



NUEVAS TENDENCIAS EN LA PREDICCIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

BEATRIZ CARRIZOSA FERNÁNDEZ-MAZARAMBROZ

Trabajo Fin de Grado. Febrero 2017. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

Estabilidad de un medicamento: Capacidad de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

Depende en buena parte de las condiciones de almacenamiento, exposición a la luz, 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.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica sistemática de artículos y publicaciones científicas sobre estudios de estabilidad de medicamentos, y consulta de la página web del comité internacional de armonización relativa a los estudios de estabilidad de medicamentos (www.ich.org)

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 tradicionales.

Demostrar con ejemplos experimentales la eficacia del Programa de Evaluación de Estabilidad Acelerada (ASAP) en estudios de estabilidad de productos farmacéuticos.

CONCLUSIONES

El Programa de Evaluación de Estabilidad Acelerada:

- 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.
- Reduce significativamente el tiempo necesario para realizar evaluaciones de estabilidad sin añadir ningún riesgo a los pacientes.
- Aumenta la comprensión del producto, lo que permite una formulación más completa y eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- Waterman KC, Adami RC. Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *Int J Pharm.* 293 (1-2):101-125, 2005
- 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)
- 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
- 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
- Waterman KC, MacDonald BC. Package selection for moisture protection for solid, oral drug products. *J Pharm Sci.* 99 (11): 4437-4452, 2010
- Naveršnik K, Bohanec S. Predicting drug hydrolysis based on moisture uptake in various packaging designs. *Eur J Pharm Sci.* 35 (5):447-56, 2008
- 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
- 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
- Yu LX. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharm Res.* 25 (4):781-791, 2008
- Govindarajan R, Zinchuk A, Hancock B, Shalae 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
- Waterman R, Lewis J, Waterman KC. Accelerated Stability Modeling for Peptides: a Case Study with Bacitracin. *AAPS PharmSciTech.* 2016 Oct 6

RESULTADOS



Figura 1. Etapas de un estudio de estabilidad

La normativa elaborada por el comité internacional de armonización (ICH) relativa a los estudios de estabilidad de medicamentos establece tres tipos de estudios para evaluar la estabilidad de nuevos medicamentos antes de su comercialización. El problema de estos estudios es el elevado tiempo de duración y alto coste asociado al mismo que requieren.

Para resolver este problema se han desarrollado nuevos modelos de predicción de estabilidad de medicamentos, como el Programa de Evaluación de Estabilidad Acelerada (ASAP), con el cuál se pueden realizar estimaciones precisas de la vida útil de un medicamento mediante un protocolo específico en 2-4 semanas.

	25°C ± 2°C/60%HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/65%HR ± 5% HR	12 MESES
LARGO PLAZO		
INTERMEDIO	30°C ± 2°C/65%HR ± 5% HR	6 MESES
ACELERADO	40°C ± 2°C/75%HR ± 5% HR	6 MESES

Tabla 1. Diseño de un estudio de estabilidad tradicional

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

Tabla 2. Diseño de un estudio de estabilidad ASAP

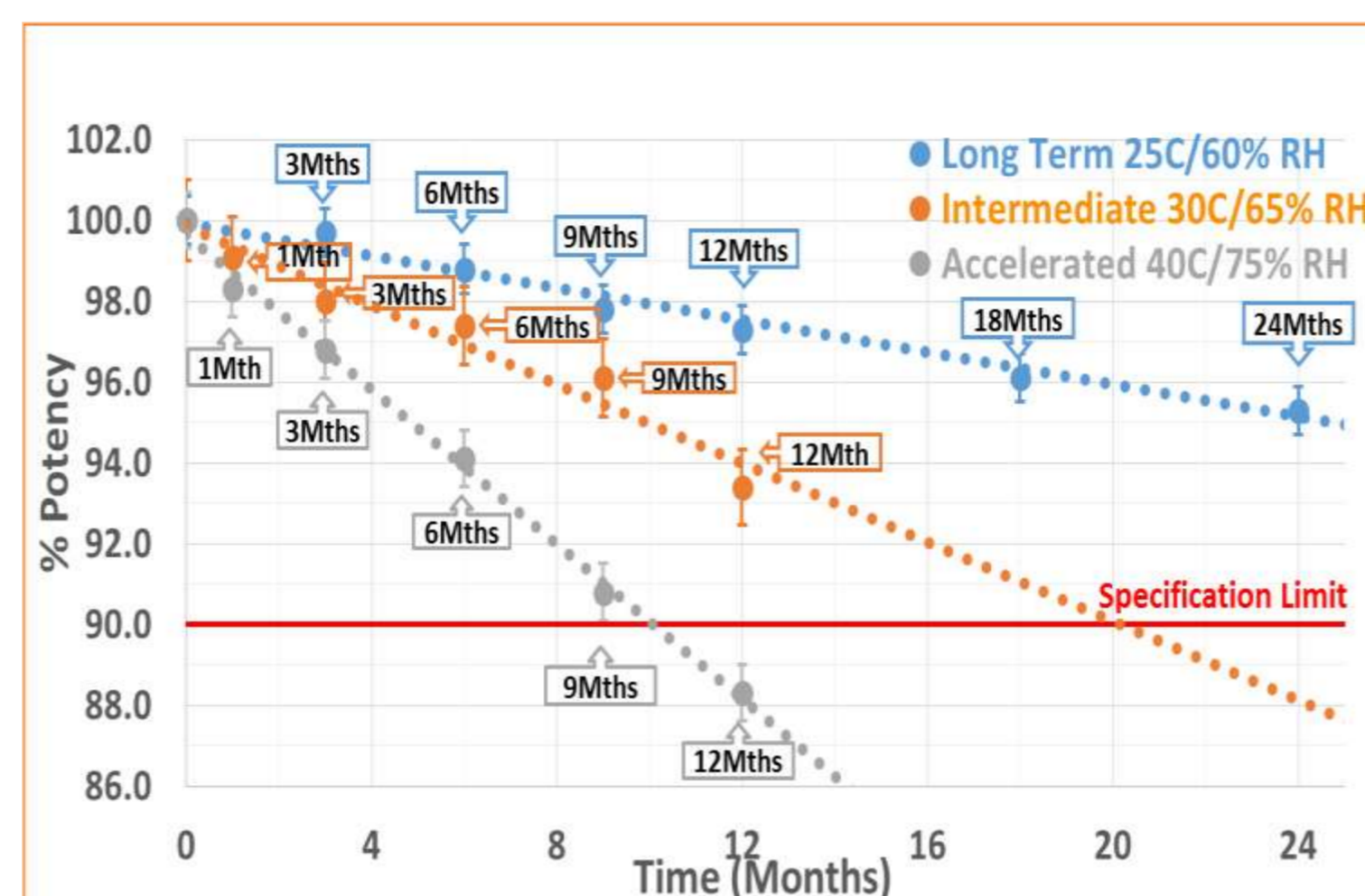


Figura 2. Enfoque de un estudio de estabilidad tradicional

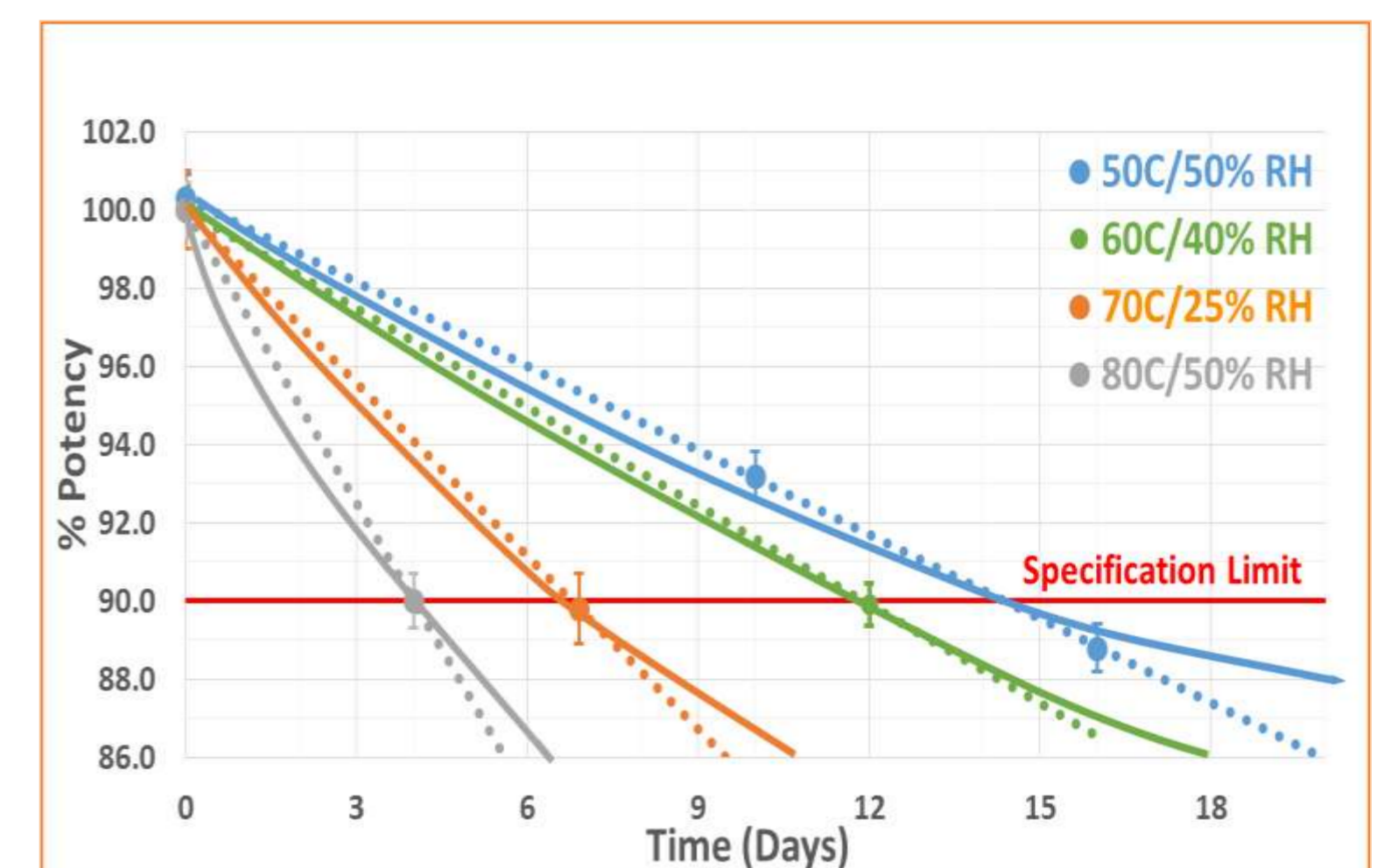


Figura 3. Enfoque de un estudio de estabilidad ASAP

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

Ecuación 1. Ecuación de Arrhenius modificada por humedad

k = Tasa de degradación (porcentaje de producto de degradación generado por día)
 A = Frecuencia de colisión de Arrhenius
 E_a = Energía de activación para la reacción química
 R = constante universal de los gases (1.986 cal / (mol K))
 T = Temperatura en grados kelvin
 B = Constante de sensibilidad a la humedad (varía de 0 a 0,10 aproximadamente)
 RH = Humedad relativa

	PÁRAMETRO	FORMULACIÓN 1	FORMULACIÓN 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	E_a (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 3. 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

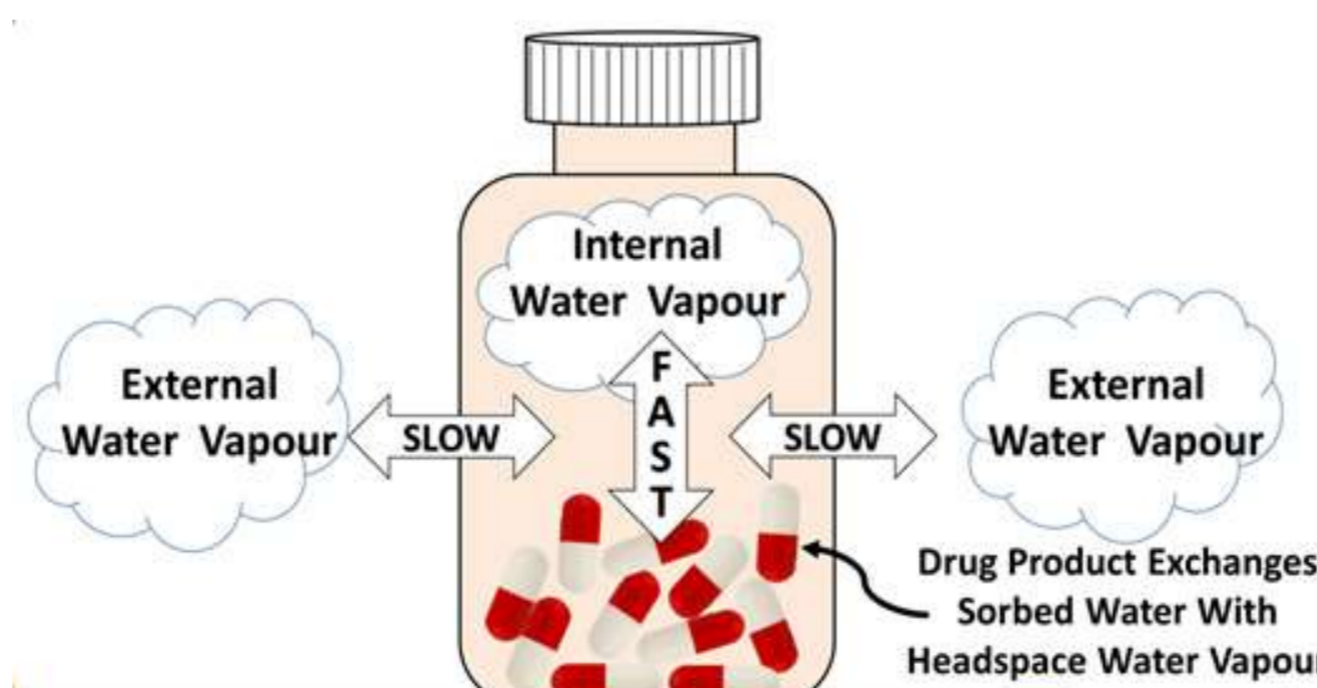


Figura 4. Transferencia de humedad en un envase (material de acondicionamiento primario) con cápsulas

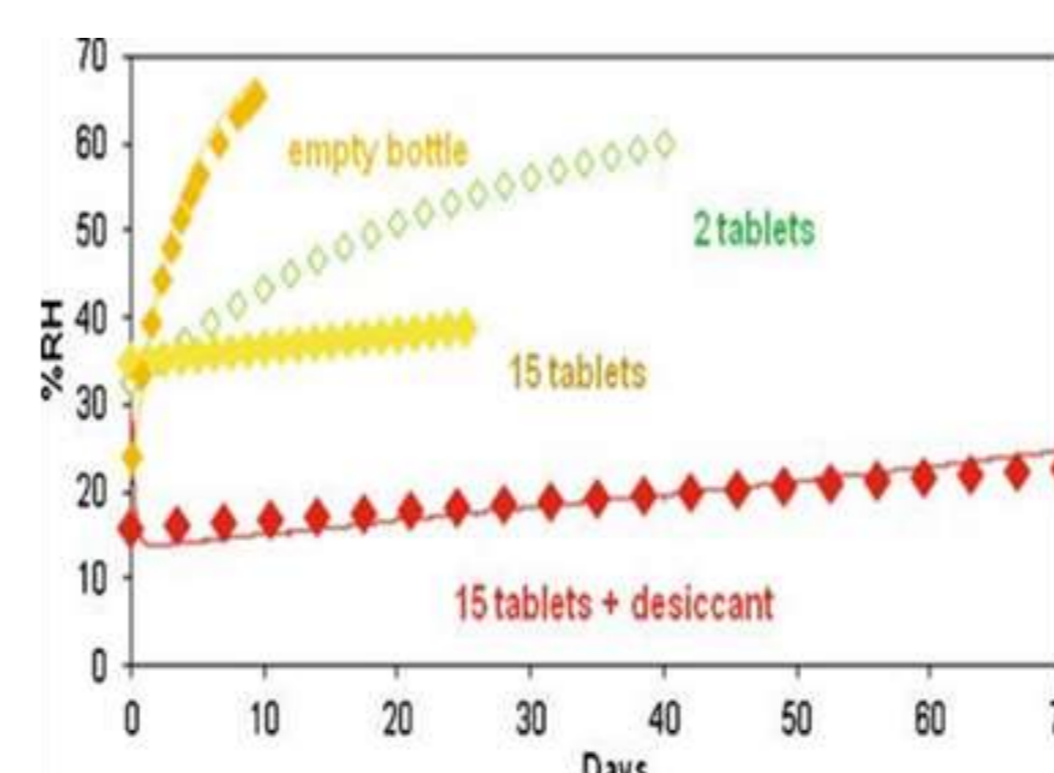


Figura 5. Humedad relativa (HR) en función del tiempo en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) de 60 mL almacenadas a 40 °C/75% HR con números variables de comprimidos

Determinar el efecto del material de acondicionamiento primario sobre la humedad relativa a lo largo del tiempo involucra dos elementos clave:

- La transferencia de humedad dentro o fuera del envase
-> Depende de la permeabilidad del material utilizado para fabricar el envase.
- El equilibrio de la humedad dentro del envase
-> Depende de la humedad retenida por los componentes (comprimidos, cápsulas...), de la cantidad de componentes contenidos en él y de la presencia o no de un desecante.

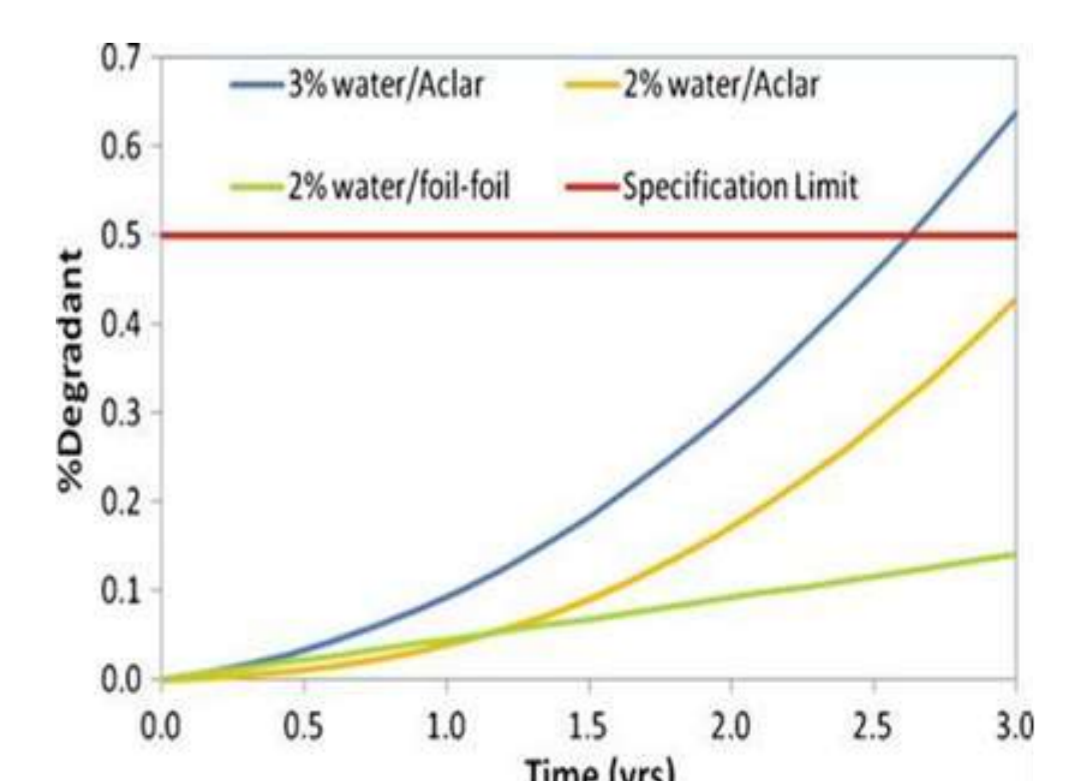


Figura 6. Estudio en un comprimido compuesto por celulosa microcristalina y lactosa seca en proporciones 2: 1