



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: NUEVAS TENDENCIAS EN LA
PREDICCIÓN DE LA ESTABILIDAD DE
MEDICAMENTOS**

Autor: BEATRIZ CARRIZOSA FERNÁNDEZ-MAZARAMBROZ

Tutor: DOLORES REMEDIOS SERRANO LÓPEZ

Convocatoria: FEBRERO

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
ANTECEDENTES	5
OBJETIVOS	7
METODOLOGÍA	7
RESULTADOS	7
1. CONCEPTO DE ISOCONVERSIÓN	8
2. EFECTOS RELATIVOS DE LA HUMEDAD	10
EN LAS TASAS DE REACCIÓN EN EL ESTADO SÓLIDO	
3. DISEÑO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	11
4. EVALUACIÓN DE LA VIDA ÚTIL EN DIFERENTES	12
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y ENVASADO	
5. USO DE ASAP PARA LAS ESTRATEGIAS DE	15
ENTENDIMIENTO Y CONTROL DEL ESPACIO DE DISEÑO	
6. APLICACIÓN DEL PROGRAMA DE EVALUACIÓN DE	17
ESTABILIDAD ACELERADA (ASAP) EN ESTUDIOS EXPERIMENTALES	
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

La estabilidad de los fármacos depende en buena parte de las condiciones de almacenamiento, exposición a la luz, así como cambios importantes de temperatura y humedad siendo uno de los principales criterios para determinar la aceptación o rechazo de cualquier medicamento. Por este motivo, los estudios de estabilidad son una parte fundamental de todo el proceso de investigación y desarrollo de un producto farmacéutico.

Los estudios clásicos de estabilidad de medicamentos se dividen en tres categorías: estudios a largo plazo (12 meses), estudios intermedios (6 meses) y estudios acelerados (6 meses). Los acelerados son estudios con condiciones de temperatura y humedad más extremas y se utilizan generalmente para determinar el efecto a corto plazo de la exposición fuera de las condiciones de almacenamiento establecidas, mientras que el objetivo de los estudios a largo plazo consiste en establecer el periodo de validez y las condiciones de conservación del medicamento. El problema principal de estos estudios clásicos es su elevado tiempo de duración y por lo tanto, al alto coste asociado al mismo.

Para resolver este problema se han desarrollado nuevos modelos de predicción de estabilidad de medicamentos, como el Programa de Evaluación de Estabilidad Acelerada, o ASAP, con el cuál se pueden realizar estimaciones precisas de la vida útil mediante un protocolo específico durante un tiempo entre 2 y 4 semanas, permitiendo así determinar de una forma más efectiva y rápida que formulaciones son más estables, qué material de acondicionamiento es más apto, el período de validez y las condiciones de conservación más adecuadas.

ABSTRACT

The stability of the drugs specially depends on the conditions of storage, exposure to light, as well as important changes in temperature and humidity. Stability is one of the most important criteria for determining acceptance or rejection of any medication. For this reason stability studies are a fundamental part of the whole process of research and development of a pharmaceutical product.

Classical studies of drug stability are divided into three categories: long-term studies (12 months), intermediate studies (6 months) and accelerated studies (6 months). Accelerated studies are performed using more extreme temperature and humidity conditions and are generally used to determine the short-term effect of exposure outside of the established storage conditions by regulatory agencies, whereas the objective of long-term studies is to establish the shelf life and the

conditions of preservation of the drug. The principal problem of these classic studies is their long duration and thus, their high cost.

To solve this problem, new models of drug stability prediction have been developed, such as the Accelerated Stability Assessment Program, also denominated ASAP, which estimates the self life through a specific protocol of 2 to 4 weeks. This facilitates in a faster and most effective way the correct selection of the most stable formulation, the most convenient packing material, the shelf life and the storage conditions more appropriate.

INTRODUCCIÓN

La estabilidad de un fármaco o medicamento está definida como la capacidad, de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

La estabilidad depende de los factores ambientales como: temperatura, humedad y luz ambiental, así como de factores propios del producto como: propiedades físicas y químicas del activo y de los excipientes farmacéuticos, forma farmacéutica, proceso de fabricación, naturaleza del sistema de cierre del envase, así como de las propiedades de los materiales de envase.

Los estudios de estabilidad son una parte fundamental de todo el proceso de investigación y desarrollo, que debe hacerse previamente a un producto farmacéutico que será comercializado y puesto a disposición de la población posteriormente, con el fin de determinar el tiempo durante el cual mantiene sus especificaciones de calidad.



Figura 1. Etapas de un proyecto de desarrollo farmacéutico

Entre los retos planteados en el desarrollo de formas de dosificación comerciales aceptables para los ingredientes farmacéuticos activos (API) se encuentra el de demostrar una estabilidad química adecuada.

La estabilidad se determina generalmente en función del tiempo que un producto farmacéutico permanece dentro de los límites de la especificación o de productos de degradación individuales o totales en una condición de almacenamiento recomendada [1].

ANTECEDENTES

La normativa elaborada por el comité internacional de armonización relativa a los estudios de estabilidad de medicamentos establece, en su directriz principal, ICH Q1AR, “Relativa a los Procedimientos de los Estudios de Estabilidad de Nuevos Principios Activos y Medicamentos derivados”, la necesidad de aportar datos sobre estudios de estabilidad a largo plazo y estudios acelerados para solicitar la autorización de un nuevo medicamento. El objetivo de los estudios a largo plazo es establecer el periodo de validez y las condiciones de conservación del medicamento. Por lo tanto, las condiciones de almacenamiento de las muestras para el estudio de estabilidad se corresponderán con las condiciones propuestas de conservación del medicamento.

En el caso de los medicamentos que se van a conservar en condiciones medioambientales, las condiciones de conservación del medicamento dependerán del lugar de comercialización, y se calculan a partir de datos de temperatura y humedad de diferentes ciudades de la zona climática.

Para ello se han establecido cuatro zonas climáticas:

- Zona I. Clima templado: 21°C 45%HR.
- Zona II. Clima subtropical (mediterráneo): 25°C 60%HR.
- Zona III. Clima cálido, seco: 30°C 35%HR.
- Zona IV. Clima cálido, húmedo 30°C 70%HR.

En general, una sustancia medicamentosa debe evaluarse en condiciones de tolerancia apropiadas que prueben su estabilidad térmica y su sensibilidad a la humedad. Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios elegidos deben ser suficientemente exigentes para cubrir el almacenamiento, el envío y el uso posterior.

Las pruebas a largo plazo deben cubrir un mínimo de 12 meses de duración. Durante el período de evaluación de la solicitud de registro deberán presentarse los datos de estas pruebas, si así lo solicitan las autoridades.

Por otra parte, los datos acumulados de las pruebas de estudios intermedios y acelerados pueden utilizarse para determinar el efecto a corto plazo de la exposición fuera de las condiciones de almacenamiento establecidas, por ejemplo, durante el envío.

LARGO PLAZO *	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{HR} \pm 5\% \text{ HR}$ o $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{HR} \pm 5\% \text{ HR}$	12 MESES
INTERMEDIO **	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{HR} \pm 5\% \text{ HR}$	6 MESES
ACELERADO	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{HR} \pm 5\% \text{ HR}$	6 MESES

*Es decisión del fabricante si los estudios de estabilidad a largo plazo son llevados a cabo a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{HR} \pm 5\%\text{HR}$ o a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{HR} \pm 5\%\text{HR}$

** Si $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{HR} \pm 5\%\text{HR}$ es la condición de largo plazo no existe condición intermedia

Tabla I: Ejemplo para estudios en condiciones normales y aceleradas

Si se realizan estudios a largo plazo a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ y ocurre un "cambio significativo" en cualquier momento durante los 6 meses de prueba en la condición de almacenamiento acelerado, se deben realizar pruebas adicionales en la condición de almacenamiento intermedio en base a ese "cambio significativo". La solicitud inicial debe incluir un mínimo de 6 meses de datos de un estudio de 12 meses en la condición de almacenamiento intermedio [2].

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

1. Un cambio del 5% de su valor inicial; o el incumplimiento de los criterios de aceptación de la potencia cuando se utilizan procedimientos biológicos o inmunológicos;
2. Cualquier producto de degradación que exceda su criterio de aceptación;
3. Incumplimiento de los criterios de aceptación de apariencia, atributos físicos y prueba de funcionalidad (por ejemplo, color, separación de fases, resuspensión, dureza, suministro de dosis por actuación...). Sin embargo, se pueden esperar algunos cambios en los atributos físicos (por ejemplo, suavizado de supositorios, fusión de cremas) bajo condiciones aceleradas.

Y, según sea apropiado para la forma de dosificación:

4. Incumplimiento del criterio de aceptación del pH

5. Incumplimiento de los criterios de aceptación para la disolución de 12 unidades de dosificación.

OBJETIVOS

- Revisar, resumir y evaluar el estado actual de los avances en la predicción de la estabilidad de fármacos.
- Comparar los nuevos métodos de predicción de estabilidad de fármacos con los métodos clásicos.
- Demostrar con ejemplos experimentales la eficacia del Programa de Evaluación de Estabilidad Acelerada en estudios de estabilidad de productos farmacéuticos.

METODOLOGÍA

La realización de este trabajo se ha llevado a cabo mediante una revisión bibliográfica sistemática de artículos y publicaciones científicas sobre estudios de estabilidad de medicamentos. Para ello se ha utilizado EndNoteX7, que es una aplicación de software que permite administrar de bases de datos, ya que, almacena, gestiona y busca referencias de distintas bases de datos. En nuestro caso, se ha empleado PubMed como principal fuente de información.

Se revisaron artículos y publicaciones científicas desde 1984 hasta 2016.

También se consultó la página web del comité internacional de armonización relativa a los estudios de estabilidad de medicamentos (www.ich.org)

RESULTADOS

Se ha desarrollado un nuevo enfoque al que se ha denominado Programa de Evaluación de Estabilidad Acelerada, o ASAP. Este programa está basado en cinco elementos:

1. El concepto de isoconversión para compensar la complejidad de la cinética de estado sólido
2. Una ecuación de Arrhenius corregida que no sólo tiene en cuenta el efecto de la temperatura sobre la estabilidad sino también el efecto de la humedad relativa (HR) sobre las cinéticas de reacción en el estado sólido.
3. Un diseño estadístico para proporcionar una estimación razonable de los parámetros y determinar explícitamente las barras de error para las medidas extrapoladas

4. Combinar el efecto de la HR sobre la estabilidad con la protección proporcionada por el envase para evaluar la vida útil en diferentes condiciones de almacenamiento y configuraciones de envasado

5. La capacidad de determinar los Atributos Críticos de Calidad (CQA) que afectan la estabilidad del fármaco.

1. CONCEPTO DE ISOCONVERSION

En solución, las moléculas pueden reaccionar para dar un producto con una velocidad cinética que se caracteriza por el orden de la reacción; es decir, las velocidades de reacción dependerán de la concentración de la molécula a una potencia dependiente del mecanismo. En el estado sólido, esto se complica por el hecho de que las moléculas pueden existir en múltiples estados (masa cristalina, superficie cristalina, material amorfo y material disuelto en otros materiales o solución sólida) no equilibrados debido a su baja movilidad, y cada uno de estos estados puede reaccionar potencialmente para formar el producto con su propia cinética. La cinética global para esta situación heterogénea puede llegar a ser extremadamente compleja, ya que, es difícil determinar las contribuciones individuales a un perfil de producto.

Además, se necesitaría recoger múltiples puntos a lo largo del tiempo y llevar a cabo un experimento de estabilidad a niveles de degradación de fármaco significativos.

El concepto de isoconversión considera solamente el tiempo requerido para que se desarrolle la reacción para llegar a los límites de especificación máximos en lo que se refiere a pérdida de potencia o formación de productos de degradación [3]. Esto no proporciona una constante de velocidad de reacción química, sino una constante de velocidad utilizable (es decir, el límite de especificación dividido por el tiempo). Si se supone que las diferencias en las tasas de reacción entre los diferentes estados físicos de los API son principalmente debido a la movilidad en lugar de a los factores que pueden influir en las energías de activación, la forma de la curva del producto de degradación (o pérdida de API) en función del tiempo permanecería más o menos constante. En el enfoque histórico los protocolos utilizados presentan puntos a lo largo del tiempo que son fijos en diferentes condiciones de almacenamiento. La cantidad de producto de degradación formada (o pérdida de potencia) que se determina en estas condiciones de tiempo se utiliza entonces para estimar el comportamiento en una condición extrapolada con respecto al tiempo y la temperatura.

Con ASAP, la isoconversión mantiene la cantidad de producto de degradación / potencia constante en el límite de especificación establecido para cada API en particular y varía el tiempo. Dado que, la formación de productos de degradación no es lineal con el tiempo con la mayoría de los

productos farmacéuticos, la tasa medida para el enfoque histórico variará con el grado de conversión.

En el enfoque histórico de los estudios de estabilidad, se utiliza un tiempo fijo en el cual se van sacando muestras a distintos tiempos establecidos. Estos tiempos suelen ser muy largos, ya que la degradación no se produce de forma inmediata en la mayoría de casos. El resultado es que la constante de velocidad efectiva en cualquier condición de almacenamiento y tiempo no reflejará la tasa a un nivel de conversión diferente ya que están implicadas cantidades variables de cada estado API [4].

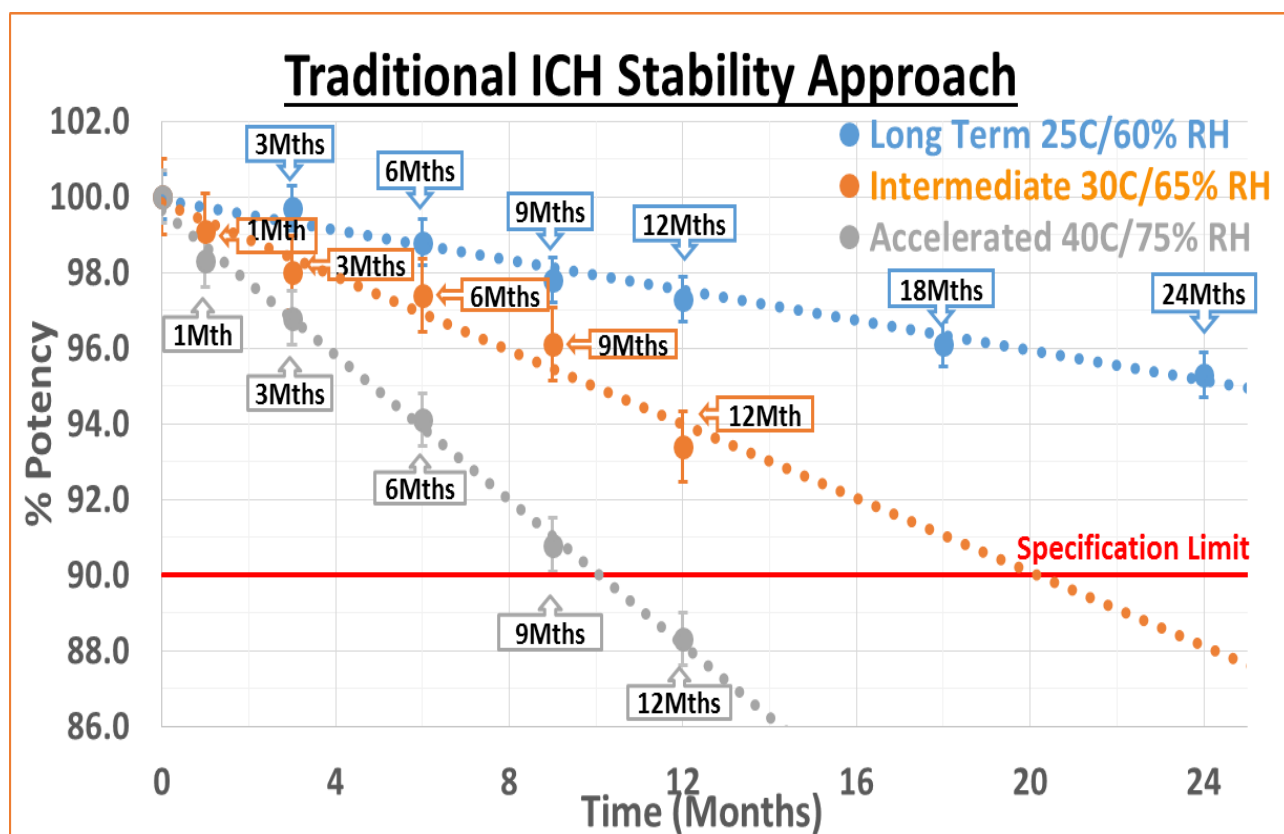


Figura 2. Enfoque de un estudio de estabilidad tradicional

Con ASAP, la constante de velocidad en cada condición de almacenamiento tendrá las mismas contribuciones de diferentes estados, ya que, en el enfoque de isoconversión del Programa de Evaluación de Estabilidad Acelerada (ASAP), las muestras se retiran de las cámaras de estabilidad al mismo nivel de degradación especificado (aquí un límite de especificación del 90% de producto sin degradar) correspondiente a diferentes tiempos en diferentes condiciones: el tiempo en una condición se elige para hacer coincidir el límite de especificación (Figura 3).

Este enfoque permite extrapolaciones precisas de temperatura utilizando la ecuación de Arrhenius [4].

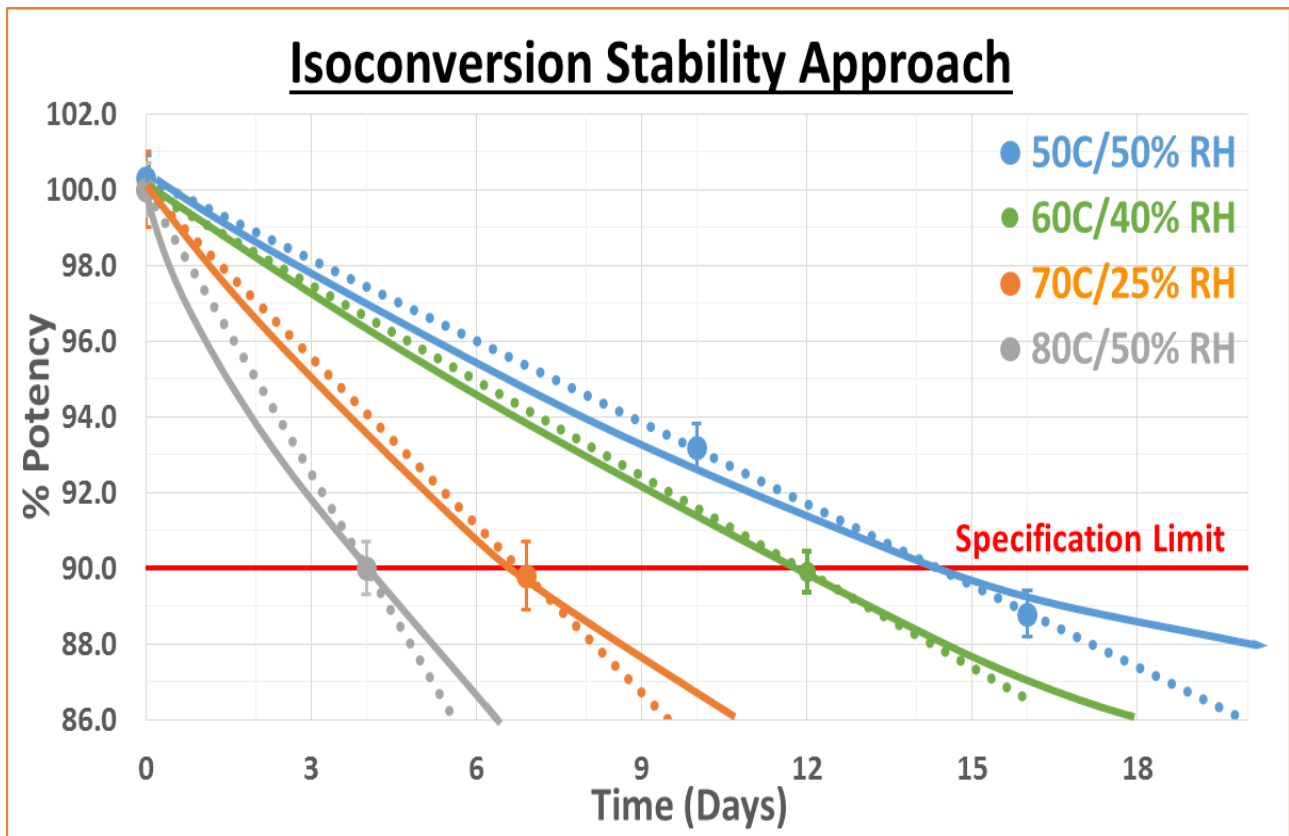


Figura 3. Enfoque de un estudio de estabilidad con isoconversión

2. EFECTOS RELATIVOS DE LA HUMEDAD EN LAS CINÉTICAS DE REACCIÓN EN EL ESTADO SÓLIDO

Los ingredientes farmacéuticos activos (API) y la estabilidad química del fármaco se ven afectados por la HR a la que está expuesta la muestra. La ecuación de Arrhenius modificada por humedad (Ecuación. 1) cuantifica la estabilidad del fármaco en función de la temperatura y de la HR [3].

$$\ln k = \ln A - E_a / RT + B(RH)$$

Ecuación.1

Donde k es la cinética de degradación (porcentaje de producto de degradación generado en base al tiempo), A es la frecuencia de colisión de Arrhenius, E_a es la energía de activación para la reacción química, R es la constante universal de los gases (1.986 cal / (mol K)), T es La temperatura en Kelvin, y B es una constante de sensibilidad a la humedad que se ha encontrado experimentalmente que varía de 0 a 0,10 aproximadamente [4]. La forma de la ecuación 1 indica que la estabilidad

química disminuye exponencialmente con un aumento de la HR. La HR puede tener un efecto muy significativo en la estabilidad química, dependiendo del término B.

Por ejemplo, con B igual a 0,09, la vida del producto a 60% de HR sería 5,0 años, y disminuiría a sólo 1,2 años a una humedad relativa del 75% (sin protección de embalaje).

Por este motivo, los estudios de estabilidad acelerada que no controlen explícitamente la HR no serán predictivos. De hecho, si el producto envasado se utiliza para estudios de estabilidad acelerada, la HR a la que la muestra está realmente expuesta debe tenerse en cuenta para proporcionar predicciones exactas incluso si se controla la HR externa.

3. DISEÑO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

La ecuación 1 proporciona el marco para una determinación explícita de la constante de velocidad de isoconversión en cualquier condición de temperatura y humedad relativa. A fin de aprovechar esta capacidad, se deben determinar tres términos a partir de un conjunto de datos: A, Ea y B. El ajuste de estos parámetros requiere un mínimo de tres experimentos en los que se varían la temperatura y la HR; aunque en la práctica, es aconsejable que se involucren al menos cinco experimentos (dos grados de libertad).

En el caso ideal, estos experimentos implicarán el almacenamiento de muestras (API o fármaco) en momentos que proporcionan una degradación correspondiente a la isoconversión. Además, es importante que las muestras se almacenen a la HR bajo condiciones abiertas de modo que el API se encuentre en contacto directo con la HR. Un ejemplo de un protocolo de selección que proporciona datos razonables para la mayoría de las formas de dosificación sólidas se muestra en la Tabla II.

T (°C)	% RH	TIEMPO (DÍAS)
50	75	14
60	40	14
70	5	14
70	75	1
80	40	2

Tabla II. Protocolo típico para la detección acelerada de formas sólidas de dosificación

Dos semanas de cribado utilizando protocolos de estabilidad acelerada para fármacos sólidos son suficientes para poder hacer predicciones de estabilidad a largo plazo. Es crítico que todas las muestras estén abiertas al ambiente indicado [3].

El protocolo real utilizado para un producto farmacéutico debe ser específico para ese producto basándose en los tiempos necesarios para alcanzar los límites de especificación y la precisión deseada, al mismo tiempo que permite el desacoplamiento de la humedad relativa (HR) y la temperatura (T).

Una vez que se generan los datos, el análisis estadístico es importante para detectar errores desde las mediciones hasta las condiciones proyectadas.

Las consecuencias estadísticas derivadas son las siguientes:

- La precisión del ensayo afectará a la precisión de la vida útil final. Esto se puede mejorar mediante repeticiones; aunque en muchos casos no es necesario.
- Mayor distancia de extrapolación en la temperatura o el eje HR da lugar a mayores barras de error en las predicciones.

Cuando las estimaciones oscilan entre 1 y 4 años, puede ser necesaria una mayor precisión. Esta precisión se puede lograr a menudo mediante una combinación de ajustes a la distancia de extrapolación (por ejemplo, temperaturas más bajas con tiempos de almacenamiento más largos) o más repeticiones.

4. EVALUACIÓN DE LA VIDA ÚTIL EN DIFERENTES CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y ENVASADO

Los envases pueden proporcionar protección contra la HR externa a los productos farmacéuticos. Con ASAP, se puede determinar el efecto de la humedad relativa en el tiempo de degradación del fármaco para alcanzar el límite de especificación.

En muchos casos, la velocidad de formación de productos de degradación hasta el límite de especificación es relativamente lineal, por lo que es posible combinar la velocidad de degradación determinada en ASAP en función de la HR con la determinación de la HR en función del tiempo dentro del envase. Cuando la degradación en función del tiempo es lineal, se hace posible determinar explícitamente la cantidad de producto de degradación formada como una función del tiempo para un embalaje dado en una condición de almacenamiento dada. Incluso cuando la aproximación lineal no es exacta, la predicción de la vida del producto al límite de especificación será generalmente razonable ya que la dependencia funcional del tiempo para alcanzar el límite de

especificación en la HR se reflejará exactamente en el término B derivado usando isoconversión [5-8].

Determinar el efecto del material de almacenamiento sobre la humedad relativa dentro del envase a lo largo del tiempo involucra dos elementos clave: la transferencia de humedad dentro o fuera del envase y el equilibrio de la humedad dentro del envase. El equilibrio de la humedad dentro de un envase es mucho más rápido que la transferencia de humedad dentro o fuera de un envase, por lo que se puede suponer que la humedad interna de los materiales farmacéuticos y el espacio vacío dentro de un envase están siempre en equilibrio.

La transferencia de humedad dentro o fuera de un envase (material de acondicionamiento) puede describirse en términos de velocidad de transmisión de vapor de humedad (MVTR). El MVTR de un envase es la masa (en unidades de miligramos/día) de agua que penetra en el espacio vacío para una temperatura dada más la diferencia entre humedad relativa interna y externa.

Cuando se coloca un recipiente vacío (sin componentes o humedad) en una cámara de estabilidad, la humedad del ambiente de la cámara penetrará a través de las paredes en el espacio vacío a una velocidad relacionada con el MVTR y la HR. Sin componentes de adsorción de agua, cualquier humedad transferida debe acumularse directamente en el espacio vacío de la botella. La masa de agua que entra en el espacio vacío cambiará la HR en función de la nueva concentración de agua en el espacio superior como una proporción de la concentración de agua saturada a esa temperatura.

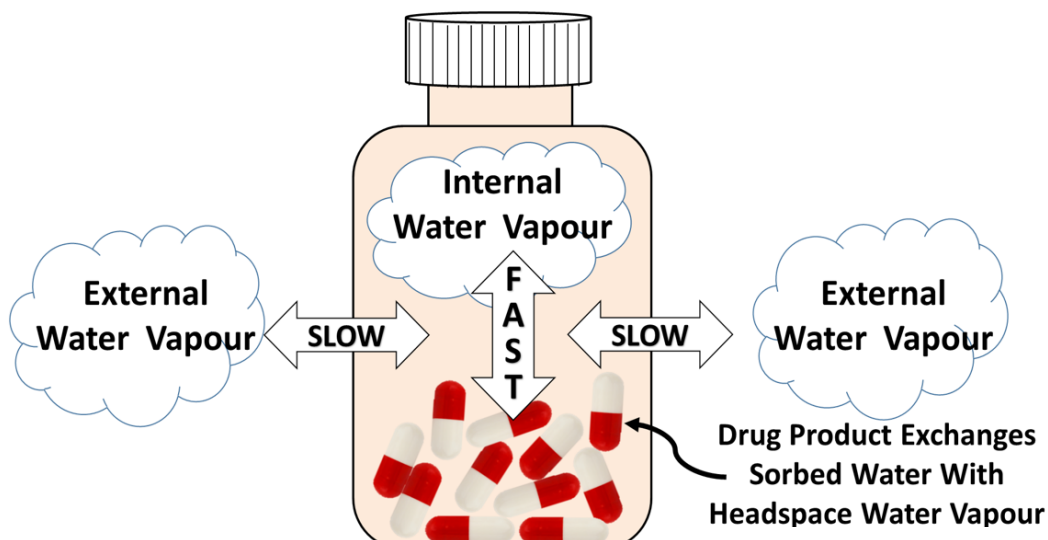


Figura 4. Transferencia de humedad en un envase con cápsulas

La humedad entre los componentes (es decir, comprimidos, polvos, cápsulas y desecantes) dentro de un envase se equilibrará basándose en la cantidad de humedad que cada componente retiene a una HR dada. Los materiales adsorben la humedad a diferentes grados como se describe por sus

isotermas de adsorción de humedad, que comprenden una parcela de porcentaje de agua en el material en función de la HR. Los desecantes, materiales que adsorben la humedad con una capacidad relativamente alta, son eficaces para mantener la humedad relativa dentro de un envase más bajo de lo que sería de otro modo, aunque no impedirá que siga aumentando con el tiempo.

La humedad relativa en función del tiempo dentro de un envase puede calcularse con exactitud combinando información sobre la HR inicial de los componentes internos, sus correspondientes isotermas de sorción de humedad y la MVTR del envase, como se demuestra en el ejemplo de la Fig. 5

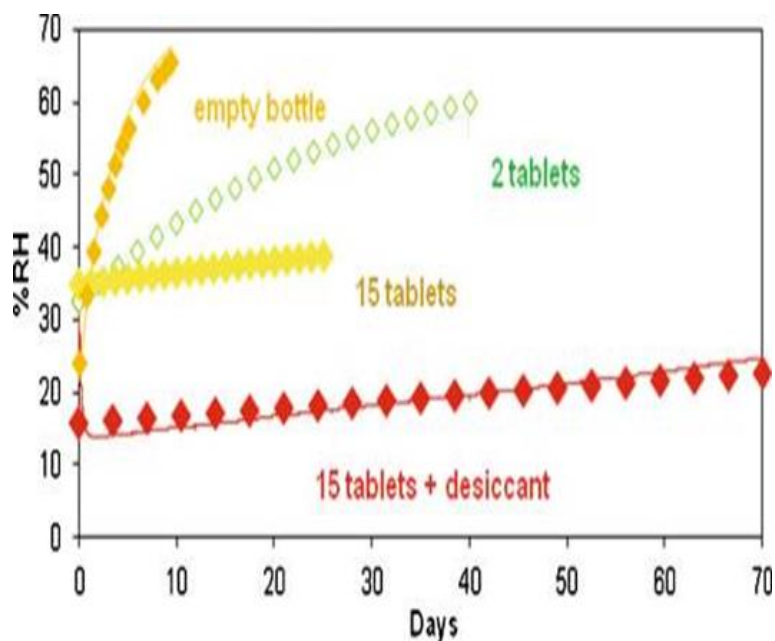


Figura 5. Humedad relativa (HR) en función del tiempo en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) de 60 mL almacenadas a 40 ° C / 75% HR con números variables de comprimidos

Los símbolos (medidos) y líneas (previstos) muestran una buena relación para unas de condiciones de almacenamiento dadas, validando que el modelo puede predecir con exactitud la HR dentro de un paquete a lo largo del tiempo. En presencia del desecante, la HR en el interior del bote aumenta lentamente y es mucho menor que si la presencia del mismo. El número de comprimidos en el interior del mismo también es clave, ya que, al haber más comprimidos, queda menos espacio en el bote vacío y por lo tanto, la transferencia de humedad al interior del mismo es mucho más lenta que cuando hay pocos comprimidos o ninguno.

Esta dependencia de la HR puede ser acoplada con el conocimiento de la dependencia de la reactividad del API según la Ecuación 1 para dar una determinación punto por punto de la degradación en función del tiempo. El resultado es que el nivel de degradación de APIs sólidos y

productos farmacéuticos en envases puede determinarse con precisión utilizando estudios de estabilidad acelerada.

5. USO DE ASAP PARA LAS ESTRATEGIAS DE ENTENDIMIENTO Y CONTROL DEL ESPACIO DE DISEÑO

En la transición del desarrollo farmacéutico, la producción y la liberación de un producto farmacéutico de calidad, uno de los elementos necesarios es un vínculo entre el atributo del producto (en este caso, la estabilidad del producto farmacéutico) y los factores que influyen sobre él. La aplicación más directa de ASAP a un paradigma de Calidad por Diseño (QbD) es usar su capacidad para evaluar rápidamente la estabilidad de un lote dado de producto de fármaco para probar eficazmente procesos de fabricación, excipientes y variaciones de API de una manera oportuna y eficiente; y la capacidad para evaluar si un cambio tiene un impacto estadísticamente significativo [9].

Como ejemplo hipotético tomamos un estudio de estabilidad utilizando métodos tradicionales; y observamos que la degradación en, por ejemplo, 3 y 6 meses a 25 ° C, 30 ° C y 40 ° C podría mostrar una formación de productos de degradación que está en el orden de la desviación estándar de las mediciones para dos lotes.

Si el lote 1 y el lote 2 de un fármaco muestran $0,04 \pm 0,03\%$ y $0,08 \pm 0,03\%$ de un producto de degradación en un estudio en una sola condición, sería difícil determinar si efectivamente son iguales con respecto a la vida útil final. Sin embargo utilizando ASAP, que genera por ajuste de datos la energía de activación (E_a) podríamos realizar una determinación más fiable, ya que, una energía de activación más baja, como se ve en el Lote 2 de la Tabla III, podría ser indicativa de catálisis (aumento de la velocidad de reacción). Esta catálisis podría estar relacionada con un pH de la superficie del excipiente diferente (para las hidrólisis), o con la contaminación por iones metálicos para las oxidaciones. El pH eficaz del excipiente puede estar influenciado tanto por los materiales como por el proceso utilizado para preparar el producto [10].

Al comprender cómo las variaciones en los materiales y procesos afectan la energía de activación, se puede asegurar la calidad del producto final incorporando controles apropiados, tales como especificaciones de iones metálicos o selección específica de excipientes.

	PÁRAMETRO	LOTE 1	LOTE 2
TRADICIONAL	25°C/60%RH, 6 meses	0.04 ± 0.03%	0.08 ± 0.03%
	30°C/65%RH, 6 meses	0.08 ± 0.03%	0.10 ± 0.03%
	40°C/75%RH, 6 meses	0.35 ± 0.04%	0.22 ± 0.04%
ASAP	Ea (kcal/mol)	29 ± 2	21 ± 2
	B	0.031 ± 0.005%	0.029 ± 0.005%
	Vida útil en 30°C/65%RH (años a 0.4%)	2.6 ± 0.4%	1.6 ± 0.3%

Tabla III. Comparación de una Evaluación de Estabilidad Tradicional versus una Evaluación de Estabilidad Acelerada (ASAP) para Dos Lotes de Producto de un Medicamento Hipotético Preparado con el mismo Excipiente

Para demostrar experimentalmente la aplicación de ASAP a la formulación QbD y al diseño del proceso para la estabilidad del fármaco se ha realizado un estudio en un comprimido compuesto por celulosa microcristalina y lactosa seca en proporciones 2:1, con una especificación de contenido de agua de 3% (p / p), lo que corresponde a una actividad de agua de 0,33 (33% HR).

Como puede verse en la Fig. 6, este producto sólo tendría una vida útil de 2 años a 30 ° C / 75% de humedad relativa en el envase de blister Aclar® y requeriría el envoltorio de papel de aluminio más caro y formado en frío para obtener una vida útil de 3 años.

Sin embargo, si el producto se pudiera preparar con un contenido en agua del 2%, lo que corresponde a una actividad acuosa de 0,16 (por ejemplo, haciendo un secado adicional después del recubrimiento con película), el envase de ampollas Aclar® proporcionaría una vida útil de 3 años.

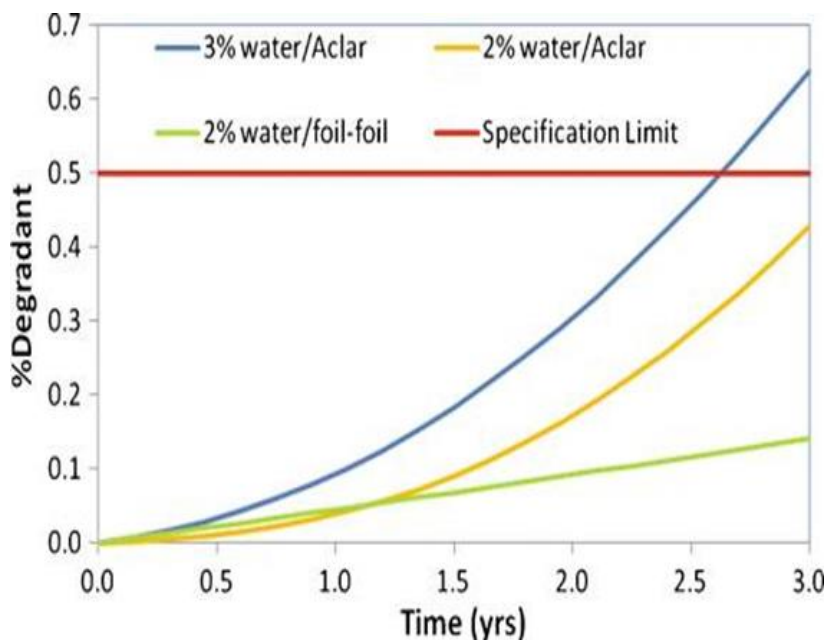


Figura 6. Estudio en un comprimido compuesto por celulosa microcristalina y lactosa seca en proporciones 2: 1

Como muestra este ejemplo, la comprensión de la sensibilidad a la humedad por parte del modelo ASAP permite el equilibrio racional de procesos y costos, manteniendo al mismo tiempo el enfoque QbD global para un producto estable. El resultado es que cualquiera de las dos opciones de envasado proporciona una vida de almacenamiento de 3 años cuando la actividad del agua en comprimidos es de 2% p / p o menos, pero con una actividad de agua de 3%, sólo el blíster de aluminio más costoso es viable para mantener una vida útil de 3 años.

6. UTILIDADES DEL PROGRAMA DE EVALUACIÓN DE ESTABILIDAD ACELERADA (ASAP) EN ESTUDIOS EXPERIMENTALES

- ESTABILIDAD DE PÉPTIDOS: BACITRACINA

Fue la primera aplicación del Programa de Evaluación de Estabilidad Acelerada (ASAP). Se aplicó al antibiótico activo bacitracina. La bacitracina y su complejo con zinc se expusieron a condiciones de temperatura y humedad relativa de 50 a 80 grados C y de 0 a 63% HR durante un máximo de 21 días. Se utilizó cromatografía líquida de alto rendimiento para analizar las muestras sometidas a stress tanto para la formación de productos de degradación como para la pérdida de la actividad (bacitracina A) y dos isoformas inactivas, con identidades confirmadas por espectrometría de masas. Estos datos se analizaron a continuación utilizando la ecuación de Arrhenius modificada y un enfoque de isoconversión corregido por humedad para crear un modelo de predicción de la vida útil para condiciones de almacenamiento típicas. Se encontró que el ajuste del modelo era bueno con residuos bajos en ambos ejes de temperatura y humedad relativa para todos los parámetros

examinados. Las predicciones del modelo generado tanto para el complejo nativo como para el complejo de zinc de bacitracina; tanto la formación del producto de degradación mayor (F) como la pérdida de la isoforma activa (A) fueron consistentes con los valores medidos a más largo plazo a 30°C / 53% HR y 40 grados C / 75% RH, validando este enfoque para acelerar la determinación de la estabilidad a largo plazo de un péptido [11].

CONCLUSIONES

El Programa de Evaluación de Estabilidad Acelerada (ASAP), es un procedimiento para las evaluaciones de estabilidad de productos farmacéuticos sólidos y principios activos (API's) sólidos, semisólidos y líquidos que proporciona predicciones fiables para la fecha de vencimiento, reduce la incertidumbre y tiene el potencial de cambiar la forma en que la industria farmacéutica cumple sus compromisos de estabilidad para investigaciones clínicas, registro de medicamentos y cambios posteriores a la aprobación. También reduce significativamente el tiempo necesario para realizar evaluaciones de estabilidad sin añadir ningún riesgo a los pacientes. Además aumenta la compresión del producto, lo que permite una formulación más completa y eficaz.

Por estos motivos se está convirtiendo en una pieza clave en los procesos de desarrollo de productos farmacéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Waterman KC, Adami RC. Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *Int J Pharm.* 293 (1-2):101-125, 2005
2. Página Web del comité internacional de armonización relativa a los estudios de estabilidad de medicamentos – link:
www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2__Guideline.pdf (Fecha de consulta 16/11/2016)
3. Waterman KC, Carella AJ, Gumkowski MJ, Lukulay P, MacDonald BC, Roy MC, et al. Improved protocol and data analysis for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms. *Pharm Res.* 24 (4): 780-790, 2007
4. Waterman KC. The application of the Accelerated Stability Assessment Program (ASAP) to quality by design (QbD) for drug product stability. *12 (3): 932-937, 2011*
5. Waterman KC, MacDonald BC. Package selection for moisture protection for solid, oral drug products. *J Pharm Sci.* 99 (11): 4437-4452, 2010
6. Naveršnik K, Bohanec S. Predicting drug hydrolysis based on moisture uptake in various packaging designs. *Eur J Pharm Sci.* 35 (5):447-56, 2008
7. Allinson JG, Dansereau RJ, Sakr A. The effects of packaging on the stability of a moisture sensitive compound. *Int J Pharm.* 221 (1-2):49-56, 2001
8. Badawy SIF, Gawronski AJ, Alvarez FJ. Application of sorption-desorption moisture transfer modeling to the study of chemical stability of a moisture sensitive drug product in different packaging configurations. *Intern. J. Pharm.* 223 (1-2):1-13, 2001
9. Yu LX. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharm Res.* 25 (4):781-791, 2008

10. Govindarajan R, Zinchuk A, Hancock B, Shalaev E, Suryanarayanan R. Ionization states in the microenvironment of solid dosage forms: effect of formulation variables and processing. *Pharm Res.* 23 (10):2454-2468, 2006

11. Waterman R, Lewis J, Waterman KC. Accelerated Stability Modeling for Peptides: a Case Study with Bacitracin. *AAPS PharmSciTech.* 2016 Oct 6