



EVALUACIÓN DE ESTABILIDAD DE FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS

Anca Maria Tasici

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los comprimidos orales son la forma farmacéutica más comercializada debido a sus numerosas ventajas. La Real Farmacopea Española los define como preparaciones sólidas que pueden contener una dosis unitaria de uno o más principios activos, obtenidos por compresión o por otras técnicas.



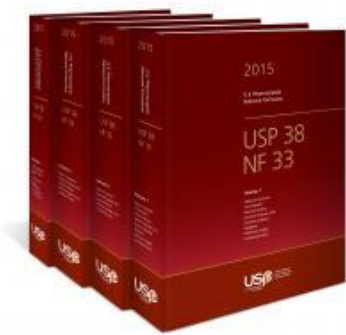
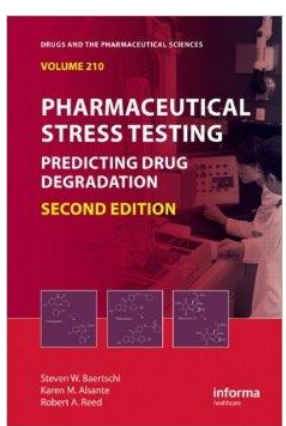
La Conferencia Internacional de Armonización (ICH) es un organismo constituido por expertos de las principales farmacopeas a escala mundial (Europa, Japón y Estados Unidos) que tiene como objetivo la realización de recomendaciones sobre como deben abordarse los estudios encaminados al registro de medicamentos.

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.

2. OBJETIVOS

- Conocer las diferentes aplicaciones de los estudios de estabilidad.
- Describir los tipos de estudios de estabilidad que los fabricantes necesitan llevar a cabo para poder comercializar los comprimidos en las zonas climáticas I y II.

3. METODOLOGÍA



4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los principales factores que afectan a la estabilidad de los comprimidos son:



Por lo tanto los estudios que ICH considera oportuno que deben llevarse a cabo para determinar la estabilidad de los comprimidos son:

1. Acelerados
2. A largo plazo
3. Fotoestabilidad

Tabla 1 Objetivos y aplicaciones de los estudios de estabilidad acelerados y a largo plazo

Objetivo	Tipo de estudio	Aplicaciones
Seleccionar el sistema de envase/ cierre adecuado	Acelerado	Desarrollo del producto
Determinar el periodo de validez	Acelerado y a largo plazo	Desarrollo del producto y del expediente del registro
Establecer condiciones de almacenamiento y de transporte	A largo plazo	Expediente del registro
Comprobar el periodo de validez declarado	A largo plazo	Expediente de registro
Comprobar que con el t no se producen cambios que afecten la estabilidad	Acelerado y a largo plazo	Garantía de la calidad

Tabla1. 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. 2006. Anexo 5 del informe 34.

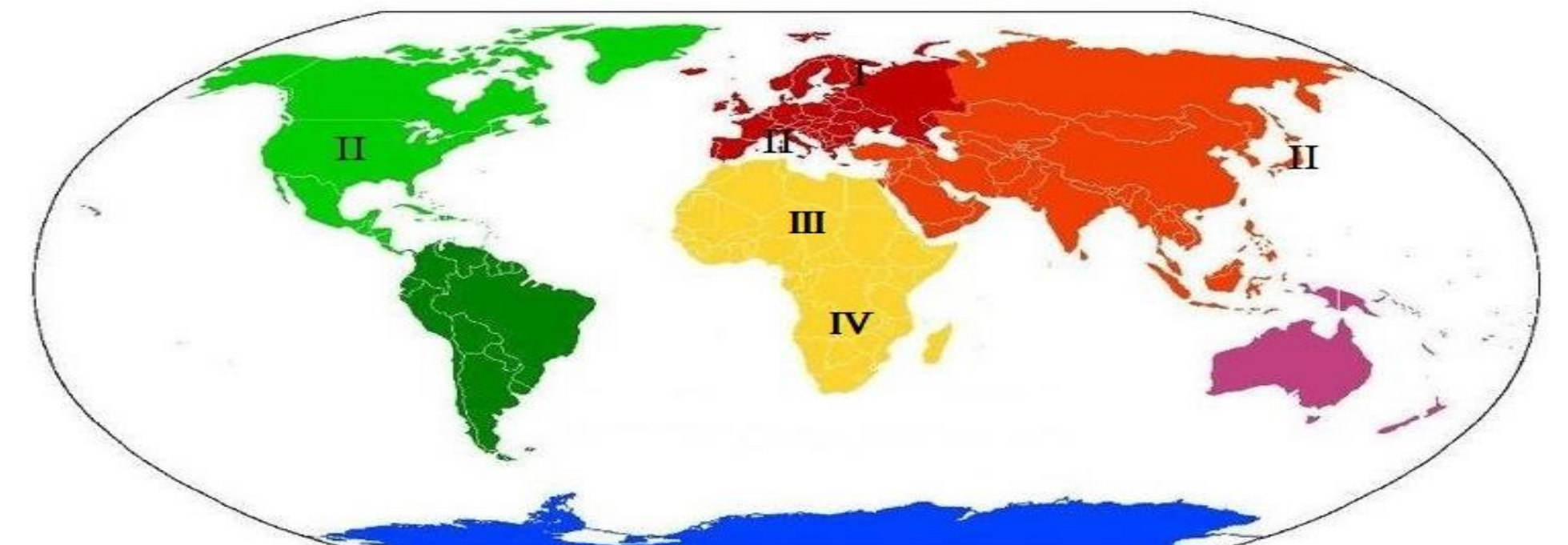
Los estudios de estabilidad de los comprimidos deberían planificarse teniendo en cuenta las propiedades y características del principio activo, así como las condiciones climáticas de la zona donde se ubica el mercado destinatario.

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.

BIBLIOGRAFÍA

- Real Farmacopea Española 5ª ed. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2015. (Acceso online www.biblioteca.ucm.es 2015.05.28)
- 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.
- 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.
- 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].
- Vila Jato J.L. Tecnología farmacéutica: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Vol.1. Madrid: Síntesis; 2001. p. 317-362
- 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].
- Baertschi S.W., Alsante K.M., Reed R.A. Pharmaceutical stress testing. Vol.210. 2ª ed. Londres: Informa Healthcare; 2011. p. 10-29.

Figura1. Zonas climáticas según ICH



Zona I: 21°C/ 45% HR

Zona III: 30°C/ 35%HR

Zona II: 25°C/ 60% HR

Zona IV: 30°C/ 70% HR

Figura1. Elaboración propia

Tabla 2. Condiciones de almacenamiento y tiempo de muestreo

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

Tabla2. Guía Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003

Estudios de fotoestabilidad

Procedimiento:

- 1º se analiza un solo lote.
- Directo sobre los comprimidos si el envase es impenetrable a la luz.
- 20 comprimidos colocados para proporcionar la mayor superficie de exposición.
- Análisis de las propiedades físicas y ensayo de degradación, siempre usando controles en oscuridad.
- A partir de los resultados se decide que envase estaría indicado para mitigar la exposición a la luz.



Imagen2. Elaboración propia

A partir de los resultados obtenidos en los estudios acelerados de estabilidad química, es posible determinar la fecha de caducidad mediante la ecuación de Arrhenius.

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

Ecuación 1. Ecuación de Arrhenius

5. CONCLUSIÓN

En numerosas ocasiones las recomendaciones de las guías ICH, no se corresponden con las condiciones climatológicas reales a las que se va a enfrentar el medicamento y por lo tanto la estabilidad teórica determinada en el laboratorio podría ser muy diferente a la estabilidad real, pudiendo 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.

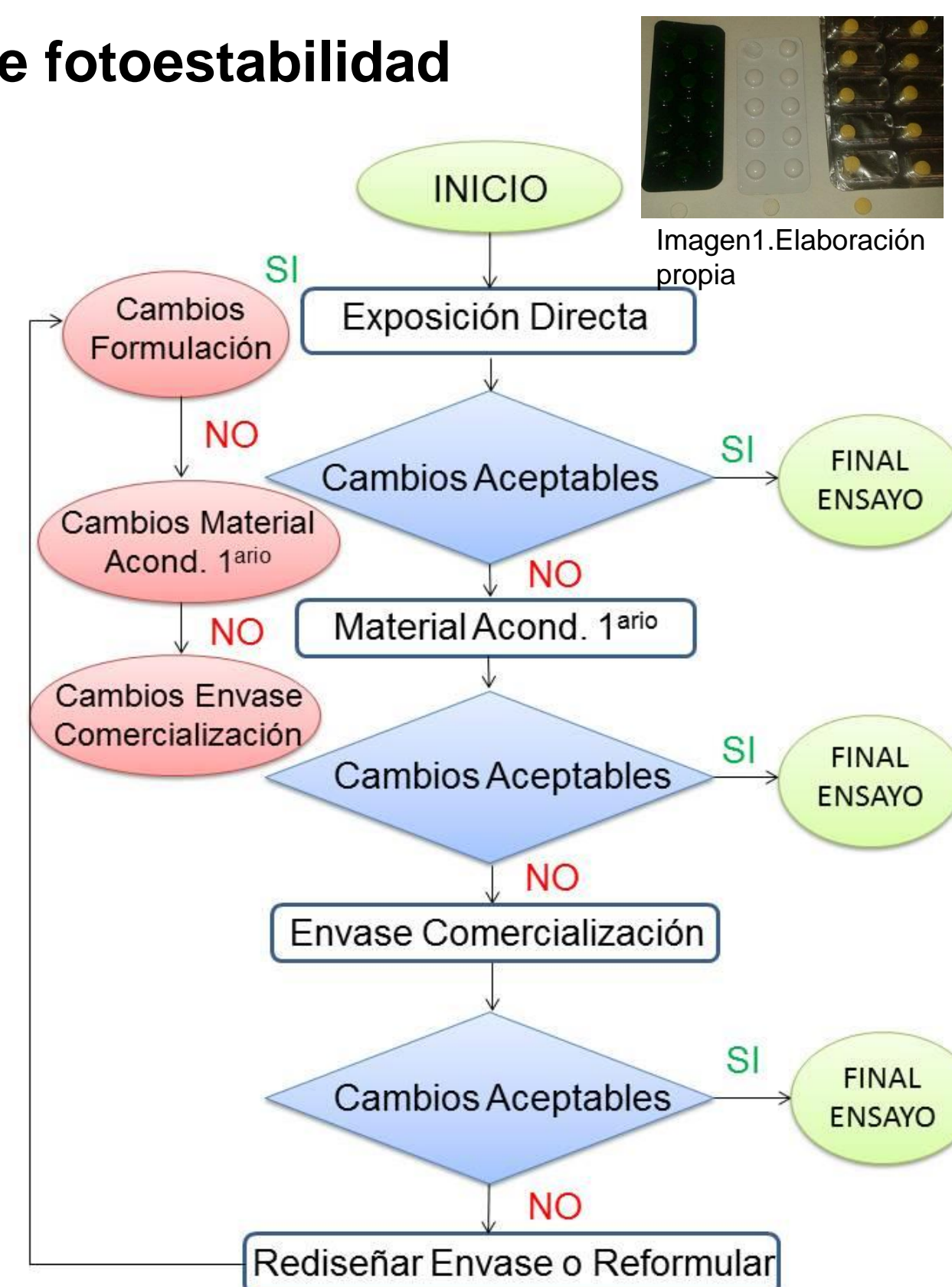


Figura2. Elaboración propia