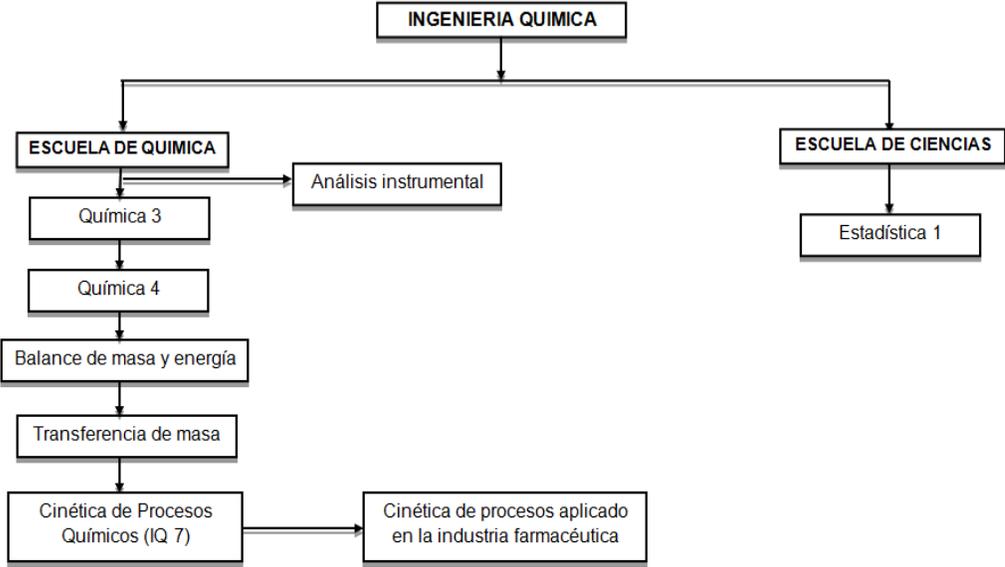
Fuente: elaboración propia.

Apéndice 10. **Rupatadina 10 mg tableta en empaque PVDC a temperatura ambiente y luego de ser sometida a estudio de estabilidad acelerada y sobreacelerada**



Fuente: elaboración propia.

Apéndice 11. **Tabla de requisitos académicos para la carrera de licenciatura en Ingeniería Química**



Fuente: elaboración propia.

ANEXOS

Anexo 1. Condiciones para realizar estudios acelerados de estabilidad según el Reglamento Técnico Centroamericano

REGLAMENTO TÉCNICO CENTROAMERICANO		RTCA 11.01.04:10
4. CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD		
La estabilidad de un medicamento debe realizarse en condiciones controladas o aceleradas.		
4.1 Condiciones para realizar estudios acelerados de estabilidad.		
Se aplica para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro; se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o tres lotes de producción o su combinación con la formulación y el material de empaque / envase primario sometido a registro.		
CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS QUE NO REQUIEREN REFRIGERACION NI CONGELACION TIEMPO 6 MESES (180 DIAS)		
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS	
40° C ± 2° C con 75 % ± 5 % de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas	Inicial 90 días 180 días	
40° C ± 2° C para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	Inicial 90 días 180 días	
Notas:		
1) También puede recomendarse el almacenamiento a temperaturas más altas, por ejemplo: 3 meses 45°C – 50°C y 75 % de Humedad Relativa para la zona IV.		
2) Se acepta para objeto de este Reglamento Técnico, como mínimo (3 intervalos analíticos: Inicial, final y uno intermedio de los cuales éste último, puede presentarse a un tiempo menor o mayor de 90 días. Se aceptan también 4 ó más intervalos para apoyar el estudio.		

Fuente: Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.01.04:10. Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos Para Uso Humano.

El poder predictivo de los datos de estabilidad química procedentes de este estudio acelerado se fundamenta en la ecuación de Arrhenius. Asumiendo una energía de activación de 83 kJ/mol, una pérdida de potencia del x % a los seis meses de almacenamiento a 40° C se correspondería con 30 meses (6 × 5) de almacenamiento a 25° C.

$$\frac{K_{40}}{K_{25}} = \frac{e^{-\frac{Ea}{R} \cdot \frac{1}{313}}}{e^{-\frac{Ea}{R} \cdot \frac{1}{298}}} = 4,98 \approx 5$$

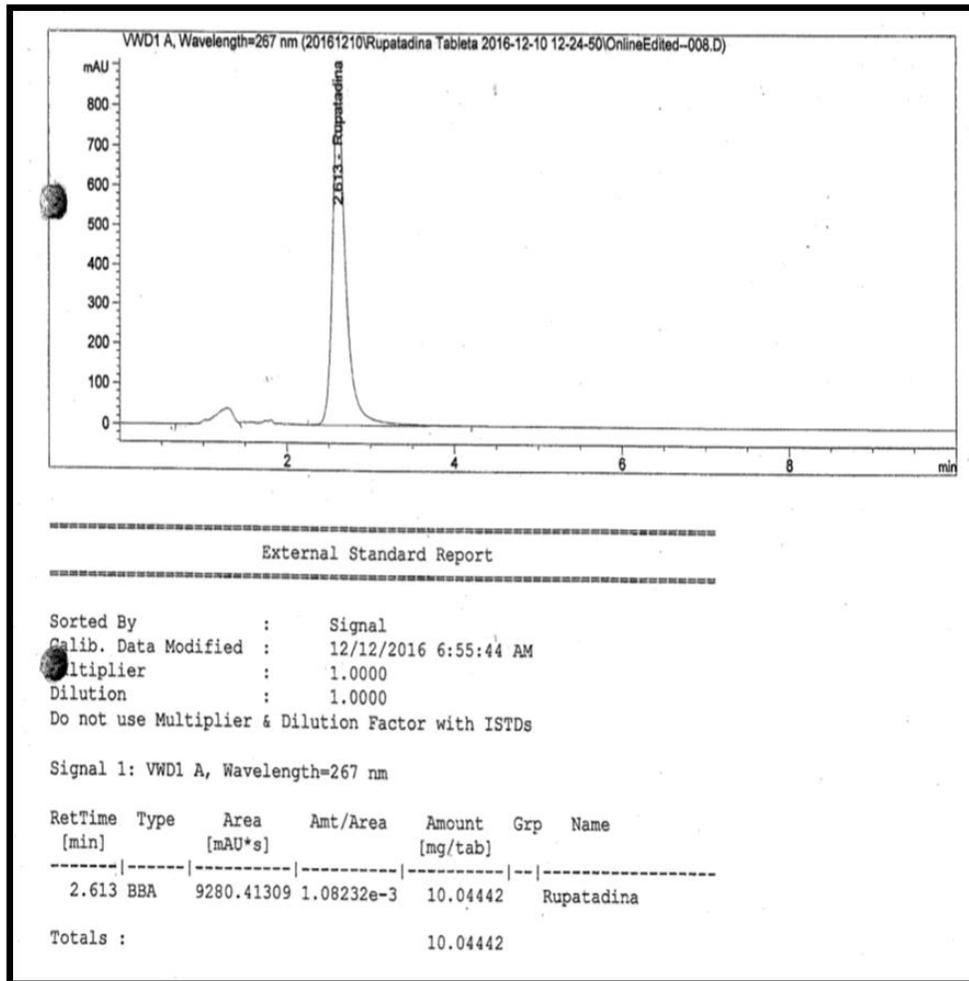
ECUACIÓN 1. *Ecuación de Arrhenius para dos temperaturas de almacenamiento*
($R = 8,3 \cdot 10^{-3} \text{ KJ } ^\circ\text{K/mol}$ y $Ea = 83 \text{ KJ/mol}$)

En realidad, por supuesto, no en todos los medicamentos la energía de activación es de 83 kJ/mol. Este es un valor promedio, y lo correcto sería utilizar en este cálculo el valor de energía de activación obtenido experimentalmente para cada producto. Entre las diferentes formas farmacéuticas, la energía de activación puede variar

Fuente: TORRES SUÁREZ, Ana Isabel. GIL ALEGRE, María Esther. Globalización de los requisitos para la comercialización de medicamentos.

Anexo 3.

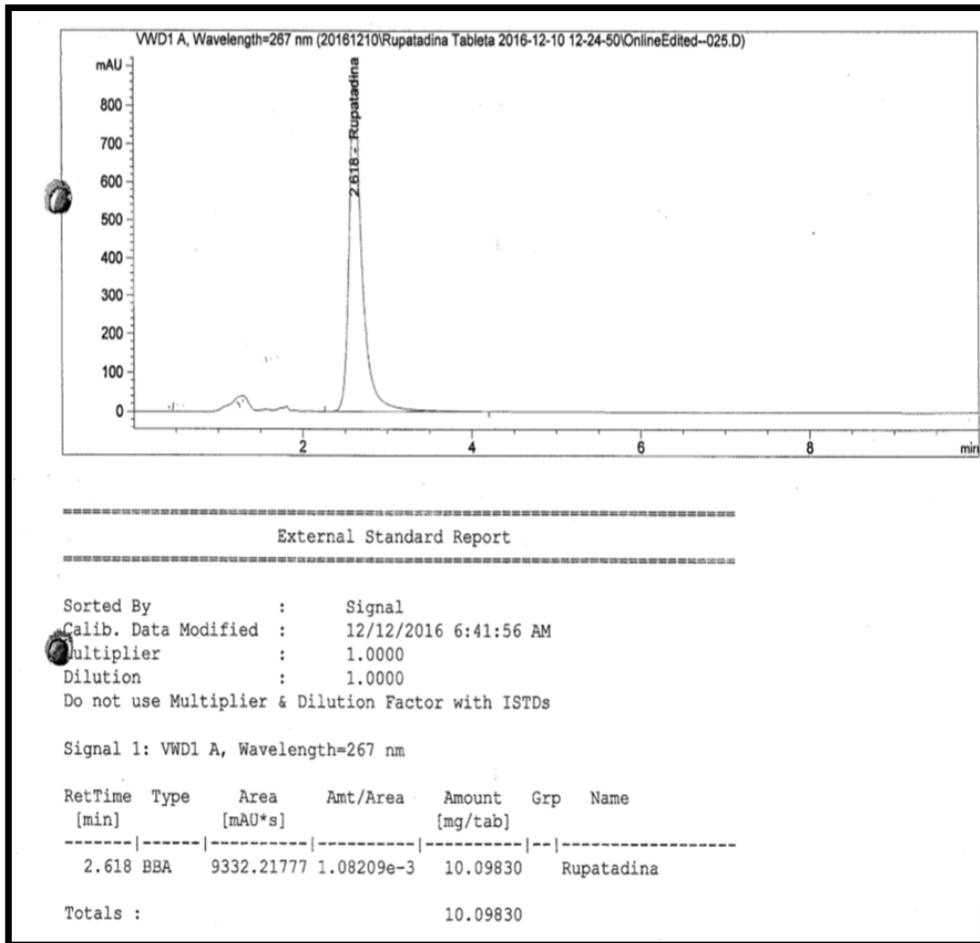
Cromatografía de *HPLC* del estándar de Rupatadina para la cuantificación de contenido en Rupatadina 10 mg tableta



Fuente: LANCASCO S.A. Laboratorio Control de Calidad.

Anexo 4.

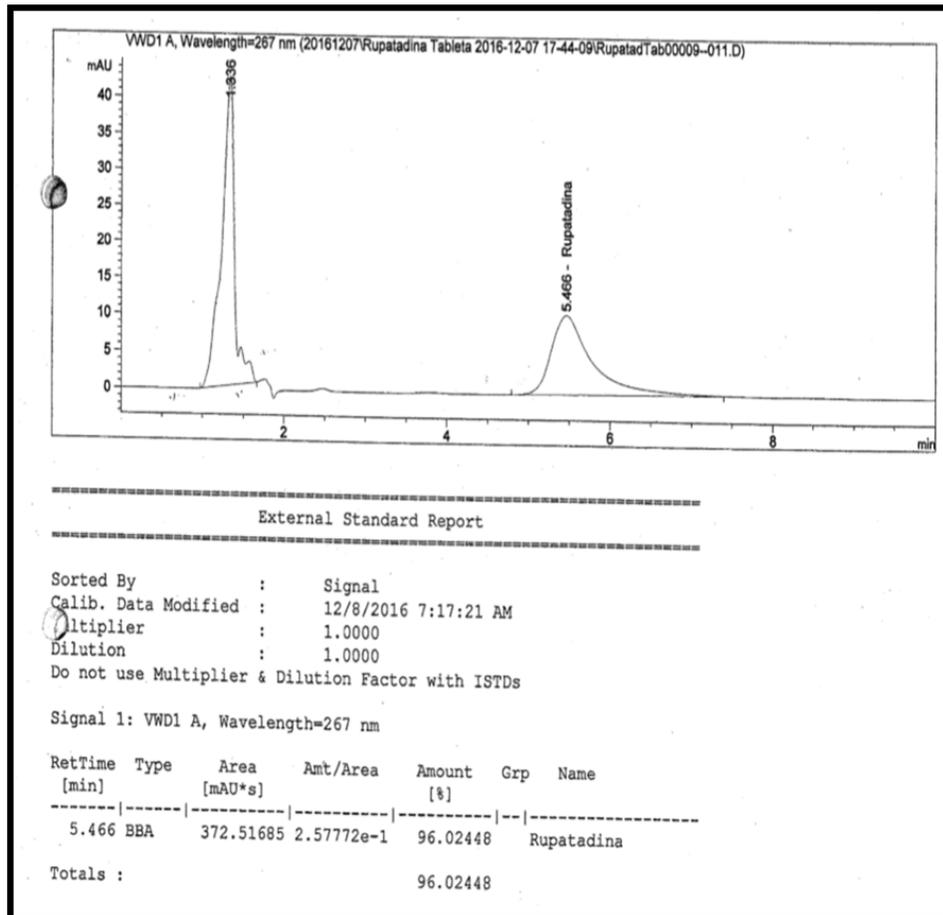
Cromatografía de HPLC de una muestra de Rupatadina para la cuantificación de contenido en Rupatadina 10 mg tableta



Fuente: LANCASCO S.A. Laboratorio Control de Calidad.

Anexo 5.

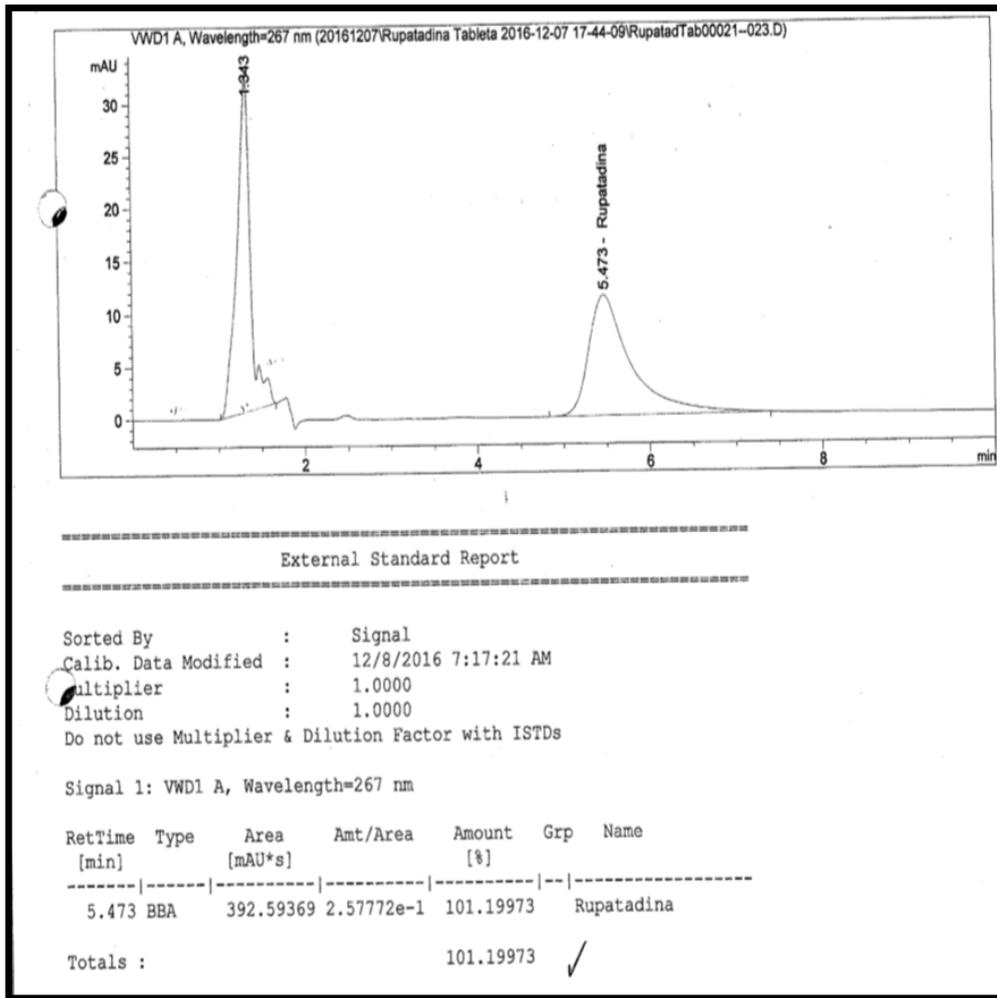
Cromatografía de HPLC del estándar de Rupatadina para la cuantificación de disolución en Rupatadina 10 mg tableta



Fuente: LANCASCO S.A. Laboratorio Control de Calidad.

Anexo 6.

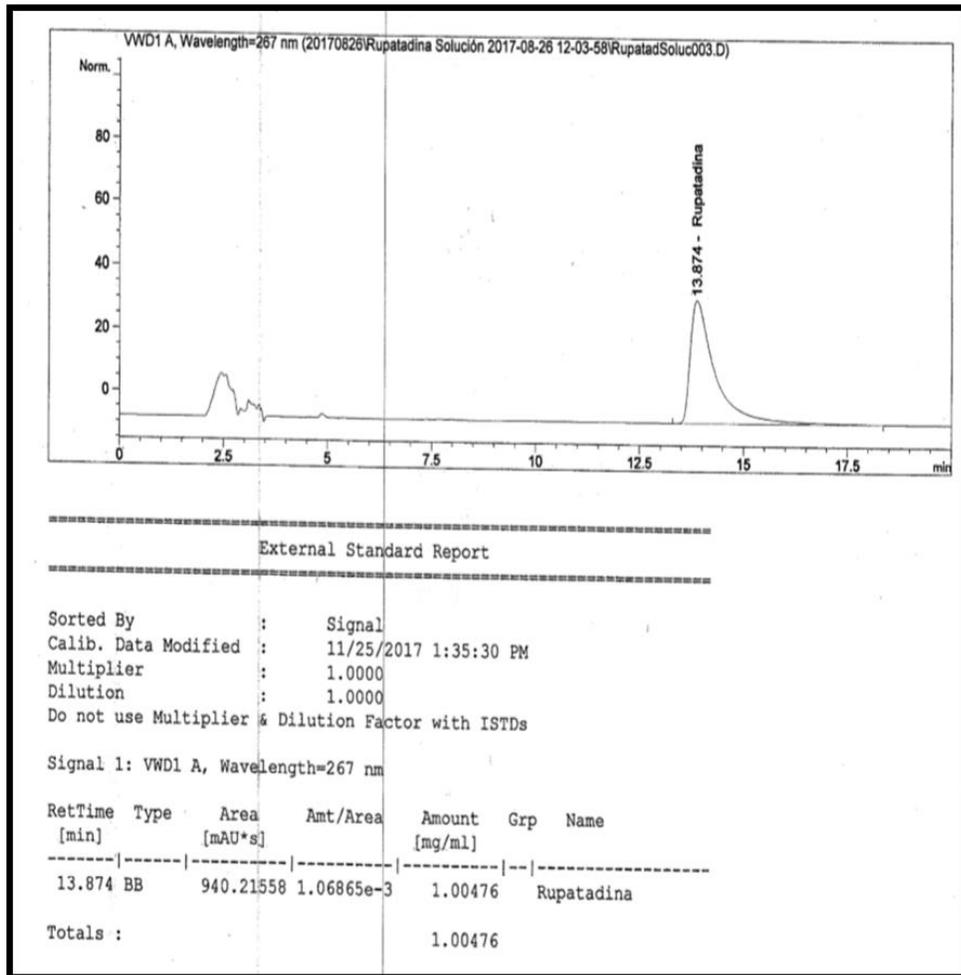
Cromatografía de HPLC de una muestra de Rupatadina para la cuantificación de disolución en Rupatadina 10 mg tableta



Fuente: LANCASCO S.A. Laboratorio Control de Calidad.

Anexo 7.

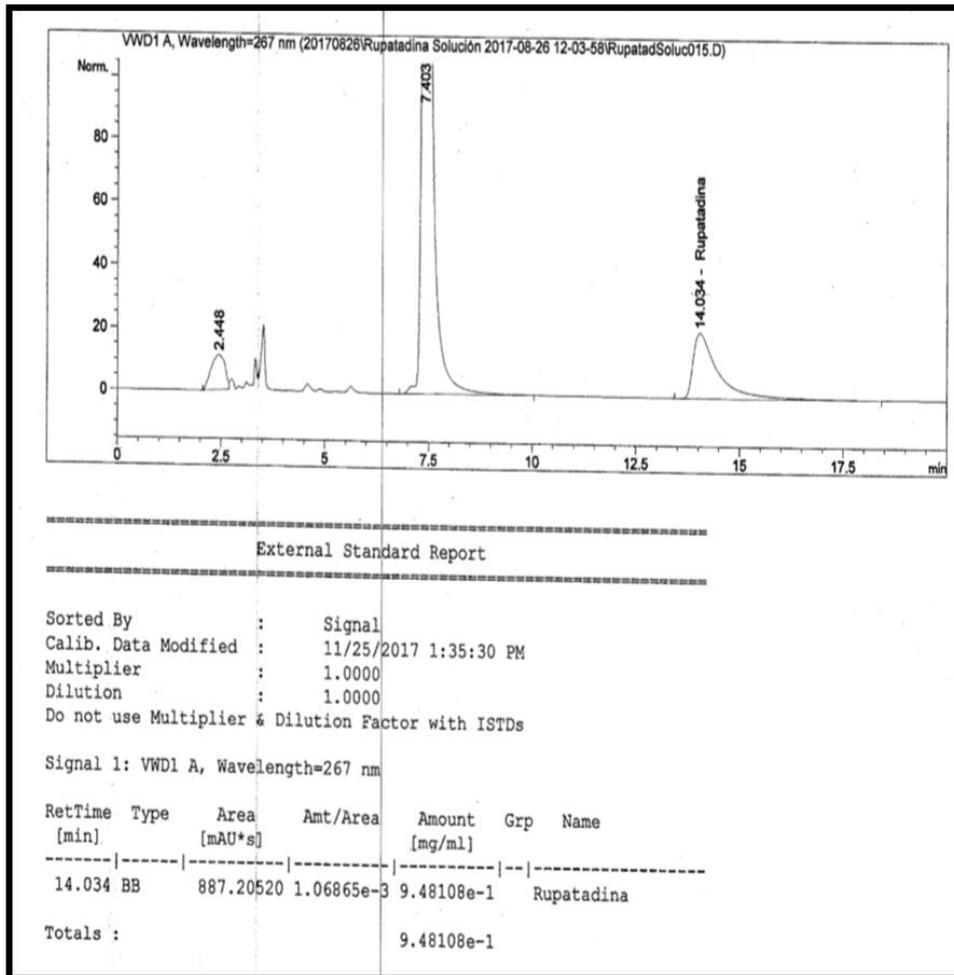
Cromatografía de HPLC del estándar de Rupatadina para la cuantificación de contenido en Rupatadina 1 mg/ml solución oral



Fuente: LANCASCO S.A. Laboratorio Control de Calidad.

Anexo 8.

Cromatografía de HPLC de una muestra de Rupatadina para la cuantificación de contenido en Rupatadina 1 mg/ml solución oral



Fuente: LANCASCO S.A. Laboratorio Control de Calidad.