



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**Evaluación de estabilidad de formulación de  
comprimidos**

Autor: Anca Maria Tasici

D.N.I.: Y1392701L

Tutor: Damián Córdoba Díaz

Convocatoria: Junio 2015

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	3
<b>2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</b> .....	4
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	6
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	6
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	7
<b>5.1 Tipos de inestabilidad</b> .....	7
<b>5.2 Tipos de estudios de estabilidad en comprimidos orales</b> .....	7
<b>5.3 Condiciones experimentales</b> .....	8
<b>5.3.1 Selección de lotes</b> .....	9
<b>5.3.2 Muestreo</b> .....	9
<b>5.3.3 Condiciones de almacenamiento</b> .....	10
<b>5.4 Estudio de fotoestabilidad</b> .....	12
<b>5.4.1 Procedimiento general</b> .....	14
<b>5.4.2 Realización del estudio en los comprimidos</b> .....	15
<b>5.5 Evaluación de resultados</b> .....	16
<b>6. CONCLUSIÓN</b> .....	18
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	19

## 1. RESUMEN

Se entiende por estabilidad la capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas y microbiológicas dentro de límites especificados, a lo largo de su tiempo de conservación, siendo las causas más importantes de inestabilidad la temperatura, la humedad y la luz <sup>4,5</sup>.

El objetivo del presente trabajo es conocer las aplicaciones de los diferentes tipos de estudios de estabilidad que se realizan en los comprimidos orales para su comercialización en las zonas climáticas I y II.

Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica exhaustiva en las Guías de Calidad Q1A (R2) y Q1B de la ICH, así como de las principales farmacopeas (Real Farmacopea Española-RFE, United States Pharmacopeia-USP) y libros de referencia como *Pharmaceutical Stress Testing*. Por último se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos: PubMed, Scielo, Repositorio Electrónico UCM, Google Books.

Los estudios de estabilidad para el registro de medicamentos formulados en comprimidos se pueden clasificar en acelerados, a largo plazo y de fotoestabilidad. Los primeros dos estudian la influencia de la temperatura y de la humedad y el tercero analiza el efecto que tiene la luz visible y la ultravioleta. A partir de los estudios acelerados se obtienen datos que nos permiten predecir el periodo de validez, establecer las condiciones óptimas de almacenamiento y transporte y además podemos identificar los productos de degradación. Los estudios a largo plazo se usan para confirmar que los datos obtenidos en los estudios acelerados son reales <sup>5,8,9</sup>.

Los estudios de estabilidad son por tanto una herramienta indispensable en las fases de desarrollo, comercialización y farmacovigilancia de los medicamentos. Las condiciones en las que se realizan dichos estudios se han de adaptar en función de su uso previsto y de la forma farmacéutica y se deberán realizar en cualquier caso, considerando las diferentes áreas climáticas.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Según el texto oficial de la Real Farmacopea Española, los comprimidos se definen como

*“preparaciones sólidas que contienen una dosis unitaria de uno o más principios activos. Se obtienen por compresión de volúmenes uniformes de partículas o por otra técnica de fabricación adecuada, tal como la extrusión, el moldeo o la criodesecación (liofilización). Los comprimidos se destinan a la administración por vía oral. Algunos se tragan enteros, otros se mastican, otros se disuelven o dispersan en agua antes de su administración y otros, por último, deben mantenerse en la boca para liberar allí el principio activo.”*

Se pueden distinguir varios tipos de comprimidos para uso oral: comprimidos no recubiertos, recubiertos, efervescentes, solubles, dispersables, bucodispersables, gastrorresistentes, de liberación modificada, para utilizar en la cavidad bucal o liofilizados orales <sup>1</sup>.

Como forma farmacéutica, los comprimidos presentan una serie de ventajas que han hecho que sean las más comercializadas:

- ✓ Gran versatilidad en cuanto a formas y tamaños.
- ✓ Elevada exactitud de dosificación, teniendo incluso la posibilidad de hacer comprimidos fracturables.
- ✓ Facilidad de manejo y administración por parte del enfermo.
- ✓ Facilidad de envasado y almacenamiento.
- ✓ Posibilidad de producción a escala industrial.
- ✓ Posibilidad de enmascarar propiedades organolépticas desagradables con diferentes estrategias, como el recubrimiento pelicular, grajeado, incorporación de colorantes.
- ✓ Escasa incidencia de incompatibilidades.
- ✓ Elevada estabilidad tanto física como química.
- ✓ Posibilidad de obtener una liberación controlada recurriendo a diferentes estrategias, como recubrimiento, utilización de sistemas matriciales <sup>2,3</sup>.

Por otra parte, se entiende por estabilidad la capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas y microbiológicas dentro de límites especificados, a lo largo de su tiempo de conservación <sup>4,5</sup>.

Las causas más importantes de inestabilidad de los medicamentos son <sup>5,6</sup>:

- incompatibilidades: entre el principio activo y los excipientes, con el material de acondicionamiento o en el método de elaboración
- temperatura
- humedad
- luz y otras radiaciones
- oxígeno y otros gases
- desarrollo microbiano: en el caso de las formas farmacéuticas sólidas existen unos límites de microorganismos establecidos por la Real Farmacopea Española<sup>1</sup>.

Para que un medicamento pueda ser comercializado, ha de obtener previamente la autorización por parte de una agencia reguladora, en el caso de España la AEMPS o la EMA. Para garantizar que los requisitos de registro a nivel de las principales farmacopeas sean intercambiables, en 1990 se fundó una organización supranacional, *The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) cuya misión principal es la de emitir unas guías de recomendaciones en este sentido de obligado cumplimiento *de facto*. El 1 de enero de 1998 entra en vigor la directriz principal ICH Q1A, elaborada por dicho comité en relación a «Los Procedimientos de los Estudios de Estabilidad de Nuevos Principios Activos y Medicamentos», cuya versión en vigor es del 6 de febrero de 2003 <sup>7,8</sup>.

Según la ICH, el propósito de un estudio de estabilidad es proporcionar la evidencia de como varía la calidad de una sustancia medicamentosa a lo largo del tiempo bajo la influencia de una serie de factores ambientales tales como la temperatura, la humedad y la luz, y definir las condiciones recomendada de almacenamiento, periodos de reensayo y semivida <sup>8</sup>.

Los estudios de estabilidad se deben realizar tanto en las etapas de desarrollo galénico como después de la comercialización del medicamento:

1. **En preformulación**: se pretende obtener información básica sobre la estabilidad física y química del principio activo y su compatibilidad con los excipientes de uso habitual.

2. **Para el expediente del registro**. La agencia reguladora exigirá que el fabricante presente información sobre la estabilidad del producto obtenida mediante los ensayos realizados en la forma farmacéutica definitiva presentada en el recipiente y el envase

definitivo. Basándose en los datos obtenidos en los estudios de estabilidad acelerada y si la agencia lo aprueba, a menudo se establece un tiempo de caducidad provisional, pero a condición de que el fabricante se comprometa, mediante una declaración firmada, a continuar y finalizar los estudios requeridos y a presentar los resultados al organismo encargado del registro.

**3. En el periodo posterior al registro** el fabricante está obligado a efectuar estudios de estabilidad continuos y en tiempo real para dar apoyo a la fecha de caducidad y a las condiciones de almacenamiento previstas con anterioridad. Por su parte las agencias reguladoras también vigilan la estabilidad y la calidad de las preparaciones presentes en el mercado mediante un programa de seguimiento que comprende visitas de inspección y pruebas de laboratorio <sup>5,9</sup>.

### **3. OBJETIVOS**

Los objetivos del presente trabajo son:

- Conocer las diferentes aplicaciones que tienen los estudios de estabilidad en un producto farmacéutico acabado, en este caso en los comprimidos.
- Describir los tipos de estudios de estabilidad que los fabricantes necesitan llevar a cabo antes de presentar la solicitud de autorización para la comercialización de los comprimidos orales en las zonas climáticas I y II.

### **4. METODOLOGÍA**

Los principales materiales utilizados para la realización de este trabajo bibliográfico han sido las Guías de calidad de la ICH Q1A (R2) y Q1B, disponibles on-line.

Como libros oficiales he consultado las últimas ediciones de *Real Farmacopea Española* (5ª edición), la farmacopea de los Estados Unidos (USP), así como la bibliografía recomendada en las asignaturas Tecnología Farmacéutica I y II y otras obras de referencia como *Pharmaceutical Stress Testing*.

Además he accedido a múltiples bases de datos online, como: PubMed, Scielo, Google Books, Repositorio electrónico UCM, Google Scholar, realizando una búsqueda bibliográfica con las siguientes palabras clave: “*estudios de estabilidad*”, “*estabilidad de comprimidos*”, “*estudios acelerados*” “*estudios a largo plazo*”, “*tablets stability*”, “*accelerated testing*”, “*long term testing*”, “*stress testing*”.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 Tipos de inestabilidad:

En la alteración de un medicamento se pueden distinguir los siguientes tipos de inestabilidad:

- a) **Inestabilidad química:** sucede cuando se produce la degradación de un principio activo a través de una reacción química, con la consiguiente disminución de su concentración en el medicamento y la consecuente pérdida de eficacia terapéutica y aparición de producto o productos de descomposición que podrían ser potencialmente tóxicos. Las principales reacciones de inestabilidad química son: hidrólisis, oxidación, fotólisis, isomerización. Existen diversos factores que pueden provocar o favorecer dichas reacciones, tales como, presencia de catalizadores de la reacción, microorganismos, oxígeno, luz, humedad y la temperatura.
- b) **Inestabilidad física:** sucede cuando se alteran las características galénicas de las formas farmacéuticas. Son ejemplos de este tipo de inestabilidad, el aumento del tiempo de desintegración de comprimidos, la pérdida de efervescencia de los comprimidos efervescentes. Por lo tanto en los estudios de inestabilidad física se trata de comprobar que durante el periodo de validez se mantienen constantes fundamentalmente tres parámetros: aspecto, dosificación regular y biodisponibilidad del principio activo.
- c) **Inestabilidad microbiológica:** se presenta cuando se desarrollan microorganismos en el seno de un medicamento. La alteración del medicamento por esta vía puede producir un aumento de la toxicidad, así como inestabilidad física y química subsidiaria <sup>5,9,10</sup>.

Hay que tener en cuenta que cada forma farmacéutica es más susceptible a un tipo de inestabilidad u otra. En el caso de los comprimidos es menos probable que se produzca una inestabilidad microbiológica, ya que el contenido en agua es muy bajo, por lo tanto los estudios que se realizan son para evaluar la estabilidad química y física.

### 5.2 Tipos de estudios de estabilidad en comprimidos orales

Los principales factores ambientales que afectan la estabilidad de los comprimidos son la temperatura, la humedad y la luz. Por lo tanto los estudios que ICH considera oportuno llevarse a cabo para hallar la estabilidad de los comprimidos son:

- a) **Estudios acelerados.** Son estudios diseñados para aumentar la velocidad de degradación química o producir cambios físicos de un principio activo o producto farmacéutico mediante el uso de condiciones de almacenamiento exageradas como parte de los estudios de estabilidad formales. Este tipo de estudio nos permite predecir el periodo de validez del medicamento, en un periodo corto de tiempo.
- b) **Estudios a largo plazo.** Serie de pruebas concebidas para obtener información sobre la estabilidad de un producto farmacéutico, a fin de definir su tiempo de conservación y su periodo de utilización en determinadas condiciones de envase y almacenamiento. El objetivo de estos estudios es establecer el tiempo de caducidad de la formulación, esto es, el periodo durante el cual mantiene las especificaciones establecidas, considerando las estimaciones realizadas en los estudios acelerados.
- c) **Estudios de fotoestabilidad**<sup>5, 8</sup>.

Los estudios de estabilidad tienen los siguientes objetivos:

- ✓ seleccionar el sistema de acondicionamiento primario y secundario.
- ✓ determinar el periodo de validez.
- ✓ establecer las condiciones óptimas de almacenamiento y transporte.
- ✓ verificar que a lo largo del tiempo no se han producido cambios que puedan perjudicar la estabilidad del producto<sup>4, 5</sup>.

### 5.3 Condiciones experimentales

Los estudios de estabilidad de los comprimidos deberían planificarse teniendo en cuenta las propiedades y características de estabilidad del fármaco, así como las condiciones climáticas de la zona donde se ubica el mercado destinatario. La ICH divide el mundo en cuatro zonas climáticas: **zona I:** templada, **zona II:** sub tropical, posiblemente con humedad elevada, **zona III:** cálida/seca y **zona IV:** cálida /húmeda<sup>4, 6, 8, 11</sup>.

**Tabla 1 Condiciones climáticas**

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



Al observar que la mayor parte de la población en los USA, la UE y Japón, viven en las zonas climáticas I y II y que en ésta región se comercializa el 85% de los medicamentos del mundo, la ICH Q1A (R2) se refiere exclusivamente a estas zonas <sup>11</sup>. En principio se ha establecido que la información sobre la estabilidad generada en cualquiera de las tres regiones de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos sería mutuamente aceptable para las otras dos regiones, siempre y cuando la información sea consistente con esta directriz y el etiquetado se realice de acuerdo con los requisitos nacionales o regionales <sup>8</sup>.

### **5.3.1 Selección de lotes**

Los datos de los estudios de estabilidad deben ser proporcionados de al menos tres lotes industriales. Los lotes primarios deben tener la misma formulación y estar envasados en el mismo sistema de cierre del envase tal como se propone para la comercialización. En su caso y siempre y cuando se justifique convenientemente, las agencias reguladoras permiten aportar datos de un lote piloto siempre y cuando su proceso de fabricación sea escalable a los lotes de producción y que además cumpla con las mismas especificaciones. Cuando sea posible, algunos lotes deberían ser fabricados usando diferentes lotes del principio activo.

Los estudios de estabilidad deben realizarse para cada concentración del producto acabado y para cada tipo de envase en el que se encuentra el medicamento. Otros datos de apoyo pueden ser proporcionados. Cualquier estudio disponible realizado con el medicamento fuera de su material de acondicionamiento primario o en otros materiales de envasado pueden formar parte de los estudio de estrés o se puede considerar como información de apoyo.

### **5.3.2 Muestreo**

En general, un producto farmacéutico debe ser evaluado bajo condiciones de almacenamiento (con tolerancias apropiadas) que ponen a prueba su estabilidad térmica y, si procede, su sensibilidad a la humedad o el potencial de pérdida de disolvente. Las condiciones de almacenamiento y el tiempo durante el cual se realizan los estudios, deben aportar datos suficientes para cubrir el almacenamiento, transporte y uso posterior del medicamento.

Para los estudios a largo plazo, la frecuencia de las pruebas debe ser suficiente para establecer el perfil de estabilidad del medicamento. Para los productos con una vida útil propuesta de al menos 12 meses, la frecuencia de las pruebas en las condiciones de almacenamiento a largo plazo debe ser normalmente cada 3 meses durante el primer año,

cada 6 meses durante el segundo año, y posteriormente cada año del período de validez propuesto.

Para los estudios acelerados, se recomienda un mínimo de tres muestreos, incluyendo el inicial y final (por ejemplo, 0, 3 y 6 meses). Cuando existe la posibilidad de que los resultados de las pruebas aceleradas se acerquen a los valores críticos de las especificaciones, se debe repetir el análisis en el muestreo final para confirmar los resultados o incluir un punto adicional de estudio.

### 5.3.3 Condiciones de almacenamiento

**Tabla 2 Condiciones de estudios**

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Tiempo mínimo	Frecuencia de ensayo
<b>A largo plazo *</b>	25 ± 2°C/60% RH ± 5% RH	12 meses	Trimestral 1 <sup>er</sup> año
	o 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH		Semestral 2 <sup>o</sup> año 1/año durante vida útil
<b>Intermedio **</b>	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 meses	0,6,9,12
<b>Acelerado</b>	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 meses	0, 3 y 6

\*El fabricante es el que decide si el estudio a largo plazo se realiza a 25 ± 2°C/60% RH ± 5% RH o 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH.

\*\*Si el estudio a largo plazo se realiza a 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH, entonces no habrá estudio intermedio.

Si los estudios a largo plazo se llevan a cabo a 25 °C ± 2 °C / 60% RH ± 5% RH y un "cambio significativo" se produce en cualquier momento durante las pruebas de 6 meses en la condición de almacenamiento acelerado, pruebas adicionales en la condición de almacenamiento intermedio debe llevarse a cabo y comparando con los criterios de cambio significativo. La solicitud inicial debe incluir un mínimo de datos de 6 meses de un estudio de 12 meses en las condiciones de almacenamiento intermedio.

En general, "cambio significativo" para un producto farmacéutico se define como:

1. Un cambio del 5% en el ensayo en comparación con el resultado inicial; o por no cumplir con los criterios de aceptación para la potencia al utilizar procedimientos biológicos o inmunológicos;
2. Si cualquier producto de degradación se encuentra en cantidades superiores al límite de las especificaciones;

3. Si no se cumplen los criterios de aceptación para el pH (no aplicaría en comprimidos); o
4. Si ya no se cumplen los límites especificados para la disolución de 12 comprimidos.
5. Si no se cumplen los criterios de aceptación en cuanto el aspecto, propiedades físicas, y la prueba de funcionalidad (por ejemplo, el color, la separación de fases, de resuspensión, el apelmazamiento, la resistencia a la fractura, liberación de la dosis inducida).

En cuanto a las condiciones de conservación la normativa contempla varias situaciones, en función del tipo de material de acondicionamiento: medicamentos acondicionados en envases impermeables o en envases semipermeables y también hace referencia a los medicamentos que necesitan estar conservados en la nevera, en el congelador o por debajo de -20 °C. Con estos ensayos lo que se pretende es obtener información sobre la pérdida de agua, ya que si hubiera una pérdida significativa del agua (5%), el fabricante tendría que replantearse el tipo de material de acondicionamiento utilizado. El inconveniente de esta normativa es que no hace referencia a las formas farmacéuticas sólidas.

- **Medicamentos acondicionados en envases semipermeables.** En este caso la normativa contempla una situación especial: el caso de los medicamentos líquidos acuosos en envases semipermeables que se van a conservar en condiciones medioambientales, las condiciones de almacenamiento han de garantizar la estabilidad del medicamento en ambientes de baja humedad relativa <sup>8</sup>.

**Tabla 3 Condiciones de conservación de medicamentos acondicionados en envases semipermeables**

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Tiempo mínimo
<b>A largo plazo *</b>	25 ± 2°C/60% RH ± 5% RH o 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 meses
<b>Intermedio **</b>	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 meses
<b>Acelerado</b>	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 meses

Sin embargo, la ICH no especifica condiciones de almacenamiento especiales para medicamentos sólidos en envases semipermeables que se van a conservar en condiciones medioambientales. No obstante, en estos medicamentos, la humedad ambiental puede condicionar su contenido en agua y a su vez su estabilidad física, química y microbiológica. Es el caso del ácido acetilsalicílico, quizás el ejemplo más estudiado. La elevada inestabilidad de este principio activo en presencia de agua hace

que la elaboración de comprimidos no pueda realizarse por el procedimiento clásico de granulación por vía húmeda. A pesar de que en este proceso se incluye una etapa de desecación, una vez obtenido el granulado, la humedad residual es suficiente para producir la descomposición del principio activo durante el periodo de almacenamiento. Por lo tanto los comprimidos obtenidos han de envasarse protegidos de la humedad. El efecto de la humedad en la estabilidad de los comprimidos se visualiza habitualmente como que el agua se adsorbe en las partículas originando una capa líquida que se encontrará saturada de fármaco (teoría de la capa húmeda). Esto supone que la descomposición del fármaco solo tiene lugar en dicha capa.

Además es muy probable que los medicamentos comercializados en las áreas de aplicación de la normativa ICH (zona I y II en este caso) queden expuestos a humedades ambientales muy diferentes al 60 % establecido como humedad de almacenamiento de las muestras <sup>9,12</sup>.

- **Medicamentos que se van a conservar en el refrigerador:** las condiciones de conservación estarán perfectamente definidas y serán independientes del lugar de comercialización del medicamento <sup>8,12</sup>.

Algunos de los comprimidos que necesitan conservarse en la nevera son el Leukeran (Clorambucilo) y el Alkeran (Melfalan), antineoplásicos que ya no se comercializan en España <sup>13</sup>.

**Tabla 4. Condiciones de almacenamiento para medicamentos conservados en la nevera**

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Tiempo mínimo
<b>A largo plazo</b>	5°C ± 3°C	12 meses
<b>Acelerado</b>	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	6 meses

#### 5.4 Estudio de fotoestabilidad

La guía Q1B sobre los estudios de fotoestabilidad hace referencia tanto a los estudios de estrés como a los estudios confirmatorios.

La ICH define los estudios de estrés como estudios que se llevan a cabo para evaluar el efecto de las condiciones drásticas (temperatura, humedad, O<sub>2</sub>, radiaciones, pH) en un medicamento. Son estudios realizados para degradar la muestra deliberadamente. Estos

estudios, que puedan llevarse a cabo en la fase de desarrollo normalmente en el principio activo, se utilizan para evaluar la fotosensibilidad global del material con fines de desarrollar métodos analíticos y / o para obtener datos sobre la vía de degradación. Los estudios de confirmación son los que se llevan a cabo para establecer las características de fotoestabilidad bajo condiciones estandarizadas. Estos estudios se utilizan para identificar las medidas necesarias en la fabricación o formulación y si es necesario o no un determinado tipo de envase resistente a la luz y/o si se requiere un etiquetado especial para mitigar la exposición a la luz. Para los estudios de confirmación, el lote se debe seleccionar de acuerdo con la selección de lotes para los estudios a largo plazo y los acelerados.

Según está normativa el estudio de fotoestabilidad es necesario para asegurarnos de que la exposición a la luz no da lugar a un cambio inaceptable en el medicamento, ya que hay muchos fármacos fotosensibles y que fuera de las condiciones adecuadas pueden sufrir alteraciones significativas en su potencia (ej. cefotaxima, nitroprusiato) o seguridad por toxicidad de los productos de degradación (ej. tetraciclinas) <sup>14,15</sup>.

Normalmente, las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en un solo lote de material seleccionado. En algunas circunstancias se deben repetir estos estudios si se realizan ciertas variaciones y cambios en el producto (por ejemplo en la formulación o en el envasado). La decisión de repetir los estudios depende de las características de fotoestabilidad que se determinaron en el momento de la presentación inicial y el tipo de variación y / o cambio realizado. La guía se dirige principalmente a la aportación de información sobre fotoestabilidad para la presentación de solicitudes de registro para nuevas entidades moleculares y los medicamentos asociados. La guía no cubre la fotoestabilidad en condiciones de uso y en aquellas aplicaciones que no están descritas en la guía. Se pueden realizar los estudios en condiciones alternativas siempre y cuando se justifiquen debidamente.

El estudio de fotoestabilidad se debe realizar tanto sobre el principio activo como sobre el medicamento directamente expuesto a la luz. Las pruebas se deben continuar hasta que los resultados demuestran que el producto farmacéutico está protegido adecuadamente contra la exposición a la luz.

- Sobre el medicamento en el material de acondicionamiento 1°
- Sobre el medicamento en el material de acondicionamiento 1° y 2°.

A la hora de realizar el ensayo el solicitante debe mantener un adecuado control de la temperatura para minimizar el efecto de los cambios de temperatura localizados o incluir un control en la oscuridad en el mismo ambiente <sup>14</sup>.

La degradación fotolítica es la degradación que resulta de la exposición del medicamento a la luz ultravioleta o visible en un rango comprendido entre 200-800 nm. La exposición a radiación por debajo de 200 nm no es necesaria, ya que el medicamento durante su vida útil no llegaría a ser expuesto a este tipo de radiación <sup>16</sup>.

Existen dos opciones contempladas por la normativa ICH para llevar a cabo el estudio de fotoestabilidad, en cuanto al tipo de luz que se debería utilizar:

1. Usando cualquier fuente de luz que está diseñado para producir una salida similar a la norma de emisión D65 / ID65, como una lámpara de luz artificial fluorescente combinando el visible y el ultravioleta (UV), xenón o lámparas de halogenuros metálicos. D65 es el estándar reconocido internacionalmente por la luz del día al aire libre como se define en la norma ISO 10977 (1993). ID65 es el estándar de la luz del día interior indirecta equivalente. Para una fuente de luz que emite radiación significativa por debajo de 320 nm, uno o varios filtros apropiados pueden ser utilizados para eliminar dicha radiación.
2. Para la segunda opción la misma muestra se debe exponer tanto a la lámpara fluorescente blanca fría como a la ultravioleta cercana:
  - Una lámpara fluorescente blanca fría diseñada para producir una salida similar a la especificada en la norma ISO 10977 (1993); y
  - Una lámpara fluorescente UV cercano tiene una distribución espectral de 320 nm a 400 nm con una emisión máxima de energía entre 350 nm y 370 nm; una proporción significativa de UV debe ser en ambas bandas de 320-360 nm y 360-400 nm.

#### **5.4.1 Procedimiento general**

Para los estudios confirmatorios, las muestras deben ser expuestas a una luz que proporciona una iluminación general de no menos de 1,2 millones de horas lux y una energía de luz ultravioleta cercana (UVA) de no menos de 200 W h /m<sup>2</sup> para poder comparar directamente el principio activo con el medicamento. La ICH Q1B no hace referencia a las condiciones de exposición en el caso de los estudios de estrés, pero uno de los miembros del grupo de investigación recomienda una exposición, como mínimo, entre 2 y 5 veces superior a la recomendada para los estudios confirmatorios <sup>16</sup>.

Las muestras se tienen que exponer una a lado de la otra con un sistema de actinometría química validado para asegurar la exposición a la luz especificada, o durante el tiempo apropiado cuando las condiciones han sido controlados mediante radiómetros calibrados / metros lux.

Si muestras protegidas (por ejemplo, envueltos en papel de aluminio) se utilizan como controles oscuros para evaluar la contribución del cambio térmico inducido al cambio total observado, estos deben ser colocados junto a la muestra auténtica.

#### **5.4.2 Realización del estudio en los comprimidos**

Los estudios de fotoestabilidad en los comprimidos se llevan a cabo de una manera secuencial, empezando por la exposición directa del medicamento, y luego si es necesario en el material de acondicionamiento primario y también en el envase final. Normalmente, durante la fase de desarrollo sólo se ensaya un lote de medicamento, y posteriormente si es necesario se confirma los resultados en dos lotes adicionales. Para algunos productos en los que se ha demostrado que el envase de acondicionamiento primario es completamente impenetrable a la luz, tales como tubos o blisters de aluminio, las pruebas deben llevarse directamente sobre el medicamento.

##### **1. Presentación de las muestras**

Las muestras deben ser colocadas para proporcionar la mayor superficie de exposición posible a la fuente de luz, por lo que los comprimidos deben ser extendidos en una sola capa.

Si la exposición directa no es posible porque las características de los comprimidos no lo permiten (por ejemplo, debido a la oxidación), las muestras deben colocarse en un envase protector inerte adecuado transparente (por ejemplo, cuarzo).

Si se necesita ensayar en el material de acondicionamiento primario o en el envase final de comercialización, las muestras deben ser colocadas horizontalmente o transversalmente con respecto a la fuente de luz, para conseguir una exposición uniforme a la luz. Algunos cambios en las condiciones de ensayos se pueden realizar si se ensayará con paquetes de grande volumen (por ejemplo, paquetes de dispensación).

##### **2. Análisis de las muestras**

Al final del período de exposición, las muestras deben ser analizadas para ver si se han producido cambios en las propiedades físicas (por ejemplo, aspecto, color, la disolución / disgregación de los comprimidos) y para el ensayo de degradación se usará un método

adecuadamente validado para detectar los productos que pueden surgir a partir de los procesos de degradación fotoquímica. En el caso de las formas farmacéuticas sólidas orales la prueba se lleva a cabo usando 20 comprimidos. El análisis de la muestra expuesta se debe realizar de forma concomitante con cualquiera de las muestras protegidas utilizados en los controles en oscuridad si éstos se utilizan en la prueba.

### **3. Interpretación de los resultados**

Dependiendo de la gravedad de los cambios, es posible aconsejar un embalaje especial para mitigar la exposición a la luz. Al evaluar los resultados de los estudios de fotoestabilidad para determinar si el cambio debido a la exposición a la luz es aceptable, es importante tener en cuenta los resultados obtenidos en otros estudios de estabilidad formal a fin de asegurar que el producto esté dentro de las especificaciones propuestas durante la vida útil <sup>14</sup>.

### **5.5 Evaluación de resultados**

El propósito del estudio de estabilidad consiste en establecer, en base a la prueba de un mínimo de tres lotes del producto, una vida útil de almacenamiento y etiquetas con las instrucciones aplicables a todos los futuros lotes del medicamento fabricado y envasado en circunstancias similares. El grado de variabilidad de los lotes individuales afecta a la confianza de que un futuro lote de producción se mantendrá dentro de la especificación a lo largo de su vida útil. Un enfoque sistemático debe adoptarse en la presentación y evaluación de la información sobre estabilidad, que debe incluir, en su caso, los resultados de las características físicas y químicas <sup>8</sup>.

En los estudios de estabilidad física se analiza el efecto de la humedad, la luz y la temperatura sobre las características galénicas. En España los comprimidos deben de cumplir las especificaciones que vienen dadas en la Real Farmacopea Española 5ª edición. Para ello se tienen que llevar a cabo los siguientes ensayos: uniformidad de las preparaciones unidosis (2.9.40), uniformidad de contenido (2.9.6), uniformidad de masa (2.9.5), resistencia de los comprimidos a la rotura (2.9.8), friabilidad (2.9.7), disgregación (2.9.1) y, la velocidad de disolución (2.9.3). La característica más importante y estudiada es la velocidad de disolución, al ser un parámetro que debe mantenerse constante durante el periodo de validez de la forma de dosificación, ya que las modificaciones en la pauta de liberación del principio activo pueden reflejarse en la biodisponibilidad y actividad farmacológica del fármaco. Así, por ejemplo una alteración del recubrimiento de un comprimido entérico puede originar una irritación gástrica- ácido acetilsalicílico, o una



biodisponibilidad variable si la dosis no se libera en el intestino, como se pretendía. Estas modificaciones pueden tener gran trascendencia si se trata de formas de cesión controlada (comprimidos osmóticos) y de manera especial si se trata de fármacos con un margen terapéutico estrecho (digoxina) <sup>1,9</sup>.

La estabilidad química del fármaco en la matriz de la forma farmacéutica debe respaldar la asignación de la fecha de caducidad para las formas farmacéuticas preparadas comercialmente <sup>17</sup>.

Los datos obtenidos en los estudios de estabilidad química han de analizarse a partir de la cinética de estabilidad que sigue el principio activo, y en este análisis es necesario realizar una serie de consideraciones estadísticas (intervalo de confianza, t Student), ya que deben tenerse en cuenta las posibles diferencias entre la media poblacional de un determinado parámetro y el valor experimental obtenido en el mismo.

El tratamiento de los resultados de un estudio de estabilidad se realiza mediante el ajuste lineal por el método de mínimos cuadrados. Si se estudia cuantitativamente la degradación de varios fármacos, pueden darse diferentes situaciones en las que la velocidad de reacción será constante, en otros casos resulta proporcional a la concentración y por último puede depender de la concentración de varios reactivos.

**Tabla 5. Resumen de la información relativa a los órdenes de reacción**

Orden	Ecuación	Vida media	Periodo de validez
<b>Cero</b>	$C = C_0 - kt$	$t_{1/2} = C_0/2k_0$	$t_{90\%} = 0,1C_0/k_0$
<b>Primer</b>	$\ln C = \ln C_0 - k_1t$	$t_{1/2} = 0,693C_0/k_1$	$t_{90\%} = 0,104/k_0$
<b>Segundo</b>	$1/C = 1/C_{0A} + k_2t$	$t_{1/2} = 1/C_0k_2$	$t_{90\%} = 0,111/C_0k_0$

El estudio de estabilidad química pretende predecir el  $t_{90\%}$ , estudios acelerados y comprobar el  $t_{90\%}$  previsto, estudios a largo plazo. El parámetro  $t_{90\%}$  (tiempo de vida útil) se define como el tiempo necesario para que la concentración del principio activo más lábil de la formulación se reduzca en un 10% de la concentración inicial. Con este tiempo se calcula en cierto modo el periodo de eficacia de un medicamento, ya que por lo general, la mínima potencia aceptada es el 90% de la cantidad declarada, considerando que no se produzcan degradaciones físicas importantes ni que se originen productos que aumenten la toxicidad <sup>5,10</sup>.

La predicción del tiempo de vida a partir de datos experimentales se puede efectuar usando la ecuación de Arrhenius u otras expresiones derivadas de ella.

$$k = A * e^{-\frac{Ea}{RT}}$$

### Ecuación 1. Ecuación de Arrhenius

Donde,

$k$  = constante de velocidad

$A$  = factor de frecuencia

$Ea$  = energía de activación

$R$  = constante de los gases

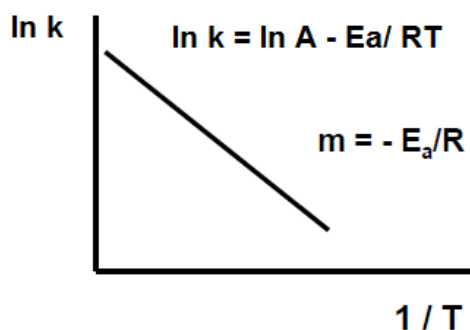
$T$  = temperatura

El modo más cómodo de trabajar con la ecuación de Arrhenius es transformarla en su forma linealizada:

$$\ln k = \ln A - \frac{Ea}{R} * \frac{1}{T}$$

### Ecuación 2. Ecuación de Arrhenius linealizada

Ésta es la ecuación de una línea recta, donde  $Y$  es  $\ln k$ ,  $X$  es  $1/T$ , la ordenada en el origen es  $\ln A$  y la pendiente es  $-Ea/R$ . En la **figura 1** se muestra una representación de dicha línea recta <sup>18</sup>.



**Figura 1.**

La principal utilidad del conocimiento de la dependencia de la constante de velocidad respecto de la temperatura es poder predecir la estabilidad de un producto a temperatura ordinaria a partir de datos obtenidos a altas temperaturas, y es la base de los estudios acelerados de estabilidad <sup>9</sup>.

## 6. CONCLUSIÓN

Según las fuentes bibliográficas consultadas, los estudios de estabilidad tanto en comprimidos como en cualquier otro producto farmacéutico acabado tienen las mismas aplicaciones:

- Predecir la fecha de caducidad, con la ayuda de los estudios de estabilidad acelerados
- Comprobarla con los estudios que se realizan a largo plazo
- Establecer qué tipo de envase y etiquetado mejor protegen el medicamento de la luz y la humedad
- Conocer la temperatura óptima de almacenamiento y transporte

Para la realización de estos estudios las guías ICH indican una serie de recomendaciones experimentales sobre como deben desarrollarse basadas en condiciones estandarizadas medias. En numerosas ocasiones, éstas no se corresponden con las condiciones climatológicas reales a las que se va a enfrentar el medicamento. En estos casos, la estabilidad teórica determinada en el laboratorio podría ser muy diferente a la estabilidad real y por tanto verse afectado tanto su perfil de seguridad como su eficacia, por lo que es responsabilidad del laboratorio comercializador y de las agencias reguladoras adecuar las condiciones experimentales de este tipo de estudios.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Real Farmacopea Española 5ª ed. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2015. (Acceso online [www.biblioteca.ucm.es](http://www.biblioteca.ucm.es) 2015.05.28)
2. Lozano M.C., Córdoba D., Córdoba M. Manual de tecnología farmacéutica. 1ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2012. p. 293-308.
3. Garcia Gamiz M.L., Molinero Leyvo M.J. Formulación Magistral. 1ª ed. Madrid: Parainfo; 2014. p. 270-272.
4. World Health Organization Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes. Geneva: World Health Organization; 2006. Anexo 5 del informe 34.
5. Fonseca González L. Cinética química aplicada a los procesos de descomposición de los fármacos: principios básicos de estabilidad de medicamentos. 1ª ed. Costa Rica: Editorial de la Universidad de Costa Rica; 2004. p. 50-61.
6. Garcia F.D., Fernández Argüelles R., Perez Piña J. La caducidad de medicamentos: justificación de una duda. Rev. Cubana Farm. 2004; 38(3): 1-1.

7. Torres Suarez A.I., Gil Alegre M.E. Globalización de los requisitos para la comercialización de medicamentos: importancia de la humedad ambiental en el diseño de los estudios de estabilidad. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 2005; 71: 111-126.
8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products; [modificado 6 feb.2003; citado 20 abr. 2015].
9. Vila Jato J.L. Tecnología farmacéutica: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Vol.1. Madrid: Síntesis; 2001. p. 317-362.
10. Córdoba Díaz D. Influencia del desarrollo galénico en la disponibilidad de comprimidos de diferentes principios activos con interacción alcalina en inmunodeficientes [tesis doctoral]. Madrid: Editorial Complutense; 2001. p. 73-75.
11. Gallardo C., Rojas J.J., Flórez O.A. La temperatura cinética media en los estudios de estabilidad a largo plazo y almacenamiento de los medicamentos. *Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica* 2004; 11 (1): 67-72.
12. Torres Suarez A.I., Gil Alegre M.E. Crítica a la normativa ICH sobre estabilidad de medicamentos: humedad relativa y formas sólidas. VI Congreso SEFIG. 2003. p. 47-50.
13. Dressman J.B., Poust R.I. Stability of allopurinol and of five antineoplastics in suspension. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1983; 40(4): 616-618.
14. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products; [modificado 6 nov.1996; citado 02 mayo 2015 ].
15. Sanchez Quiles I., Nájero-Pérez M.D., Espuny-Miró A., Titos-Arcos J.C. Revisión de la estabilidad de los medicamentos fotosensibles. *Farm. Hosp.* 2011; 35(4): 204-215.
16. Baertschi S.W., Alsante K.M., Reed R.A. Pharmaceutical stress testing. Vol.210. 2ª ed. Londres: Informa Healthcare; 2011. p. 10-29.
17. United States Pharmacopeia. 38ª revisión (USP 38/NF 33). 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, U.S.A.; 2015. p. 1399.
18. Gennaro A.R. Remington Farmacia. 20ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2003. p. 1147-1153.