



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TABLETAS DE TEOFILINA (100 MG)  
COMO PRINCIPIO ACTIVO.

VASQUEZ UYAGUARI RENNY JOSUE  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA  
2022



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TABLETAS DE TEOFILINA (100  
MG) COMO PRINCIPIO ACTIVO.

VASQUEZ UYAGUARI RENNY JOSUE  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA  
2022



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TABLETAS DE TEOFILINA (100 MG) COMO  
PRINCIPIO ACTIVO.

VASQUEZ UYAGUARI RENNY JOSUE  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

GARCIA MIR VIVIANA

MACHALA, 26 DE AGOSTO DE 2022

MACHALA  
26 de agosto de 2022

# Estudio de estabilidad de tabletas de teofilina (100 mg) como principio activo

*por Renny Josue Vasquez Uyaguari*

---

**Fecha de entrega:** 17-ago-2022 05:04p.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 1883696254

**Nombre del archivo:** VASQUEZ\_UYAGUARI\_RENNY\_JOSUE\_PT-280322\_EC.docx (1.14M)

**Total de palabras:** 3560

**Total de caracteres:** 20294

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, VASQUEZ UYAGUARI RENNY JOSUE, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Estudio de estabilidad de tabletas de teofilina (100 mg) como principio activo., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

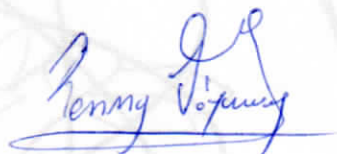
El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 26 de agosto de 2022



VASQUEZ UYAGUARI RENNY JOSUE  
0705818409

## RESUMEN

Las industrias Farmacéutica desde hace muchos años, utilizan la teofilina como un broncodilatador para tratar el asma, durante todo este tiempo se han desarrollado varias formas farmacéuticas con este analito por lo tanto es de vital importancia fundamentar la estabilidad del producto, por ello mediante recopilación de información bibliográfica se propone un estudio de estabilidad de tabletas con el principio activo teofilina, basándonos en métodos analíticos, los cuales son necesarios para el desarrollo de estudios de estabilidad a largo plazo y acelerados, con el fin de conocer la fecha de caducidad y saber si las tabletas son o no estables, las cuales cumplen con las especificaciones de calidad descritas por la Farmacopea e indican que el producto mantiene los parámetros que determinan su calidad.

**Palabras claves:** Estabilidad, Teofilina, Tabletadas, Caducidad, Analito.

## **ABSTRACT**

Pharmaceutical industries have used theophylline as a bronchodilator to treat asthma for many years. During all this time, several pharmaceutical forms have been developed with this analyte. Therefore, it is of vital importance to substantiate the stability of the product, for this reason, by collecting bibliographical information, a stability study of tablets with the active ingredient theophylline is proposed, based on analytical methods, which are necessary for the development of long-term and accelerated stability studies, in order to know the expiration date and know if the tablets are stable or not, which meet the quality specifications described by the Pharmacopeia and indicate that the product maintains the parameters that determine its quality.

**Keywords:** Stability, Theophylline, Tablets, Expiration, Analyte.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>2</b>
<b>DESARROLLO</b>	<b>3</b>
<b>2.1 MARCO TEÓRICO</b>	<b>3</b>
2.1.1 Teofilina	3
2.1.2 Estabilidad de la Teofilina	3
2.1.3 Estabilidad de medicamentos	4
2.1.4 Tabletas	4
2.1.5 Estudios de estabilidad de tabletas	4
Estudios de estabilidad acelerados	4
Estudios de estabilidad a largo plazo	4
2.1.6 Factores que afectan la estabilidad	5
2.1.7 Zona climática IV (cálida húmeda)	5
2.1.8 Condiciones de almacenamiento	5
2.1.9 Caducidad	5
<b>2.2 METODOLOGÍA</b>	<b>6</b>
2.2.1 Técnica e instrumentos	6
2.2.2 Plan de estudio de estabilidad	6
2.2.3 Control de calidad de tabletas	7
2.2.4 Prueba de uniformidad de contenido de teofilina en tabletas	8
2.2.5 Método analítico para degradación de tabletas de teofilina.	8
2.2.6 Estudios de estabilidad acelerada en tabletas de Teofilina	8
2.2.7 Estudio de estabilidad a largo plazo en tabletas de Teofilina	9
2.2.8 Análisis de los resultados	9
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>9</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>13</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Estructura y propiedades físico químicas de la Teofilina.	3
<b>Tabla 2.</b> Lineamientos para la presentación de estudios de estabilidad	6

## 1. INTRODUCCIÓN

A principios de los años 90 se realizaron avanzados estudios en cuanto a seguridad de medicamentos, en esos años se descubrió que los medicamentos en condiciones no apropiadas son capaces de tener reacciones adversas, llegando a tener efectos dañinos que ocurren durante los distintos procesos que se realizan para su fabricación. <sup>1</sup>

Hoy en día las industrias Farmacéuticas tienen como vital importancia garantizar y dar a conocer los estudios de estabilidad de sus medicamentos, saber cuando son o no inestables y los distintos procedimientos que se realizan para determinar la fecha de caducidad, esto con el fin de certificar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en el tiempo.

Es fundamental realizar un estudio de estabilidad a los medicamentos, ya que este es un factor importante para determinar la seguridad del fármaco, garantizando una adecuada conservación del producto para un posterior uso del mismo. <sup>2</sup>

La teofilina es un alcaloide de tipo purina que pertenece a la familia xantina el cual es utilizado desde hace muchos años como broncodilatador para tratar el asma, y sus efectos terapéuticos están adecuadamente mediados por el bloqueo no selectivo de los receptores de adenosina. <sup>3</sup>

La teofilina es considerada un principio activo bastante estable el cual está asociada a diferentes medicamentos para el tratamiento de distintas afecciones pulmonares, es muy empleada en la medicina con sus diversas formas farmacéuticas ingeridas por vía oral como: tabletas, cápsulas, solución líquida y jarabe. <sup>4</sup>

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (Arcea), en Ecuador, se encarga del control y la vigilancia de medicamentos de consumo humano, para poder ser comercializados. Por lo tanto los fabricantes deben tomar en cuenta las normativas de esta agencia durante el proceso de fabricación, para ello deben seguir las guías de recomendaciones obligadas al cumplimiento descritas por el Comité Internacional de Armonización (ICH). <sup>5</sup>

En una fabricación de tabletas es necesario conocer la estabilidad del principio activo para el desarrollo del medicamento, obteniendo información necesaria sobre la conservación del analito. <sup>6</sup>

Se pretende mediante investigaciones y seguimiento de las directrices de Farmacopeas y las normas del ICH, desarrollar un plan de estudio de estabilidad de tabletas de 100 mg a base del principio activo teofilina para una posterior comercialización en Ecuador y en el extranjero.

### **REACTIVO PRÁCTICO**

En un laboratorio farmacéutico se ha desarrollado una formulación de tabletas que contienen como ingrediente activo un alcaloide de tipo purina. Se sabe que para su registro y posterior comercialización en el extranjero es necesario demostrar que es un producto estable y por ello, se desea registrar en Ecuador y determinar la fecha de vencimiento.

### **CUESTIÓN A RESOLVER**

Proponga un estudio que permita demostrar la estabilidad del producto.

### **OBJETIVO GENERAL**

- Desarrollar un plan de estudio de estabilidad de tabletas de 100 mg de “Teofilina” mediante revisión bibliográfica.

## 2. DESARROLLO

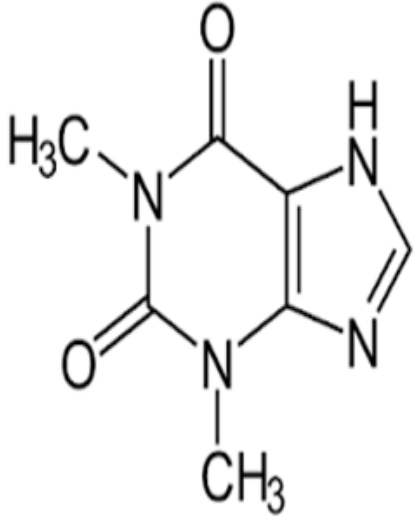
### 2.1 MARCO TEÓRICO

#### 2.1.1 Teofilina

La teofilina es un principio activo tipo alcaloide proveniente de la familia metilxantina, llamándose 1,3 dimetilxantina ya que contiene dos grupos metilo en la posición 1 y 3. Químicamente es parecida a la cafeína y la teobromina, se presentan en el te negro y verde. <sup>7</sup>

La tabla 1 muestra la estructura de la teofilina y algunas de sus características físico químicas.

**Tabla 1.** Estructura y propiedades físico químicas de la Teofilina. <sup>8</sup>

Características fisicoquímicas de Teofilina		Estructura
<b>Color</b>	Polvo cristalino blanco	
<b>Olor</b>	Inodoro	
<b>Sabor</b>	Amargo	
<b>Punto de Fusión</b>	522 a 525°F	
<b>Solubilidad en agua</b>	Poca	
<b>Solubilidad en etanol, éter y cloroformo</b>	Moderada	
<b>Solubilidad en soluciones de hidróxidos alcalinos y en amoníaco</b>	Ligera	
<b>pH</b>	Débilmente ácido	

#### 2.1.2 Estabilidad de la Teofilina

Las teofilina es un principio activo muy estable independientemente de las distintas formulaciones en las que se encuentre presente, manteniendo su estabilidad hasta 30 años después de su fecha de caducidad. <sup>9</sup>

### **2.1.3 Estabilidad de medicamentos**

Los Servicios de Farmacia Hospitalaria tienen la obligación de conservar adecuadamente los fármacos almacenados en sus recepciones, por esta razón el farmacéutico está totalmente capacitado para asegurar el mantenimiento de cada uno de los medicamentos a utilizar, aportando de ésta manera la gestión de calidad y seguridad en el hospital.<sup>10 11</sup>

### **2.1.4 Tabletas**

Son formas farmacéuticas sólidas con dosis única de uno o más principios activos, son administradas por vía oral y se obtienen mediante compresión(s). Estas deben ser estables tanto su principio activo como sus excipientes, tiene la función de proteger, conservar y facilitar su manejo, transporte y almacenamiento.<sup>12</sup>

Generalmente tienen un tamaño entre 5 y 17 mm; con un peso, entre 0,1 y 1,0 g, suelen ser de forma redonda, oblonga, biconvexa, ovoide, etc.<sup>12</sup>

### **2.1.5 Estudios de estabilidad de tabletas**

Consiste en la conservación no solo del principio activo sino también de la formulación en general en cuanto a su pureza, apariencia y aspecto físico.<sup>13</sup>

Cuando las tabletas no son estables se pueden alterar sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, por lo tanto, su conservación está determinada por su fabricante durante un período establecido llamada fecha de vencimiento.<sup>13</sup>

- **Estudios de estabilidad acelerados**

Este estudio, recomienda un tiempo de análisis de 6 meses realizados a los 0, 3 y 6 meses, con una cantidad de tres diferentes lotes primarios, los cuales son sometidos a temperatura y humedad muy extremas y se utilizan por lo general para determinar el efecto de estabilidad a corto plazo obteniendo un rápido resultado de su estudio.<sup>14</sup>

- **Estudios de estabilidad a largo plazo**

El estudio se realiza para asegurar que los datos de estabilidad acelerada sean reales, con una duración como mínimo de 12 meses cuando se trata de productos con principio activo estable y de 24 meses cuando el principio activo es inestable, siendo almacenadas a condiciones ambientales con una cantidad de tres diferentes lotes primarios estudiados durante la vida útil del medicamento.<sup>14</sup>

### **2.1.6 Factores que afectan la estabilidad**

La estabilidad de las tabletas pueden verse afectadas por diversos factores ambientales como: luz, humedad, temperatura, aire; factores intrínsecos a la fabricación como: tamaño de partícula, pH, naturaleza del envase. <sup>15</sup>

La presencia de reacciones químicas como: hidrólisis, oxidación, fotólisis, isomerización, disminuyen la concentración del fármaco y puede generar productos de degradación. <sup>16</sup>

### **2.1.7 Zona climática IV (cálida húmeda)**

La clasificación general de zonas climáticas para una comercialización en el extranjero se describe en el Anexo 1.

Estas zonas son útiles para llevar un control de almacenamiento en farmacias, hospitales, clínicas, bodegas y en diferentes lugares de distribución. <sup>17</sup>

La ICH clasifica a Ecuador como una zona climática IV debido a su ambiente cálido, húmedo con una Temperatura de  $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$  y una Humedad Relativa de  $70 \pm 5\%$  con los cuales se basan los estudios de estabilidad. <sup>18</sup>

### **2.1.8 Condiciones de almacenamiento**

Son aquellas condiciones específicas (humedad relativa, temperatura y otras) bajo las que se debe mantener un producto farmacéutico terminado con sus componentes, con el fin de conservar su estabilidad a lo largo de su vida útil. <sup>19</sup>

### **2.1.9 Caducidad**

Para establecer la caducidad de los medicamentos en sus diferentes formas farmacéuticas se realizan estudios de estabilidad, los cuales después de cumplir con su tiempo de vida útil pueden tener alteraciones químicas, físicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas y como consecuencia perder su potencia. <sup>19</sup>

### **2.1.10 Envase**

El envase es el encargado de la calidad y estabilidad de los medicamentos, en los cuales permanecerán almacenados. Las tabletas por lo general se encuentran en blísteres de cloruro de polivinilo y aluminio y son ubicadas en cajas de cartón, las cuales mantienen los parámetros de calidad durante el proceso de estudio. <sup>20</sup>

## 2.2 METODOLOGÍA

### 2.2.1 Técnica e instrumentos

El estudio es de carácter bibliográfico, se realizó una extensa búsqueda de información en diferentes artículos científicos, repositorios digitales y farmacopeas con el fin de proporcionar información validada para el desarrollo del reactivo.

### 2.2.2 Plan de estudio de estabilidad

El plan de estudio de estabilidad sirve para orientar los procesos que se deben aplicar al momento de determinar un periodo de estabilidad de un medicamento, esto con el fin de proporcionar evidencia de la calidad del mismo.

La siguiente tabla es una guía para el estudio de estabilidad de la teofilina, se siguió sus procesos acoplándonos a normas y condiciones del país de registro Ecuador.

La tabla 2 muestra los lineamientos a seguir para la presentación de estudios de estabilidad para tabletas de teofilina de 100 mg.

**Tabla 2.** Lineamientos para la presentación de estudios de estabilidad. <sup>21</sup>

<b>Procesos</b>	<b>Características</b>	<b>Definiciones</b>
Formulación cuali-cuantitativa	Métodos a utilizar	Se analiza la formulación con el principio activo del medicamento
Identificación de Lotes	Tamaño, número de lotes	Son sometidos a estudio de estabilidad, cuya calidad debe ser representativa de la calidad del producto
Descripción de la metodología	Ensayos físicos, químicos, y biológicos	Deben corresponder a aquellos parámetros críticos indicativos de estabilidad y por lo tanto deben estar apropiadamente justificados
Criterios de aceptación	Especificaciones de calidad establecidos	Realización de control de calidad del medicamento con su debida justificación

Referencias	Métodos de ensayo realizados	Describir ensayos realizados al medicamento
Plan de estudio de estabilidad	Tiempos de frecuencia, intervalo de muestreo y método de muestreo.	Se realizan estudios a tiempo real y estudios a tiempo acelerado
Descripción del sistema	Envase, tipo de material, capacidad, presentación.	Debe mantener la conservación del medicamento.
Descripción de condiciones de almacenamiento	Zona I (Templada) Zona II (Mediterránea y subtropical) Zona III (Cálida/seca) Zona IV (Calida/humeda)	Se almacenan según las zonas climáticas donde se encuentra el medicamento .
Tabulación de resultados	Especificando número de lote, fecha de fabricación, fecha de inicio del estudio, laboratorio fabricante, identificación del proceso, composición, ensayo, criterio de aceptación y resultados	Resultados de cada periodo de análisis conforme con el intervalo de muestreo establecido
Análisis de los resultados	Indicando la metodología utilizada, los cálculos y análisis estadísticos de respaldo	Se sustenta el tiempo de vida útil y cambios significativos fuera de las especificaciones en caso de que existan

### 2.2.3 Control de calidad de tabletas

Para el control de calidad en tabletas se aplica una metodología analítica basada en farmacopeas internacionales o procedimientos internos vigentes, esto con el fin de obtener resultados que sean confiables para asegurar la calidad y eficacia de los productos. <sup>25</sup>

Los procesos comunes para un análisis completo de control de calidad para tabletas que sirven para un estudio de estabilidad incluyen ensayos de uniformidad de dosis, identificación y desintegración. <sup>25</sup>

En este caso para la evaluación de control de calidad en tabletas se propone la metodología de Ramirez (2015), donde menciona los siguientes ensayos: aspecto, valoración, desintegración,



disolución, humedad, productos de degradación y límite microbiano. Esto con el fin de demostrar el cumplimiento de requisitos legales declarados por el ARCSA (2014) <sup>25 26</sup>

#### **2.2.4 Prueba de uniformidad de contenido de teofilina en tabletas**

Según USP 38 (2015), menciona que la prueba de uniformidad de contenido consiste en analizar dosis individuales del fármaco para determinar el porcentaje de principio activo presente en cada dosis. <sup>22</sup>

Por lo tanto se propone la prueba de uniformidad, la cual según Lopez; Alfaro; Hernandez & Vargas (2014), indican que la cuantificación se realiza por espectrofotometría ultravioleta utilizando una solución estándar y una solución muestra con un número representativo de tabletas a las mismas concentraciones. Con los valores de absorbancia y las concentraciones se calcula la cantidad de principio activo. Esto permite calcular el porcentaje, que deben estar dentro de los límites de 85% a 115% establecidos por la Farmacopea de Estados Unidos (2015). <sup>4 23</sup>

#### **2.2.5 Método analítico para degradación de tabletas de teofilina.**

Es un método que sirve para determinar el tiempo y los factores de degradación de tabletas, para este proceso nos guiamos al estudio realizado por Contreras; Fonseca; Jardines & Aguila (2005), quienes mencionan que la teofilina es un principio activo muy estable, por lo tanto se somete a degradación artificial tomando en cuenta factores como: temperatura entre 50 a 60 °C, humedad relativa 90 %, oxidación 1 % con duración de 10 días; hidrólisis ácida y básica con reflujo a 1h. <sup>24</sup>

Una vez sometida a estas reacciones se propone el método de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR) realizado por Contreras; Fonseca; Jardines & Aguila (2005), con el fin de evaluar las muestras degradadas, ya que este método es altamente separativo, y está validado siguiendo los lineamientos establecidos por la ICH (2003), y por la Farmacopea de los Estados Unidos (2015). <sup>18 24</sup>

#### **2.2.6 Estudios de estabilidad acelerada en tabletas de Teofilina**

Para este estudio nos basamos en la investigación realizada por García; Barrios & Espinosa (2010), en tabletas de risperidona, que indican que la tableta se debe someter a influencia de la luz, la humedad y la temperatura, esto para demostrar si la tableta muestra cambios significativos. <sup>14</sup>

Para las condiciones de almacenamiento y tiempos recomendados, nos guiamos por normas oficiales de la ICH (2003), que indican que para principios activos estables sus condiciones de almacenamiento son de  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  / y una HR no más de 25%, dentro de un periodo mínimo de análisis de 6 meses, con una frecuencia de 0, 3, y 6 meses, tomando también en cuenta su envase en blíster. Donde después de ser analizadas deben mantener la concentración conforme lo establece en las especificaciones de calidad del producto terminado de las normativas del ARCSA(2014).<sup>18 26</sup>

### **2.2.7 Estudio de estabilidad a largo plazo en tabletas de Teofilina**

La propuesta para el estudio de estabilidad a largo plazo se basa a los mismos reglamentos que los estudios acelerados según normas oficiales de la ICH (2003),

El tiempo de este estudio para este tipo de tabletas es de un mínimo de 12 meses debido a su estabilidad, con una frecuencia de análisis de 0, 6 y 12 meses, y luego una vez cada año con condiciones de almacenamiento de  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\% \pm 5\%$  HR, hasta que cumpla el tiempo de vida útil, en las que se encuentran almacenadas.<sup>26</sup>

### **2.2.8 Análisis de los resultados**

Finalmente con los datos proporcionados por los tiempos de estudio de estabilidad, se analizan los resultados de las características físicas y químicas, con una serie de consideraciones estadísticas (intervalo de confianza, t Student), y la predicción de tiempo de vida se calcula utilizando la ecuación de Arrhenius.<sup>16</sup>

## **3. CONCLUSIÓN**

Se realizó un plan de estudios de estabilidad en tabletas de 100 mg con principio activo teofilina con el propósito de ser registradas en Ecuador, tomando en cuenta su degradación, cambios físicos, químicos, biológicos y microbiológicos para lo cual se deberán someter a estudios acelerados y a largo plazo para determinar su caducidad y sus condiciones de almacenamiento, teniendo un blister como envase de la tableta, la cual cumple con las especificaciones de calidad, tal y como lo establece el ARCSA.

## REFERENCIAS

- (1) Nonay, A. Á.; Miguel, E. L.; Zamorano, F. T.; Blanco, A. L.; Pardos, D. L.; Vicente, M. V. V. Diseño de una tabla de consulta de la estabilidad y compatibilidad de los fármacos y la sueroterapia en un servicio de urgencias extrahospitalario como herramienta para aumentar la seguridad del paciente. *Rev. Obras Sanit. Nac. B. Aires.* **2021**, 2 (5), 74. <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/disenodeuna-tabla-de-consulta-de-la-estabilidad-y-compatibilidad-de-los-farmacos-y-la-sueroterapia-en-un-servicio-de-urgencias-extrahospitalario-como-herramienta-para-aumentar-la-seguridad-del-pac>
- (2) Valdés Bendoyro, M. O.; García Peña, C. M.; Lugones Fernández, J.; Martínez Espinosa, V. Estudio de Estabilidad de Tabletas de Propiltiouracilo 50 Mg. *Rev Cubana Farm* **2010**, 44 (1), 30–36.
- (3) Sanmartin-Fernandez, M.; Zamorano, J. L. Teofilina para o Alívio da Dispneia Relacionada ao Ticagrelor. *Arq. Bras. Cardiol.* **2021**, 117 (1), 146–148. <https://doi.org/10.36660/abc.20201076>.
- (4) Pérez-López, E.; Morales-Alfaro, K.; Rojas-Hernández, A.; Vargas-Vargas, A. Prueba comparativa de uniformidad de contenido en tabletas de teofilina (150 mg/tab) de dos casas farmacéuticas en Costa Rica. *TM* **2014**, 27 (2), ág. 51–57. <https://doi.org/10.18845/tm.v27i2.1808>.
- (5) *REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL*. Agencia Nacional, Control y Vigilancia Sanitaria. [https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/03/IE-D.1.1-MG-01\\_REQUISITOS-REGISTRO-SANITARIO-MEDICAMENTOS-GNRAL.pdf](https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/03/IE-D.1.1-MG-01_REQUISITOS-REGISTRO-SANITARIO-MEDICAMENTOS-GNRAL.pdf) (accessed 2022-08-12).
- (6) Villafuerte, L. *ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS*; 2010.
- (7) López Cruz, L.; Pardo, M.; Dosda, A.; Correa, M. Comparación de Dosis Altas de Las Metilxantinas Cafeína y Teofilina En Efectos Motores y Ansiogénicos: Estudio En Modelos Animales. *Fòrum Recer.* **2011**, No. 16, 1007–1026. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4836650>

- (8) Guerra, M. DISEÑO DE SISTEMAS NANOPARTICULARES LIPÍDICOS PARA CO-ADMINISTRACIÓN DE TEOFILINA Y CIPROFLOXACINO EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA. Doctora en Farmacia , Facultad de Farmacia , 2019.
- (9) López, T. *CADUCIDAD DE LOS MEDICAMENTOS*. Consultas Farmaceuticas. <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/revisiones-farmaceuticas/la-caducidad-de-los-medicamentos>. (accessed Aug 13, 2022)
- (10) Lobera, I. R.; Ortiz Martín, B.; Gil, S. F.; Mena, B. S.; Correas, F. J. H.; Díaz, B. G. Estabilidad de los medicamentos termolábiles ante una interrupción accidental de la cadena de frío. *Farm. Hosp.* **2014**, *38* (3), 169–192. <https://doi.org/10.7399/FH.2014.38.3.1164>.
- (11) Pérez, Á. U.; Chico, P. T.; Encinas, M. P. Actualización de la estabilidad de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas aplicando la metodología de la matriz de riesgo para la elaboración de medicamentos estériles. *Farm. Hosp.* **2016**, *40* (4), 260–271. <https://doi.org/10.7399/fh.2016.40.4.10410>.
- (12) Arestigue, G. *CONTROL DE CALIDAD FISICOQUÍMICO DE TABLETAS DE AZITROMICINA 500 mg COMERCIALIZADAS EN AREQUIPA - 2019*. UNIVERSIDAD PRIVADA AUTÓNOMA DEL SUR. <http://portal-academico.upads.edu.pe/bitstream/handle/UPADS/171/TESIS%20ARESTIGUE%20MAMANI%20GREGORIO%20YONATHAN.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 2022-08-03).
- (13) Rey-Mafull, C. A.; Llópiz-Yurell, J. C.; Hotza, D.; García-Gallardo, R. Estudio de Estabilidad de Tabletas de Carbón Y Pepsina Obtenidas Con Carbón Activado Cubano. *Rev Cub Quim* **2018**, *30* (1), 160–174.
- (14) Fernandez, B. *NUEVAS TENDENCIAS EN LA PREDICCIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS*. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/51522/1/BEATRIZ%20CARRIZOSA%20FERNANDEZ-%20MAZARAMBROZ.pdf> (accessed 2022-08-03).

- (15) García Peña, C. M.; Iraizoz Barrios, A.; Martínez Espinosa, V. Estudio de Estabilidad de Tabletas de Risperidona 3 Mg. *Rev Cubana Farm* **2010**, *44* (2), 196–204.
- (16) Tasici, M. Evaluación de Estabilidad de Formulación de Comprimidos, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE, 2015.
- (17) Gallardo, C.; Rojas, J.; Floreza, O. LA TEMPERATURA CINÉTICA MEDIA EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO Y ALMACENAMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS. *Redalyc* **2004**, *n 11 número 1*.
- (18) *Pruebas de Estabilidad de Nuevos Farmacos Y Productos Q1A(R2)*; Comité Internacional de Armonización , 6 de febrero de 2003.
- (19) Debesa García, F.; Fernández Argüelles, R.; Pérez Peña, J. La Caducidad de Los Medicamentos: Justificación de Una Duda. *Rev Cubana Farm* **2004**, *38* (3), 1–1.
- (20) González, V.; Sierra, R.; Morales, C.; Murillo, R.; Rodríguez, E.; Delange, D. Cinco Años de Estabilidad de Las Tabletas de Abexol® En Frascos Plásticos Y En Blísteres. *Redalyc* **2015**, *46*, 107–111.
- (21) *GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN*; INVIMA, 2018.
- (22) Pérez-López, E.; Rojas-Hernández, A. Estudio de uniformidad de contenido en tabletas de acetaminofén de 500 mg en nueve marcas de consumo en Costa Rica. *InterSedes XVIII* (38), 15–26. <https://doi.org/10.15517/isucr.v18i38.32666>.
- (23) United States Pharmacopeial Convention. *USP38-NF33 Spanish*; 2015.
- (24) Contreras, J.; Jardines, Y.; Fonseca, M.; Águila, B. Validación de Un Método Analítico Por HPLC Para La Cuantificación Del Principio Activo En Tabletas de Controfilina-200. *Revista CENIC Ciencias Químicas, Vol. 36, No. 2, 2005*. **2005**, *36*, 4–5.
- (25) RAMÍREZ, C. E. D. Control de Calidad En La Industria Farmacéutica Monografía, PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR, **2015**, Vol. 7. <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/8731?show=full>
- (26) *Agencia Nacional de Regulación, Control Y Vigilancia Sanitaria*; ARCSA, 2018.

(27) Quefarmacia. *Guía de Información de Teofilina ¿ Qué es y para qué sirve la Teofilina ?*. <https://quefarmacia.com/medicamentos/teofilina/#¿qué+es+y+para+qué+sirve+el+teofilina%3F>. (accessed Aug 16, 2022)

## ANEXOS

### ANEXO 1. Clasificación de las zonas

ZONA	T (°C)	HR%	CLIMA
I	21	45	Templada
II	25	60	Mediterráneo y subtropical
III	30	35	Cálida/seca
IV	30	70	Cálida/húmeda

Fuente: <sup>16</sup>

### ANEXO 2. Presentación de las tabletas de Teofilina de 100 mg



Fuente: <sup>27</sup>