

Estudio de estabilidad a largo plazo de tabletas de Abexol[®] envasadas en frascos de polietileno de elevada densidad

Víctor Luis González-Canavaciolo, Roxana de la Caridad Sierra-Pérez, Carmen Luisa Morales-Rico, Roxana Vicente-Murillo, Eduardo Antonio Rodríguez-Leyes y David Marrero-Delange.

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Ave. 25 y Calle 158, Cubanacán, Playa, Apartado Postal: 6414, La Habana, Cuba. victor.gonzalez@cnic.edu.cu

Recibido: 13 de junio de 2012.

Aceptado: 18 de septiembre de 2012.

Palabras clave: Abexol, alcoholes grasos, cera de abejas, estabilidad, tabletas.

Key words: Abexol, fatty alcohols, beeswax, stability, tablets.

RESUMEN. La mezcla de alcoholes grasos extraídos y purificados de la cera de abejas *Apis mellifera*, constituye el ingrediente activo de las tabletas de Abexol[®], las que presentan efectos antioxidantes y gastroprotectores. Muestras de tres lotes de tabletas de Abexol[®] con dosis de 50 mg de alcoholes grasos (Rainbow & Nature, LIPA Pharmaceuticals LTD, Sydney, Australia), envasadas en frascos de polietileno de elevada densidad, se colocaron en cajas de cartón, como envase secundario y se mantuvieron en las condiciones ambientales de la zona climática IV: (30 ± 2) °C y (70 ± 5) % de humedad relativa durante tres años. Durante todo el estudio, los parámetros evaluados cumplieron con las especificaciones de calidad de estas tabletas: apariencia (tabletas blancas), peso promedio (peso promedio inicial ± 10 %), contenido de alcoholes grasos (50 ± 5 mg), dureza (> 3 kgf), tiempo de desintegración (< 30 min) y contenido microbiológico (≤ 1000 bacterias/g y ≤ 100 hongos/g, ausencia de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Salmonella* y *Candida albicans*). Los resultados del estudio sustentan un período de validez para esta forma terminada de al menos tres años en condiciones de la zona climática IV, lo cual concuerda con los resultados del estudio previo de estabilidad de las tabletas de Abexol[®] fabricadas en Cuba y envasadas en blísteres de cloruro de polivinilo y aluminio.

ABSTRACT. The mixture of fatty alcohols extracted and purified from the *Apis mellifera* beeswax, composes the active ingredient of the Abexol[®] tablets, which show antioxidant and gastroprotective effects. Samples from three batches of Abexol[®] tablets with doses of 50 mg fatty alcohols (Rainbow & Nature, LIPA Pharmaceuticals LTD, Sydney, Australia), packed in high density polyethylene flasks, were put in cardboard boxes, as secondary packaging, and were kept in the ambient conditions of the climatic zone IV: (30 ± 2) °C and (70 ± 5) % of relative humidity for three years. During all the study, the assayed parameters fulfilled the quality specifications of these tablets: appearance (white tablets), average weight (initial average weight ± 10 %), fatty alcohols content (50 mg ± 5 mg), hardness (> 3 kgf), disintegration time (< 30 min) and microbiological content (≤ 1000 bacteria/g and ≤ 100 fungi/g, absence of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Salmonella* and *Candida albicans*). The results of the study support a shelf live of at least three years for this dosage form in climatic zone IV conditions, which is consistent with the results of a previous stability study of Abexol[®] tablets manufactured in Cuba and packed in blisters of polyvinyl chloride and aluminum.

INTRODUCCIÓN

El D002, ingrediente activo purificado de la cera de abejas *Apis mellifera*, está compuesto mayoritariamente por una mezcla de alcoholes grasos lineales saturados entre 24 y 34 átomos de carbono en proporciones reproducibles.¹ Esta mezcla ha mostrado efectos como antioxidante y gastroprotector en estudios experimentales y clínicos.²⁻⁴ Desde 1999, se encuentran registradas en Cuba, bajo la marca Abexol[®] tabletas con 50 mg de esta mezcla de alcoholes, las que se expenden como suplemento

dietético por sus efectos antioxidantes. Estudios con lotes industriales de dichas tabletas, fabricadas en Cuba y envasadas en blísteres de cloruro de polivinilo y aluminio, han mostrado un período de validez mínimo de tres años;⁵ tiempo máximo que se permite reivindicar en Cuba este tipo de suplementos (Manual de Regulaciones del Departamento de Registro Sanitario, Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, Cuba; consultado en 2010).

Este producto ha sido registrado recientemente en Corea del Sur como alimento funcional (*functional food*), de acuerdo con las categorías regulatorias de dicho país. Para lograr esta aprobación, sin embargo, dichas tabletas debieron ser fabricadas en un país desarrollado del Foro de Cooperación Económica Asia-Pacífico y envasadas en frascos de polietileno de gran densidad, según la tendencia predominante para este tipo de productos en el territorio de destino. Estos cambios han implicado, entre otros requisitos, estudiar la estabilidad a largo plazo de este producto en su nuevo envase primario, objetivo del presente trabajo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los estudios se realizaron a partir de tres lotes industriales de tabletas de Abexol[®] (50 mg) (51265, 51266 y 52058, Rainbow & Nature, LIPA Pharmaceuticals LTD, Sydney, Australia) que cumplieron con las especificaciones de calidad requeridas. Muestras de dichos lotes, envasadas como ha sido referido, se colocaron en cajas de cartón (envase secundario) y se mantuvieron en las condiciones ambientales de la zona climática IV: (30 ± 2) °C y (70 ± 5) % de humedad relativa (HR) durante tres años. Los estudios siguieron las regulaciones cubanas⁶ e internacionales vigentes.^{7,8}

Al inicio del estudio, y una vez al año, se evaluaron por triplicado los indicadores que se refieren a continuación, debiendo cumplirse con las especificaciones de calidad referidas entre paréntesis para cada uno: apariencia (tabletas blancas), peso promedio (peso promedio inicial ± 10 %), contenido de alcoholes grasos (50 mg ± 5 mg), dureza (> 3 kgf), tiempo de desintegración (< 30 min) y contenido microbiológico (≤ 1000 bacterias/g y ≤ 100 hongos/g, ausencia de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Salmonella* y *Candida albicans*). El contenido de alcoholes se determinó por Cromatografía de Gases (CG) según método validado previamente descrito,⁹ el cual se basa en el uso de 1-eicosanol como patrón interno. Los resultados obtenidos en los diferentes tiempos se compararon con los del tiempo inicial mediante la prueba *t* de Student para muestras dependientes ($p = 0,05$); mientras los otros indicadores se midieron según métodos de la farmacopea norteamericana, USP 27.¹⁰

Se empleó un equipo de CG modelo 6890N con detector de ionización por llama (Agilent, EUA), balanza analítica (Mettler Toledo, Suiza), termostato seco (Lab-Line Instr., EUA), durómetro y desintegrador (PharmaTest, Alemania), así como los reactivos N-metil, N-trimetilsililtrifluoroacetamida (Sigma, EUA), cloroformo (Merck, Alemania) y patrones de alcoholes grasos entre C₂₀ y C₃₀ (p.a., Sigma, EUA).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante todo el estudio, ningún lote presentó cambios significativos en sus indicadores de calidad, incluida la masa promedio, dureza, desintegración y contenido de alcoholes (Tabla 1); mientras las características organolépticas y el contenido microbiológico también cumplieron con los límites anteriormente referidos como especificaciones de calidad. El tiempo de desintegración mostró un ligero aumento, de aproximadamente 2 min, cuya causa no ha sido estudiada al haberse mantenido este parámetro muy por debajo del límite especificado. Por otra parte, las pequeñas variaciones observadas en el contenido de la mezcla de alcoholes quedaron dentro de la dispersión propia del método

Tabla 1. Resultados del estudio de estabilidad a largo plazo [(30 ± 2) °C y (70 ± 5) % HR)] de tabletas de Abexol® envasadas en frascos de polietileno de elevada densidad.

Lote	Tiempo (meses)	Masa (mg)	Dureza (kgf)	Desintegración (min)	Contenido		P _{calculada} (t ₀ vs t _n)
					de alcoholes (mg)	DE	
5126	0	553,1	4,9	4,11	49,72	0,49	-
	12	564,7	6,0	4,30	49,42	1,08	0,471
	5 24	554,5	6,0	4,52	49,76	1,12	0,953
	36	553,4	5,0	6,18	48,98	0,37	0,087
5126	0	551,7	5,0	3,55	48,82	0,88	-
	12	555,1	6,0	4,50	50,26	0,61	0,178
	6 24	554,5	5,8	5,58	50,30	1,35	0,257
	36	554,6	6,0	5,45	48,77	0,68	0,952
5205	0	557,1	4,9	3,44	50,55	0,51	-
	12	554,3	5,0	4,58	50,35	0,88	0,777
	8 24	561,5	5,4	5,10	48,80	1,26	0,194
	36	562,6	5,0	5,17	49,85	0,75	0,054

DE Desviación estándar de la determinación de alcoholes.

p_{calculada} (t₀ vs t_n): calculado a partir de los datos experimentales al aplicar la prueba *t* de Student para muestras dependientes.

analítico (2 %),⁹ sin diferencias significativas en los resultados de los diferentes muestreos respecto al tiempo inicial, por lo que se puede considerar que no hubo una degradación apreciable de los alcoholes grasos durante los 36 meses del estudio (Fig. 1). Los resultados de los estudios a largo plazo, también llamados estudios a tiempo real o de vida de estante, son los que en última instancia definen el tiempo de vida útil de un producto. En este caso, las tabletas de Abexol® producidas en nuevas condiciones y envasadas en frascos de polietileno, confirmaron su alta estabilidad durante tres años en la zona climática IV, sin cambios ni tendencias significativas a la degradación en

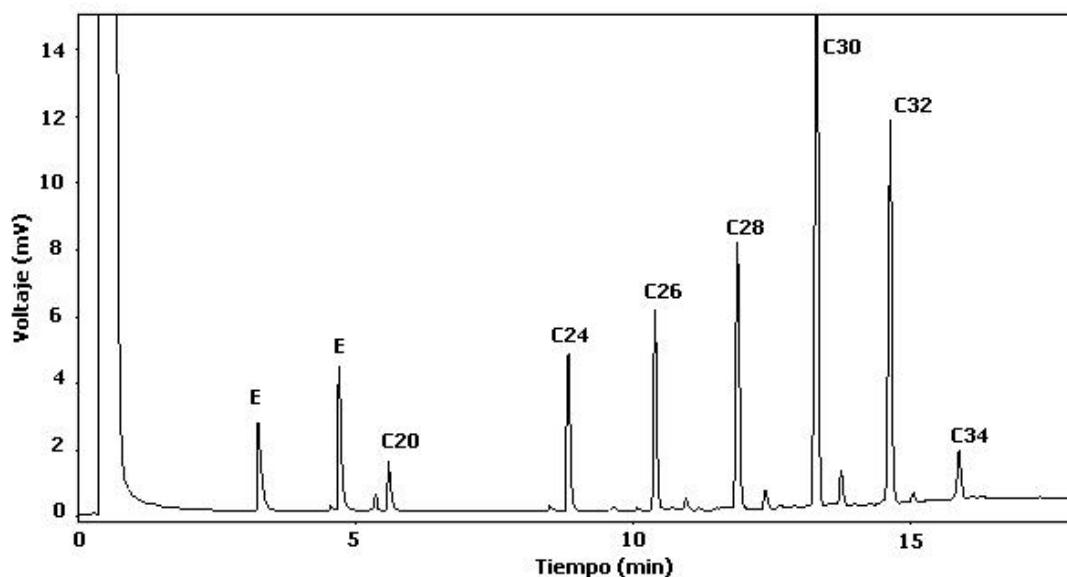


Fig. 1. Cromatograma de Gases representativo de las tabletas de Abexol envasadas en frascos de polietileno de alta densidad y sometidas al estudio de estabilidad a largo plazo. C20: 1-icosanol (Patrón interno), C24: 1-tetracosanol, C26: 1-hexacosanol, C28: 1-octacosanol, C30: 1-triacontanol, C32: 1-dotriacontanol y C34: 1-tetratriacontanol, todos como derivados trimetilsilil, y E: excipiente.

ninguno de los parámetros de calidad evaluados, los que cumplieron con los límites especificados durante todo el estudio.

Estos resultados son consistentes con los estudios de estabilidad de esta forma terminada conducidos en Australia en condiciones de zona climática II, según establece la regulación para dicho fabricante (Sharma A. Quality control of beeswax alcohols tablets, Part. Stability studies of industrial batches. Data on file. Rainbow & Nature LTD, Sydney, Australia, 2011, estudios no publicados), y representan una confirmación adicional de la estabilidad de este producto cuando es almacenado en condiciones más drásticas que las del país destino. Adicionalmente, estos resultados también concuerdan con los del estudio de estabilidad de las tabletas de Abexol[®] fabricadas en Cuba y envasadas en blísteres⁵ y con los de un estudio previo por Calorimetría Diferencial de Barrido, el cual demostró la gran estabilidad térmica del ingrediente activo y su nula interacción con los excipientes que conforman la tableta.¹¹

CONCLUSIONES

El presente estudio sustenta un período de validez de al menos tres años para las tabletas de Abexol[®] envasadas en frascos de polietileno de elevada densidad y almacenadas en condiciones de la zona climática IV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González V, Sierra R, Magraner J., Rodríguez-Leyes E. Método para la determinación por cromatografía de gases del contenido de D-002, una nueva sustancia biológicamente activa purificada de la cera de abejas. Revista CENIC. Ciencias Químicas 2006; 37(1): 21-22.
2. López E, Illnait J, Molina V, Oyarzábal A, Fernández L, Pérez Y, *et al.* Effects of D-002 (beeswax alcohols) on lipid peroxidation in middle-aged and older subjects. Latin Am J Pharm. 2008; 27: 695-703.

3. Pérez Y, Oyarzábal A, Mas R, Molina V, Jiménez S. Protective effect of D002, a mixture of beeswax alcohols against indomethacin-induced gastric ulcers and mechanism of action. *J Nat Med*. 2012; 66; en prensa.
4. Hano O, Illnait J, Mas R, Fernández L, Piñol F, Fernández J. Effects of D-002, a Product Isolated from Beeswax, on Duodenal Ulcer: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Curr Ther Res*. 2001; 62 (3): 394-407.
5. González VL, Sierra R, Marrero D, Rodríguez EA. Estudios de estabilidad del D002, mezcla de alcoholes grasos purificados de la cera de abejas, ingrediente activo y tabletas. *Rev Cub Quím*. 2009; XXIII (3): 46-51.
6. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación No. 23 -Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos. Cuba: Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. 2000. Consultado: Disponible en: www.cecmed.sld.cu.
7. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. ICH Q1AR Stability Testing Guideline: Stability Testing of New Drug Substances and Products, London, UK. 2000.
8. Grimm W. Extension of the International Conference on Harmonization Tripartite Guideline for Stability Testing of New Drug Substances and Products to Countries of Climatic Zones III and IV, *Drug Development and Industrial Pharm*. 1998; 24: 313-325.
9. Marrero D, González VL, Sierra R, Rodríguez EA, Vicente R, Velázquez C. Validación de una nueva metodología analítica por CG capilar para la determinación de D002 en tabletas con dosis de 50 mg. *Rev Cub Quím*. 2009; XX (3): 27-31.
10. USP27: United States Pharmacopoeia 27 and National Formulary 22, Supplement 1 (Monograph on CD-ROM). The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. USA, 2004.
11. González V, Marrero D, Sierra R, Martínez L. Estudios organolépticos, fisicoquímicos microbiológicos e interacción con excipientes farmacéuticos de un extracto purificado de cera de *Apis mellifera*. *Rev Cub Farm*. 2010; 44 (3): 354-359.