

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**  
**LICENCIATURA QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**  
**SERVICIO SOCIAL**

REVISIÓN DE PROCEDIMIENTOS PARA LOS DIFERENTES TIPOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD (MATERIAL DIDÁCTICO).

**PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE:**  
EVALUACIÓN DE LOS PRODUCTOS RELACIONADOS CON LA SALUD.

**ALUMNA:** GRISELDA MONICA HERNANDEZ CHAVEZ  
**MATRICULA:** 2162032486

**ASESOR INTERNO:** MARCELA HURTADO Y DE LA PEÑA  
**NUMERO ECONOMICO:** 15677

**ASESOR EXTERNO:** GEORGINA ALARCÓN ÁNGELES  
**NÚMERO ECONÓMICO:** 34432

**LUGAR DE REALIZACIÓN:** UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-  
UNIDAD XOCHIMILCO

**FECHA DE INICIO:** 17 DE SEPTIEMBRE 2021

**FECHA DE TÉRMINO :** 17 DE MARZO DE 2022

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVO GENERAL.....	6
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
CAPÍTULO 1 (MATERIA PRIMA) .....	7
ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA LOS FÁRMACOS	11
CAPÍTULO 2 (DESARROLLO FARMACÉUTICO)	18
CAPÍTULO 3 (REGISTRO SANITARIO)	22
CAPÍTULO 5 (PRODUCTOS COMERCIALIZADOS)	29
CAPÍTULO 6. ANÁLISIS DE DATOS DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	34
CAPÍTULO 6 (EJEMPLO DE DESARROLLO)	38
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	38

## INTRODUCCIÓN

La estabilidad, se define como la capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas. Los estudios de estabilidad son pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semielaborados o terminados, según sea el caso; las pruebas de estabilidad también se emplean para determinar la vida útil del medicamento en su envase original y en condiciones de almacenamiento especificadas.<sup>1</sup>

Es necesario asegurar la calidad de los medicamentos, ya que ningún producto o sus elementos precursores son estables en un sentido absoluto estricto. Y asegurar, de manera confiable, que cada medicamento que llega al paciente sea seguro, efectivo y de pureza aceptable; ya que su identidad química, color, consistencia, entre otras características puede cambiar durante el tiempo transcurrido desde su manufactura hasta el momento de su consumo final. Estas son características que al consumidor le confieren seguridad de que el medicamento se encuentra en condiciones aceptables. La estabilidad implica calidad, la cual es una cualidad que se encuentra determinada entre otras cosas, por el material de empaque; ya que este conserva o mantiene en condiciones óptimas, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas que tenía en el momento de ser fabricado.

El estudio de estabilidad se puede definir como un conjunto de pruebas y/o ensayos, los cuales permiten pronosticar o establecer la vida útil y determinar las condiciones de almacenamiento, para que este cumpla con todas sus características físicas y químicas, durante el tiempo determinado.

Para lo cual, existen diversos tipos de estudios de estabilidad; tales como los estudios de estabilidad a corto plazo, los cuales han sido diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de una materia prima, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Los resultados de estudios de estabildades aceleradas deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones normales o en condiciones definidas de almacenamiento.

---

<sup>1</sup> 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.

Se sabe que los estudios de estabilidad muestran evidencia del cambio en la calidad de una fármaco o un medicamento respecto al tiempo, esto bajo la influencia de factores ambientales como son la temperatura, humedad y luz, por otra parte, de factores relacionados con el producto, por ejemplo, las propiedades químicas y físicas de la sustancia activa y de los excipientes farmacéuticos, la forma farmacéutica y su composición, el proceso de fabricación, la naturaleza del sistema de cierre del envase y las propiedades de los materiales de envase.<sup>1</sup> En este sentido, las autoridades sanitarias realizan esfuerzos para incorporar normativas con el fin de evaluar la calidad de los productos considerando las nuevas implicaciones de la industria farmacéutica, ya sea cuantitativa o cualitativamente del producto, proceso de fabricación, especificaciones de materia prima, producto terminado, metodología analítica y finalmente estudios de estabilidad.

El Consejo Internacional de Armonización (ICH) ha clasificado cuatro zonas climáticas que la industria farmacéutica debe considerar en la elaboración de productos farmacéuticos y en los estudios de estabilidad para mantener las especificaciones a lo largo de la fabricación, almacenamiento y distribución de estos productos.<sup>2</sup>

En lo que respecta a los principios activos conocidos que se presentan en las formas farmacéuticas comunes, generalmente hay datos publicados sobre el proceso de descomposición y la degradación y también sobre los métodos analíticos adecuados. Por consiguiente, los estudios de estabilidad pueden limitarse a las formas farmacéuticas.

En la zona climática I se encuentran Canadá, EE.UU. Europa, Japón, Reino Unido, Rusia y los demás países con el clima templado, correspondiente a una temperatura de 21 °C. En la zona climática II se encuentran los países (México) con temperatura de 25 °C ± 2°C y una humedad relativa de 60 % ± 5 %. En la zona climática III presenta un clima cálido y seco, mientras que el IV se encuentran países con clima cálido y húmedo.<sup>1</sup>

---

<sup>2</sup> 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.

Por otra parte, las pruebas de estabilidad deben ser conducidas bajo condiciones que permitan proporcionar información sobre la estabilidad del producto en el menor tiempo posible, por lo cual las muestras deben ser almacenadas en condiciones que aceleren los cambios posibles que pueden ocurrir durante el periodo de validez.<sup>1</sup>

La estabilidad química es la propiedad que presentan los productos farmacéuticos de conservar dentro de los límites establecidos la concentración de una materia prima considerando su seguridad y eficacia, así como la relación de la ocurrencia de reacciones químicas que podrían generar degradación del principio activo.

Por otra parte la estabilidad física es la propiedad que presentan los productos de mantener en forma inalterada las características físicas que presentaron al finalizar su elaboración (color, olor, textura, consistencia).

La estabilidad microbiológica es la propiedad de conservar en forma inalterada sus características microbiológicas, deben estar adecuadamente conservados ya que deben de mantenerse dentro de la concentración aceptable durante la vida útil para su uso indicado.<sup>2</sup>

Los objetivos de los estudios de estabilidad son:

- Mostrar pistas sobre cómo cambia la calidad de los medicamentos con el tiempo bajo la presencia de numerosos factores ambientales que incluyen temperatura, humedad y luz.
- Seleccionar adecuadamente (desde la perspectiva de estabilidad) las formulaciones y cierre de envases sistemas para evaluar el almacenamiento, condiciones y vida útil.  
Corroborar la vida útil declarada.
- Confirmar que no se han realizado modificaciones impartidas en la formulación o proceso de fabricación que pueda afectar a la estabilidad del fármaco.
- El propósito principal del estudio de estabilidad es generar el perfil de estabilidad de un fármaco producto para que la predicción de la estantería de la vida del producto se pueda hacer antes.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Elaborar un material didáctico organizado y claro que explique los diferentes tipos de estudios de estabilidad contemplados en las guías internacionales como necesarios para la elaboración y obtención de formas farmacéuticas.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 1) Conocer la información que en las Guías internacionales (ICH, EMA, FDA) establecen acerca de los diferentes tipos de estudios de estabilidad.
- 2) Contar con un detallado análisis de las recomendaciones, métodos y procedimientos que se proponen para los diferentes estudios de estabilidad mencionados
- 3) Tener la información adecuadamente clasificada y presentada.
- 4) Localizar y anexar ejemplos de investigaciones modelos de algunos de los tipos de estudios de estabilidad que sirvan como ejemplo al material elaborado.

Los estudios de estabilidad considerados en este trabajo, son estudios para:

- Materia prima
- Desarrollo farmacéutico
- Producto a granel
- Registro Sanitario
- Producto en uso

## CAPÍTULO 1

### MATERIA PRIMA

#### Pruebas de estrés:

Las pruebas de estrés del fármaco pueden ayudar a identificar los posibles productos de degradación, que pueden a su vez ayudar a establecer las vías de degradación y la estabilidad intrínseca de la molécula y validar el poder indicador de estabilidad de los procedimientos analíticos utilizados. La naturaleza de las pruebas del estrés dependen de la sustancia farmacológica individual y del tipo de producto farmacéutico involucrado.

Es probable que la prueba de estrés se lleve a cabo en un solo lote del principio activo. La prueba debe incluir el efecto de las temperaturas (en incrementos de 10 °C (p. ej., 50 °C, 60 °C) por encima de la prueba acelerada), humedad (p. ej., 75 por ciento de humedad relativa o más) cuando corresponda, oxidación y fotólisis de la sustancia farmacológica. La prueba también debe evaluar la susceptibilidad de la sustancia farmacológica a la hidrólisis, oxidación y fotólisis en un amplio rango de valores de pH cuando está en solución o suspensión. Las pruebas de fotoestabilidad deben ser una parte integral de las pruebas de estrés.<sup>3</sup>

El examen de los productos de degradación en condiciones de estrés es útil para establecer la vías de degradación, desarrollar y validar los procedimientos analíticos adecuados. Sin embargo, tal examen puede no ser necesario para ciertos productos de degradación si se ha demostrado que no se forman en condiciones de almacenamiento acelerado o prolongado. Los resultados de estos estudios formarán parte integral de la información proporcionada a las autoridades regulatorias.

#### 2.1 Degradación forzada

La degradación forzada es la degradación de nuevos compuestos de fármacos y productos relacionados en condiciones más severas que la condición acelerada, se requiere para la elucidación de la estructura de los productos de degradación, que indica la especificidad de los métodos de estabilidad esencial para la comprensión de la degradación de las sustancias farmacológicas y las vías de degradación.<sup>1</sup>

Se realizan estudios de degradación forzada por la siguientes razones:

1. Comprender las vías de degradación de sustancias y productos farmacéuticos.

---

<sup>3</sup> Directress, ICH (2017). Validation of analytical procedures: text and methodology. Q2 (R1), 1 (20), 05.

2. Separar los productos de degradación en una formulación de los componentes del producto farmacéutico.
3. Explicar las propiedades químicas del fármaco.
4. Elucidar la estructura de degradación de los productos.
5. Determinar la estabilidad intrínseca.
6. Explicar el mecanismo de degradación como la termólisis o la fotólisis, hidrólisis, u oxidación de la sustancia farmacológica y producto.
7. Descubrir formulaciones más estables.
8. Desarrollar métodos indicativos de estabilidad.
9. Producir un perfil de degradación.
10. Aclarar problemas relacionados con la estabilidad.<sup>1</sup>

### El sistema de clasificación

Se deben identificar los productos de degradación que se forman bajo una variedad de condiciones y establecer vías de degradación. Se establece que las pruebas deben incluir el efecto de la temperatura, la humedad cuando sea apropiado; oxidación, fotólisis y susceptibilidad a la hidrólisis en una amplia gama de valores de pH. En la directriz, se sugiere que el estudio del efecto de la temperatura se realice en incrementos de 10 °C por encima de la condición de prueba de temperatura acelerada y la de la humedad a un nivel del 75 por ciento o más.

Se pueden identificar las siguientes seis clases:

Dependiendo de la información obtenida en el estudio de estabilidad acelerada, se lleva a cabo un ejercicio para ver si es posible clasificar ampliamente los fármacos en categorías específicas y definir las condiciones de estrés para cada uno de ellos. Se pueden identificar las siguientes seis clases:

- Clase I: Extremadamente lábil
- Clase II: Muy lábil
- Clase III: Lábil
- Clase IV: Estable
- Clase V: muy estable
- Clase VI: Prácticamente estable

Las seis clases de fármacos en condiciones ácidas y alcalinas se dan anteriormente. El término "descomposición suficiente" se toma en el sentido más amplio. Puede significar una descomposición del 80% al 100% si el objetivo es el aislamiento de los productos de degradación, o una descomposición del 20% al 80% cuando el objetivo es establecer las vías de degradación.



En el último caso, la reacción se controla habitualmente hasta dos o tres vidas medias y se comprueba la subida y bajada de cada producto de degradación. El control de la reacción es también un requisito previo esencial para el establecimiento de ensayos indicadores de estabilidad en los que se requiere que incluso los productos de degradación intermedios, si los hay, no interfieran en el análisis del fármaco en ninguna etapa de la reacción.

Para la hidrólisis en condiciones neutrales, los medicamentos se clasifican en las mismas seis categorías. Sin embargo, se sugiere que el período de exposición sea más largo ya que se sabe que los fármacos se hidrolizan mucho más lentamente en condiciones neutras que en condiciones de ácido catalítico y alcalino.

Se recomienda el peróxido de hidrógeno como agente oxidante a diferentes concentraciones.

Para las fotorreacciones, a diferencia de la clasificación anterior para las descomposiciones hidrolíticas y oxidativas, la distribución de los fármacos se limita solo a dos categorías: fotoestable y fotolábil.

Aquí las condiciones de exposición se basan en las sugeridas por ICH. Si los fármacos muestran una descomposición total o suficiente según la exposición total recomendada por la ICH de 1,2 10<sup>6</sup> lux horas, el fármaco es fotolábil. De lo contrario, si no se observan cambios, la exposición total debe aumentarse a 6,0 10<sup>6</sup> horas lux. Los fármacos estables a esta alta exposición pueden declararse con seguridad como fotoestables.

Se sugiere que para estudiar la degradación hidrolítica (en condiciones ácidas y alcalinas) de un nuevo fármaco, cuyo comportamiento de estabilidad se desconoce, se puede comenzar por reflujo del fármaco en HCl 0.1 N / NaOH durante 8 h, considerando que el fármaco es lábil. Si se observa una degradación razonable al someter el fármaco a este tratamiento, no es necesario realizar más estudios. En caso de que no se observe degradación, el fármaco debe someterse a reflujo en ácido / incluso estas condiciones, se pueden probar condiciones más extremas de acidez o alcalinidad, como reflujo en HCl 2 N / NaOH durante 24 h. La reacción debe controlarse y, si aún no se obtiene un cambio satisfactorio, el fármaco debe someterse a reflujo en HCl / NaOH 5 N durante un máximo de 24 horas.

Pasando al otro lado de la condición inicial, si se observa una degradación total después de someter a reflujo en 0.1 N HCl / NaOH durante 8 h, la fuerza del ácido / álcali se puede disminuir a 0.01 N junto con una disminución de la temperatura a 40° C mientras se mantiene el tiempo como mínimo 8 h. Un fármaco que muestre una degradación completa incluso en estas condiciones suaves debe tratarse con 0.01 N HCl / NaOH durante 2 a 25

° C y, si todavía se produce una degradación completa, el fármaco es extremadamente lábil y debe probarse en condiciones muy suaves de temperatura y pH.

Las pruebas de estrés en condiciones neutras pueden iniciarse sometiendo el fármaco a reflujos en agua durante 12 h. El tiempo de reflujos debe aumentarse a 1 día en caso de que no se observa degradación. Debe aumentarse más a 2 días si no se observan cambios. En caso de degradación insignificante, el fármaco puede someterse a reflujos durante un período de 5 días.<sup>5</sup>

Si aún se encuentra estable, el fármaco puede declararse no degradante en condiciones neutras. Para este estudio, puede ser aconsejable que se tome inicialmente un volumen suficiente de solución para la reacción, de modo que el período de tiempo pueda aumentarse continuamente, según sea necesario, y no sea necesario reiniciar la reacción de nuevo. Para un fármaco que sufre una degradación completa al someterse a reflujos en agua durante 12 h, tanto el tiempo como la temperatura de exposición pueden reducirse a 8 h y 40 ° C, respectivamente.

Se deben probar condiciones más leves, como mantener el fármaco en agua hasta 2 horas a 25 ° C, si no queda ningún fármaco intacto después de la exposición a las condiciones mencionadas anteriormente.

Para determinar la susceptibilidad del fármaco a la descomposición oxidativa, la prueba puede iniciarse manteniendo el fármaco en 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> durante 6 h a temperatura ambiente. El período de reacción debe aumentarse a 24 h en caso de que no haya suficiente degradación. Si no hay cambio, la reacción debe realizarse en 10% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> durante 24 h.

Para un fármaco que no se oxida incluso en estas condiciones, una concentración mayor de oxidante se puede sugerir 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> durante 24 h. Se puede considerar al fármaco "prácticamente estable" a la oxidación si no se forman productos de oxidación al someter el fármaco a esta condición.

En caso de descomposición del fármaco completo en las condiciones iniciales, la concentración de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> debe reducirse del 3% al 1% y la reacción puede controlarse durante un período suficiente para producir el porcentaje de descomposición deseado. Los fármacos que experimentan una degradación completa incluso en estas condiciones son muy propensos y debe probarse en un agente oxidante muy diluido con una exposición de muy corta duración.<sup>5</sup>

Se puede evitar seguir todos los pasos dados, cuando la nueva molécula de fármaco tiene una estructura "cercana" a los compuestos cuya estabilidad inherente ya se conoce. En

ese caso, se puede ir directamente al paso que se aplica a las estructuras 'similares' y así evitar las otras condiciones. En general, un fármaco nuevo que sea una variante de la serie homóloga ya conocida mostraría un comportamiento de estabilidad inherente cercano al fármaco o fármacos existentes, siempre que no haya influencia de grupos modificadores o cambios importantes en el sitio de reacción.

## ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA LOS FÁRMACOS

Se deben proporcionar datos de estudios de estabilidad formales en al menos tres lotes primarios del principio activo. Los lotes deben fabricarse como mínimo a escala piloto por la misma ruta sintética que los lotes de producción y utilizando un método de fabricación y un procedimiento que simula el proceso final que se utilizará para los lotes de producción. La calidad general de los lotes de sustancia farmacológica sometidos a estudios formales de estabilidad debe ser representativa de la calidad del material que se fabricará a escala de producción.<sup>4</sup>

Los estudios de estabilidad deben realizarse sobre el principio activo envasado en un sistema de cierre de recipiente que sea igual o simule el envase propuesto para el almacenamiento y la distribución.

Los estudios de estabilidad deben evaluar apropiadamente los atributos de calidad físicos, químicos y microbiológicos de los fármacos susceptibles de cambiar durante el almacenamiento que afecten la calidad, la seguridad y/o la eficacia de los mismos.

Para la evaluación, deben aplicarse procedimientos analíticos indicativos de estabilidad validados como se muestra en la Tabla I. Se deben realizar réplicas en la medida de la variación observada en la validación.<sup>5</sup>

Tabla 1. Caso general de condiciones para estudios de estabilidad de fármacos

Estudio	Condición de almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto
Largo plazo  O	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH  30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 meses
Intermedio	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 mese
Acelerado	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 meses

<sup>4</sup> Guideline, I.C H. T. (2003). Stability testing of new drug substances and products. Q1A (R2), current step, 4(1-24).

<sup>5</sup> Diario Oficial de la Federación, D. O. (2006). Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos (Modifica a la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos, publicada el 3 de Agosto de 1996).

\* Depende del solicitante decidir si los estudios de estabilidad a largo plazo se realizan a  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/60\text{ \% HR} \pm 5\text{ \% HR}$  o  $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/65\text{ \% HR} \pm 5\text{ \% HR}$ .

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

Si se llevan a cabo estudios a largo plazo a  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/60\text{ \% HR} \pm 5\text{ \% HR}$  y un cambio significativo ocurre 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 y evaluarlas según los criterios de cambio significativo. Las pruebas en la condición de almacenamiento intermedio deben incluir todas las pruebas, a menos que se justifique lo contrario. La aplicación inicial debe incluir un mínimo de datos de 6 meses de un estudio de 12 meses en la condición de almacenamiento intermedio.

Un cambio significativo para una sustancia farmacológica se define como el incumplimiento de su especificación.<sup>8</sup>

Tabla 2. Fármacos destinados al almacenamiento en refrigeración.

<b>Estudio</b>	<b>Condición de almacenamiento</b>	<b>Periodo de tiempo mínimo cubierto</b>
Largo plazo	$5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$	12 meses
Acelerado	$25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/60\text{ \% RH} \pm 5\text{ \%}$	6 meses

Si ocurre un cambio significativo entre 3 y 6 meses de prueba en la condición de almacenamiento acelerado, el período de prueba propuesto debe basarse en los datos en tiempo real disponibles en la condición de almacenamiento a largo plazo. Si ocurre un cambio significativo dentro de los primeros 3 meses de prueba en la condición de almacenamiento acelerado, se debe proporcionar una discusión para abordar el efecto de las excursiones al exterior a corto plazo. Si ocurre un cambio significativo dentro de los primeros 3 meses de prueba en la condición de almacenamiento acelerado, se debe proporcionar una discusión para abordar el efecto de las excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenamiento de la etiqueta (p. ej., durante el envío o la manipulación). Esta discusión puede respaldarse, si corresponde, con pruebas adicionales en un solo lote de la sustancia farmacológica durante un período más corto.

Se considera innecesario continuar probando una sustancia durante 6 meses cuando ha ocurrido un cambio significativo dentro de los primeros 3.

Tabla 3. Sustancias farmacéuticas destinadas al almacenamiento en un congelador.

<b>Estudio</b>	<b>Condición de almacenamiento</b>	<b>Periodo de tiempo mínimo cubierto</b>
Largo plazo	-20°C ± 5°C	12 meses

Para los fármacos destinados al almacenamiento en un congelador: el período de repetición de la prueba debe basarse en los datos en tiempo real obtenidos en la condición de almacenamiento a largo plazo como se muestra en la tabla 3. En ausencia de una condición de almacenamiento acelerado para las sustancias medicamentosas destinadas a ser almacenadas en un congelador, la prueba en un solo lote a una temperatura elevada (p. ej., 5 °C ± 3 °C o 25 °C ± 2 °C) deben llevarse a cabo en un período de tiempo que considere el efecto de excursiones de corto plazo fuera de la condición de almacenamiento propuesto en la etiqueta (p. ej., durante el envío o la manipulación).

Las sustancias farmacéuticas destinadas a almacenarse por debajo de -20 °C deben tratarse caso por caso.

#### Fotosensibilidad

La fotosensibilidad se analiza en un lote del fármaco y, posteriormente, si el producto es claramente fotoestable o fotolábil, se deben confirmar las características de fotoestabilidad en un único lote seleccionado. Si los resultados del estudio confirmatorio son dudosos, se deberá realizar el análisis de dos lotes adicionales.

Para algunos productos, donde se ha demostrado que el acondicionamiento primario es completamente impenetrable a la luz, tales como tubos o latas de aluminio, el estudio normalmente sólo se realizará en el fármaco expuesto directamente.

El alcance de este análisis dependerá y estará relacionado con las instrucciones de uso y se dejará a discreción del solicitante. Los procedimientos analíticos usados deben ser adecuadamente validados.<sup>6</sup>

### **Presentación de las muestras**

Se tienen que tomar todas las precauciones necesarias para garantizar que se tienen en cuenta las características físicas de las muestras de estudio y se tomarán todas las medidas necesarias, tales como enfriar y/o colocar las muestras en envases cerrados, para garantizar que se reducen al mínimo los efectos de los cambios en los estados físicos, tales como sublimación, evaporación o fusión. Todas estas precauciones deben ir destinadas a proporcionar la mínima interferencia con la irradiación de las muestras de estudio. También se deberán considerar las posibles interacciones entre las muestras y cualquier material utilizado para los envases o para la protección general de la muestra, y dichas interferencias se eliminarán siempre que no sean relevantes para la realización del estudio.<sup>7</sup>

### **Análisis de las muestras**

Al final del período de exposición, las muestras se deben examinar para detectar cualquier cambio en las propiedades físicas y para valoración y análisis de los productos de degradación mediante un método adecuadamente validado para los posibles productos originados en los procesos de degradación fotoquímica.

Cuando se analizan muestras de polvo, la recogida de muestras debe garantizar que en los análisis individuales se utiliza una fracción representativa. En el caso de fármacos en formas farmacéuticas orales sólidas, el análisis se realizará en una mezcla de tamaño apropiado de 20 comprimidos o cápsulas. Consideraciones similares en cuanto a la recogida de muestras, tales como la homogeneización o la solubilización de la muestra completa, se aplican a otros materiales que pueden no ser homogéneos tras la exposición.

Si en el análisis se utilizan controles oscuros, el análisis de la muestra expuesta debería realizarse simultáneamente con el de cualquier muestra protegida usada como control oscuro.<sup>8</sup>

---

<sup>6</sup> Directress, ICH (2017). Validation of analytical procedures: text and methodology. Q2 (R1), 1 (20), 05.

## Valoración de los resultados

Cuando se evalúan los resultados de los estudios confirmatorios para determinar si el cambio debido a la exposición a la luz es aceptable, es importante considerar los resultados obtenidos en otros estudios formales de estabilidad con el fin de garantizar que el fármaco estará dentro de las especificaciones propuestas durante el período de validez.

\*\*\*

.....  
Opción 1: Cualquier fuente de luz destinada a producir una emisión similar a la emisión D65/ID65 estándar, tal como una lámpara fluorescente de luz de día artificial que combine radiación visible y ultravioleta (UV), lámpara de xenón o de haluro metálico. D65 es el estándar internacionalmente reconocido para la luz de día exterior, tal como se define en la norma ISO 10977 (1993). ID65 es el estándar de luz de día indirecta interior equivalente. Para una fuente de luz que emite una radiación significativa por debajo de los 320 nm, se puede adaptar un filtro(s) apropiado para eliminar dicha radiación.<sup>7</sup>

Opción 2: se expondrá la misma muestra a la luz fluorescente blanca fría y a la lámpara que emite en el ultravioleta cercano.

1. Una lámpara fluorescente de luz blanca fría diseñada para producir una radiación similar a la especificada en la norma ISO 10977.
2. Una lámpara que emite en el ultravioleta cercano con una distribución espectral desde 320 nm hasta 400 nm con una emisión máxima de energía entre 350 nm y 370 nm; debe existir un porcentaje significativo de radiación UV en ambas bandas de 320 a 360 nm y de 360 a 400 nm.

## Procedimiento

Para los estudios confirmatorios, las muestras deberán ser expuestas a la luz, proporcionando una iluminación global de no menos 1,2 millones de lux-hora y una energía en el ultravioleta cercano integrada de no menos de 200 vatios horas/metro cuadrado con el fin de poder hacer comparaciones directas entre el principio activo y el fármaco. Las muestras se deben exponer una al lado de la otra mediante un sistema actinómetro químico validado con el fin de garantizar la exposición a la luz especificada o durante el período de tiempo adecuado cuando las condiciones se han controlado usando radiómetros/luxómetros calibrados.<sup>7</sup>

---

<sup>7</sup> Guideline, I. H. T. (1996). Stability testing: photostability testing of new drug substances and products. Q1B, Current Step, 4.



## **CAPÍTULO 2**

### **DESARROLLO FARMACÉUTICO**

#### **Estudios de Compatibilidad**

Debido al contacto íntimo de Principio Activo (API) con uno o más excipientes en una formulación, existe la posibilidad de interacciones físicas y/o químicas entre ellos. Cualquier interacción de este tipo puede tener un impacto negativo en los atributos físicos, de estabilidad o de rendimiento del producto farmacéutico. La elección de los excipientes es de crucial importancia para evitar estos efectos negativos y para facilitar el desarrollo de una formulación robusta y eficaz. Por lo tanto, para una selección racional de excipientes, la detección de compatibilidad entre excipientes y API se reconoce como un aspecto importante del desarrollo de formulaciones. Además, la iniciativa de Buenas Prácticas de Manufactura actuales (cGMP) del siglo XXI de la USFDA y las pautas Q8 de ICH alientan a los fabricantes farmacéuticos a aplicar los principios de Calidad por Diseño (QbD) en su proceso de desarrollo de medicamentos. Estas pautas incluyen expectativas de una comprensión clara de cualquier interacción entre los componentes de la formulación. Además, los avances recientes en varias técnicas analíticas térmicas y no térmicas han llevado a una mayor eficiencia en la detección, control y prevención de las incompatibilidades en las primeras etapas del proceso de desarrollo de fármacos.

#### **Incompatibilidades fármaco-excipiente**

Las incompatibilidades farmacéuticas generalmente se conocen como cambios en las propiedades físicas, químicas y/o terapéuticas de una forma de dosificación como resultado de la interacción del API con los excipientes u otros componentes del producto farmacéutico. Una amplia variedad de factores influye en la naturaleza y el alcance de las interacciones fármaco-excipientes. Las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y los excipientes, las proporciones relativas, la proximidad de estos componentes en las formulaciones y otros factores ambientales y de procesamiento. Además, también se sabe que las impurezas reactivas presentes en los excipientes inician dichas interacciones.

Las interacciones fármaco-excipientes pueden clasificarse en términos generales como interacciones físicas o químicas.

### **Interacciones físicas**

Las interacciones físicas entre el API y los excipientes no implican la formación o ruptura de enlaces químicos en la estructura molecular del fármaco. Sin embargo, estas interacciones pueden dar lugar a cambios en las propiedades organolépticas, formas polimórficas, comportamiento de cristalización o perfiles de liberación y estabilidad del fármaco. Hussain et al. estudió los efectos de varios grados comerciales de un estearato de magnesio de alta pureza en la disolución in vitro de tabletas comprimidas directamente de paracetamol, mostrando que el estearato hidrofóbico finamente dividido causa una disminución en la velocidad de disolución y en la biodisponibilidad del paracetamol. Tantry et al. encontraron que la polivinilpirrolidona (PVP) de alto peso molecular inhibe la transición de la teofilina metaestable a la forma estable durante la granulación húmeda. Las interacciones físicas entre el API y los excipientes a menudo pueden ser beneficiosas y se introducen a propósito en las formulaciones para mejorar propiedades como la solubilidad y la biodisponibilidad, o en otras ocasiones causan el efecto contrario.

### **Interacciones químicas**

Las interacciones químicas entre el API y los excipientes implican cambios en la estructura molecular del API. Estos cambios moleculares pueden provocar la degradación del API o la formación de nuevas moléculas llamadas "degradantes". Las incompatibilidades químicas finalmente dan como resultado una disminución en el contenido de API y la subsiguiente pérdida de la potencia en la forma de dosificación, o incluso pueden causar toxicidades debido a los degradantes. Los modos más comúnmente conocidos de vías de degradación incluyen hidrólisis, oxidación, isomerización, fotólisis y polimerización. Estas vías se pueden subclasificar en una variedad de mecanismos. Por ejemplo, las reacciones de oxidación podrían ocurrir debido a la autooxidación de radicales libres, las reacciones de hidrólisis generalmente se dan entre grupos nucleofílicos/electrofílicos y mecanismos de transferencia de electrones. La mayoría de los mecanismos subyacentes involucrados en estas vías de degradación de fármacos incluyen alteración en el contenido de humedad en una forma de dosificación, cambios en el pH microambiental de la forma de dosificación, catálisis general de ácido/base y/o reacciones directas con el API o las impurezas que pueden iniciar o catalizar la degradación del fármaco.

La "reacción de Maillard" es un ejemplo clásico de incompatibilidad química debida a la interacción entre los fármacos que contienen grupos amino primarios y secundarios y los azúcares reductores (p. ej., lactosa). Las tasas de estas degradaciones químicas también

pueden depender del estado físico del API y los excipientes. API y excipientes en estado líquido muestran mayores tasas de degradación que los de estado sólido debido a la alta movilidad molecular. Wirth et al. informó la pigmentación coloreada de las tabletas de fluoxetina HCl debido a la reacción de Maillard entre la lactosa y el grupo de amina secundaria de la fluoxetina.

Otras interacciones reportadas entre excipientes y principios activos ejemplos son:

El agua no unida o débilmente absorbida mejora la alta movilidad molecular dentro de un sistema. Ahlbeck et al. informaron una tasa comparativamente más alta de degradación hidrolítica de la aspirina en presencia de celulosa microcristalina que de celulosa microfina, esta diferencia se atribuyó a la alta reactividad del agua debido a la humedad débilmente adsorbida en la celulosa microcristalina. Por otro lado, los excipientes como la sílice coloidal y el gel de sílice absorben agua fuertemente y actúan como captadores de agua, lo que da como resultado una menor actividad del agua en las formulaciones.

\* Yu et al. demostraron que la cetirizina reacciona con el sorbitol y el glicerol en la formulación líquida oral para formar monoésteres. Esta formación de éster se atribuyó a la interacción química entre el resto de ácido carboxílico del API y el grupo hidroxilo del excipiente.

\* Excipientes que reducen la energía de activación de la reacción y catalizan la degradación del API. Killion et al. informaron que la tasa de hidrólisis de los ésteres de p nitrofenilo en solución neutra a alcalina aumentó debido a la catálisis nucleófila por varios azúcares como dextrosa, sacarosa y otros alcoholes polihídricos como sorbitol y manitol. Los grupos funcionales ionizables de los excipientes también pueden actuar como modificadores del pH. Esto puede alterar el pH de una formulación y su tasa de degradación. Gu et al. Se informó el aumento en la tasa de degradación de moexipril HCl, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) dipéptido mediante excipientes modificadores del pH.

\*Por otro lado, los modificadores de pH pueden agregarse intencionalmente en ciertas formulaciones para mejorar la velocidad de disolución. Los ácidos cítrico, tartárico y succínico se utilizan comúnmente en las formulaciones de liberación inmediata y controlada de fármacos débilmente básicos para mejorar las tasas de liberación del fármaco.

\*Las impurezas reactivas presentes en los excipientes pueden propagar la degradación del API. Se sabe que el polietilenglicol (PEG), un plastificante común utilizado en los materiales de revestimiento, sufre degradación oxidativa para generar formaldehído y

ácido fórmico a temperaturas y humedades elevadas. Se descubrió que la vareniclina, un fármaco para dejar de fumar, reacciona con éste, el formaldehído y ácido fórmico generados in situ formados degradantes separados.

\*El lubricante de uso común como el estearato de magnesio contiene óxido de magnesio como impureza reactiva. Karmali et al. ha informado de una reacción entre el óxido de magnesio y el ibuprofeno. Esta reacción, que es una reacción clásica de ácido-base, también se ha utilizado para estabilizar moléculas de API. Aunque la descripción anterior de las interacciones físicas y químicas entre el fármaco y el excipiente no es exhaustiva, da una idea de los posibles escenarios de tales interacciones y sus efectos en las formas farmacéuticas finales.

#### Evaluación de compatibilidad/incompatibilidades fármaco-excipiente

Los estudios de compatibilidad fármaco-excipiente se llevan a cabo con la intención de identificar, cuantificar y predecir posibles interacciones (físicas o químicas) junto con el impacto de estas interacciones en la fabricación, calidad y rendimiento del producto farmacéutico final. Estos estudios suelen basarse en el conocimiento previo sobre las propiedades físico-químicas y los mecanismos de degradación de los fármacos y los excipientes. Además de evaluar las interacciones directas entre el API y los excipientes, en estos estudios también se explora la influencia de factores como el agua (humedad) y la temperatura. Se sabe que estos factores aceleran la probabilidad y el alcance de las interacciones fármaco-excipiente ya sea alterando las propiedades fisicoquímicas o la tasa de degradación de los fármacos y/o excipientes. Estos estudios generalmente implican poner el API y el/los excipiente/s en contacto íntimo entre sí, ya sea como mezclas físicas en una proporción predeterminada o como una forma de dosificación preliminar; y someterlos a diversas condiciones de estrés. Los atributos fisicoquímicos y de rendimiento del API y los excipientes se evalúan luego utilizando una o más técnicas analíticas.

#### Técnicas analíticas para la evaluación de interacciones fármaco-excipiente

La evaluación de la compatibilidad fármaco-excipiente abarca una amplia gama de técnicas analíticas térmicas y no térmicas. Estas técnicas son diversas con respecto a sus principios de funcionamiento, tamaño de muestra, duración del análisis, tipo de estrés, es decir, térmico, mecánico, etc. Además, debido a la amplia variación en la naturaleza química y física de los fármacos y los excipientes, y la naturaleza compleja de sus

interacciones, faltan estándares universales en la metodología utilizada en la evaluación de la compatibilidad entre el API y los excipientes.

Sin embargo, en los últimos años, ha habido un aumento significativo en el número de estudios individuales que informan el uso de una o más técnicas para evaluar la compatibilidad del API con los excipientes. Las técnicas comúnmente reportadas incluyen técnicas termoanalíticas como calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), análisis térmico diferencial (DTA), microcalorimetría isotérmica (ITC), microscopía de etapa caliente y técnicas no térmicas como x- difracción de rayos (XRD), espectroscopia infrarroja transformada de Fourier (FTIR), microscopía electrónica de barrido (SEM), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR) y espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido (ssNMR).<sup>8</sup>

#### Protocolo de estudio de compatibilidad

El inicio de un estudio de compatibilidad es la exhaustiva revisión bibliográfica, de los excipientes y de la información disponible del principio activo, el conocimiento de las constantes fisicoquímicas como pKas, solubilidades, polimorfismos etc, así como la identificación de los grupos funcionales reactivos. Existen programas computacionales que contribuyen a la predicción de la reactividad y compatibilidad de los grupos funcionales: CAMEO R, SPARTAN R, EPWIN R y Pharmd 3R. Pueden ayudar a la selección inicial de excipientes y a proponer el diseño de los estudios experimentales.<sup>12</sup>

#### Diseño del estudio

1.-Preparación de mezclas binarias del fármaco con cada uno de los excipientes, se puede agregar un poco de agua para acelerar los efectos, o incluso peróxido de hidrógeno.

Someter las muestras a temperatura elevada y analizar los cambios en las mezclas a intervalos de tiempo. Una técnica muy utilizada es la calorimetría diferencial de barrido o la microcalorimetría isotérmica.

2.- Preparaciones ternarias o más complejas, se someten a cámaras de humedad relativa y efectos del pH en un diseño estadística determinado, para someter los resultados a un ANADEVVA.

3.- En esta etapa, se proponen ya mini-formulaciones y se plantea un diseño PLackett –Burman para realizar el estudio de compatibilidad de los ingredientes, Sometiendolas al efecto de diferentes agentes de stress.

4.- Se afinan los ingredientes y se plantean las formulaciones finales y se someten a los estudios definitivos.<sup>9</sup>

---

<sup>8</sup> Dave, V. S., Haware, R. V., Sangave, N. A., Sayles, M., & Popielarczyk, M. (2015). Drug-Excipient Compatibility Studies in Formulation Development: Current Trends and Techniques. American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Formulation Design and Development (FDD) Section Newsletter, 9.

<sup>9</sup> El Hajj, A. (2021). Development and Characterization of Mucoadhesive Thin Film as an Oral Mucosal Drug Delivery System of Carbinoxamine Maleate (Doctoral dissertation, Lebanese American University).

## **CAPÍTULO 3**

### **REGISTRO SANITARIOS**

#### **Medicamento**

##### *Selección de lotes*

Se deben proporcionar datos de estudios de estabilidad en al menos tres lotes primarios del medicamento. Los lotes primarios deben tener la misma formulación y envasarse en el mismo sistema de contenedor cierre propuesto para la comercialización. El proceso de fabricación utilizado para los lotes primarios debe ser el mismo aplicado a los lotes de producción y debe proporcionar un producto de la misma calidad y con las mismas especificaciones que el destinado a la comercialización.

Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes a escala piloto, y el tercero puede ser más pequeño si se justifica. Siempre que sea posible, los lotes del medicamento deben fabricarse utilizando diferentes lotes del principio activo.

Se deben realizar estudios de estabilidad en cada concentración individual y tamaño de envase del producto farmacéutico, a menos que se apliquen diseños reducidos.<sup>7</sup>

##### *Sistema contenedor cierre*

Las pruebas de estabilidad deben realizarse en la forma de dosificación envasada y en el sistema de cierre propuesto para la comercialización (incluyendo, según corresponda, cualquier embalaje secundario).

##### ***Contiene recomendaciones no vinculantes***

Cualquier estudio disponible realizado en el producto farmacéutico fuera de su envase inmediato o en otros materiales de empaque puede formar una parte útil de las pruebas de estrés de la forma de dosificación o puede considerarse como información de respaldo, respectivamente.

Los estudios de estabilidad deben incluir pruebas de aquellos atributos del producto farmacéutico que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que es probable que influyan en la calidad, la seguridad y/o la eficacia. Las pruebas deben cubrir, según corresponda, los atributos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos, el contenido de conservantes (p. ej., antioxidantes, conservantes antimicrobianos) y las pruebas de funcionalidad (p. ej., para un sistema de administración de dosis). Los

procedimientos analíticos deben estar completamente validados y ser indicativos de estabilidad. Las réplicas requeridas dependen de los resultados de la validación.

\* Corresponde al solicitante decidir si se realizan estudios de estabilidad a largo plazo en  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/60\text{ } \% \text{ HR} \pm 5\text{ } \% \text{ HR}$  o  $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/65\text{ } \% \text{ HR} \pm 5\text{ } \% \text{ HR}$ .

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

En general, un cambio significativo para un medicamento se define como uno o más de los siguientes (según corresponda para la forma de dosificación):<sup>7</sup>

·\* Un cambio del 5 por ciento en el ensayo con respecto a su valor inicial, o incumplimiento de los criterios de aceptación de potencia cuando se usan solo procedimientos biológicos o inmunológicos.

\*Cualquier producto de degradación que exceda su criterio de aceptación

·\* Incumplimiento de los criterios de aceptación de apariencia, atributos físicos y prueba de funcionalidad (p. ej., color, separación de fases, resuspensión, apelmazamiento, dureza, administración de dosis por activación). Sin embargo, se pueden esperar algunos cambios en los atributos físicos (p. ej., ablandamiento de óvulos, derretimiento de cremas) en condiciones aceleradas.

\*Incumplimiento del criterio de aceptación de pH

·\*Incumplimiento de los criterios de aceptación para la disolución de 12 unidades de dosificación

## B. Medicamentos envasados en recipientes impermeables.

Los productos de base acuosa envasados en recipientes semipermeables deben evaluarse para determinar la posible pérdida de agua además de la estabilidad física, química, biológica y microbiológica. Esta evaluación puede llevarse a cabo en condiciones

de baja humedad relativa, como se analiza a continuación. En última instancia, debe demostrarse que los productos farmacéuticos de base acuosa almacenados en recipientes semipermeables pueden soportar entornos de baja humedad relativa. Se pueden desarrollar e informar otros enfoques comparables para productos no acuosos a base de solventes.

Cuando los estudios a largo plazo se llevan a cabo a  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/40\text{ \% HR} \pm 5\text{ \% HR}$  y se produce un cambio significativo, además de la pérdida de agua, durante los 6 meses de prueba en la condición de almacenamiento acelerado, se deben realizar pruebas adicionales en la condición de almacenamiento intermedio. debe realizarse, como se describe en el caso general, para evaluar el efecto de la temperatura a  $30^{\circ}\text{C}$ . Un cambio significativo en la pérdida de agua solo en la condición de almacenamiento acelerado no requiere pruebas en la condición de almacenamiento intermedio. Sin embargo, se deben proporcionar datos para demostrar que el medicamento no tendrá una pérdida significativa de agua a lo largo de la vida útil propuesta si se almacena a  $25^{\circ}\text{C}$  y la temperatura de referencia.

Una pérdida del 5 % en agua de su valor inicial se considera un cambio significativo para un producto envasado en un recipiente semipermeable después de un almacenamiento equivalente a 3 meses a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{NMT } 25\text{ \% de HR}$ . Sin embargo, para envases pequeños (1 ml o menos) o productos de dosis unitaria, una pérdida de agua del 5 % o más después de un almacenamiento equivalente a 3 meses a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{NMT } 25\text{ \% de HR}$  puede ser adecuada, si está justificada.<sup>7</sup>

Un enfoque alternativo para estudiar a la humedad relativa de referencia como se recomienda en la tabla anterior (ya sea para pruebas a largo plazo o aceleradas) es realizar los estudios de estabilidad bajo una humedad relativa más alta y derivar la pérdida de agua a la humedad relativa de referencia a través del cálculo. Esto se puede lograr determinando experimentalmente el coeficiente de permeación para el sistema de cierre del recipiente o, como se muestra en el ejemplo a continuación, usando la relación calculada de las tasas de pérdida de agua entre las dos condiciones de humedad a la misma temperatura.

Ejemplo de un enfoque para determinar la pérdida de agua:

Para un producto en un sistema de cierre de envase, tamaño de envase y llenado dados, un enfoque apropiado para derivar la tasa de pérdida de agua a la humedad relativa de referencia es multiplicar la tasa de pérdida de agua medida a una humedad relativa



alternativa a la misma temperatura por una tasa de pérdida de agua. relación de tasa de pérdida que se muestra en la siguiente tabla. Debe demostrarse una tasa de pérdida de agua lineal a la humedad relativa alternativa durante el período de almacenamiento.

Por ejemplo, a una temperatura determinada (p. ej., 40 °C), la tasa de pérdida de agua calculada durante el almacenamiento a no más de 25 % de HR es la tasa de pérdida de agua medida a 75 % de HR multiplicada por 3,0, la tasa de pérdida de agua correspondiente como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4 .Caso general condiciones para estudios de estabilidad de fármacos.

<b>Humedad relativa</b>	<b>Referencia humedad relativa</b>	<b>Cociente de pérdida de agua a una temperatura</b>
60% RH	25% RH	1.9
60% RH	40% RH	1.5
65% RH	35% RH	1.9
70% RH	25% RH	3.0

También se pueden utilizar relaciones válidas de tasa de pérdida de agua en condiciones de humedad relativa distintas a las que se muestran en la tabla anterior para medicamentos destinados a ser almacenados en un refrigerador tabla 5.

Tabla 5. Fármacos destinados al almacenamiento en refrigeración.

<b>Estudio</b>	<b>Condición de almacenamiento</b>	<b>Periodo de tiempo mínimo cubierto</b>
Largo plazo	5°C ± 3°C	12 meses
Acelerado	25°C ± 2°C/60% RH ± 5%	6 meses

Si el medicamento está envasado en un recipiente semipermeable, se debe proporcionar la información adecuada para evaluar la magnitud de la pérdida de agua.

Si ocurre un cambio significativo entre las pruebas de 3 y 6 meses en la condición de almacenamiento acelerado, la vida útil propuesta debe basarse en los datos en tiempo real disponibles de la condición de almacenamiento a largo plazo.<sup>10</sup>

Medicamentos destinados a ser almacenados en un congelador.

Tabla 6. Sustancias farmacéuticas destinadas al almacenamiento en un congelador.

<b>Estudio</b>	<b>Condición de almacenamiento</b>	<b>Periodo de tiempo mínimo cubierto</b>
Largo plazo	-20°C ± 5°C	12 meses

Para los productos farmacéuticos destinados al almacenamiento en un congelador tabla 6, la vida útil debe basarse en los datos en tiempo real obtenidos en la condición de almacenamiento a largo plazo. En ausencia de una condición de almacenamiento acelerado para medicamentos destinados a ser almacenados en un congelador, la prueba en un solo lote a una temperatura elevada (por ejemplo, 5°C ± 3°C o 25°C ± 2°C) para una adecuada debe llevarse a cabo un período de tiempo para abordar el efecto de excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenamiento propuesta en la etiqueta.

---

<sup>10</sup> EMEA, C. (2003). Guideline on stability testing: stability testing of existing active substance and related finished products. London, UK.

## **CAPÍTULO 5**

### **PRODUCTOS COMERCIALIZADOS**

#### **DISEÑOS REDUCIDOS**

Un diseño de estudio completo es aquel en el que las muestras para cada combinación de todos los factores de diseño se prueban en todos los puntos de tiempo. Un diseño reducido es aquel en el que no se prueban todas las muestras para cada combinación de factores en todos los puntos de tiempo. El bracketing y el matrixing, que son diseños reducidos de uso común, se basan en diferentes principios.<sup>7</sup>

#### **Aplicabilidad de los Diseños Reducidos**

Los diseños reducidos pueden aplicarse al estudio de estabilidad formal de la mayoría de los tipos de medicamentos, aunque se debe proporcionar la justificación adicional para determinados sistemas de administración de fármacos complejos en los que hay un gran número de interacciones potenciales entre fármaco y dispositivo. El tipo y el nivel de la justificación en cada uno de estos casos dependen de los datos de respaldo disponibles.

Dado que los diseños reducidos requieren justificación y respaldo, que puedan sustentar la aplicación de diseños que implican un menor número de muestras y determinaciones. La evaluación de la estabilidad para productos ya comercializados, podría proponerse en diseños reducidos, ya que la información necesaria para la justificación y respaldo se puede proporcionar a partir de los resultados obtenidos en estudios de estabilidad realizados previamente.

#### **DISEÑOS DE ANÁLISIS DE EXTREMOS**

Se puede considerar cambiar de un esquema completo de pruebas o a un diseño reducido si se proporciona una justificación y si se siguen los principios de los diseños reducidos.

#### **Análisis de extremos**

El análisis de extremos es el diseño de un programa de estabilidad en el que sólo las muestras en los extremos de ciertos factores de diseño se someten a prueba en todos los momentos de medición como en un diseño completo. El diseño presupone que la estabilidad de cualquier nivel intermedio está representada por la estabilidad de los extremos que se analizaron.

Por otra parte el diseño de horquillado es aplicable con justificación a estudios con concentraciones múltiples donde las cantidades relativas de sustancia activa y excipientes cambian en una formulación. Justificación significa que los datos de apoyo correspondientes sobre el producto están disponibles, perfiles de estabilidad de diferentes concentraciones de lotes clínicos o de desarrollo. No es aplicable si se utilizan diferentes excipientes en las formulaciones.

El uso de un diseño de análisis de extremos no se consideraría adecuado si no se puede demostrar que las concentraciones o tamaños de contenedores y/o de contenidos seleccionados para las pruebas efectivamente son los extremos.

### **Factores de Diseño**

Los factores de diseño son variables que se evalúan en un análisis de estudio para medir su efecto sobre la estabilidad del producto.

### **Concentración**

El análisis de extremos se puede aplicar a estudios con concentraciones múltiples de formulaciones idénticas o estrechamente relacionadas. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a (1) cápsulas de diferentes concentraciones hechas con diferentes tamaños de tapones de llenado de la misma mezcla en polvo, (2) tabletas de diferentes concentraciones fabricadas mediante compresión de cantidades variables de la misma granulación, y (3) soluciones orales de diferentes concentraciones con formulaciones que sólo difieren en cuanto a los excipientes menores (por ejemplo, colorantes, saborizantes).<sup>2</sup>

### **Tamaños de sistemas de cierre y/o contenidos**

El análisis de extremos se puede aplicar a estudios del mismo envase y sistema de cierre en el que el tamaño del contenedor o el tamaño del contenido varían mientras que el otro permanece constante.<sup>7</sup>

Sin embargo, si se considera un diseño de análisis de extremos en el que tanto el tamaño del contenedor como del contenido varían, no se debe suponer que los contenedores más grandes y más pequeños representan los extremos de todas las configuraciones de acondicionamiento. Se debe tener cuidado al seleccionar los extremos mediante la comparación de las diversas características del envase y sistema de cierre que pudieran afectar la estabilidad del producto. Estas características incluyen el espesor de las paredes del contenedor, la geometría de cierre, relación de área de la superficie/volumen,

relación espacio libre/volumen, índice de permeabilidad del vapor de agua o índice de permeabilidad del oxígeno por unidad de dosificación o volumen de llenado de unidad, según corresponda.

Con una justificación apropiada, el análisis de extremos se puede aplicar a los estudios para el mismo contenedor cuando el sistema de cierre varía. La justificación podría incluir un análisis de los índices de permeabilidad relativa de los envases y sistemas de cierre categorizados.<sup>7</sup>

### **Consideraciones del diseño y riesgos potenciales**

Si después de comenzar los estudios uno de los extremos ya no está previsto para comercializarse, el diseño del estudio se puede mantener para respaldar los productos intermedios que se sometieron a análisis de extremos. Se deberá proporcionar una declaración de compromiso para llevar a cabo estudios de estabilidad en los extremos comercializados después de la aprobación.

Antes de aplicar un diseño de análisis de extremos, se debe evaluar su efecto en el cálculo del periodo de repetición de análisis o de la vida útil. Si se demuestra que la estabilidad de los extremos es diferente, los productos intermedios no deben considerarse como más estables que el extremo menos estable (es decir, la vida útil de los productos intermedios no debe ser superior a la del extremo menos estable).<sup>7</sup>

### **Análisis de matriz**

El análisis de matriz es el diseño de un programa de estabilidad en el que un subconjunto seleccionado del número total de muestras posibles para todas las combinaciones de factores se analiza en un momento específico. En un momento posterior, se analizaría otro subconjunto de muestras para todas las combinaciones de factores. El diseño presupone que la estabilidad de cada subconjunto de muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras en un momento dado. Las diferencias en las muestras para el mismo medicamento deben identificarse; por ejemplo, al abarcar diferentes lotes, diferentes concentraciones, diferentes tamaños del mismo envase y sistema de cierre y, posiblemente en algunos casos, diferentes envases y sistemas de cierre.<sup>7</sup>

### **Factores de diseño**

Los diseños de análisis de matriz se pueden aplicar a las concentraciones con formulaciones idénticas o estrechamente relacionadas.

También se pueden someter a análisis de matriz incluyen lotes que se fabricaron mediante el mismo proceso y equipo y tamaños de contenedores y/o de contenido en el mismo envase y sistema de cierre.

Si se proporciona una justificación apropiada, los diseños de análisis de matriz se pueden aplicar, por ejemplo, a diferentes concentraciones en las que las cantidades relativas de

fármaco y excipientes cambian o en las que se utilizan diferentes excipientes o en diferentes envases y sistemas de cierre.<sup>7</sup>

### **Aplicabilidad y grado de reducción**

A pesar de que la siguiente lista no es exhaustiva, debe considerarse cuando se contempla un diseño de análisis de matriz:

- Conocimiento de la variabilidad de los datos.
- Estabilidad prevista del producto
- Disponibilidad de los datos de respaldo
- Diferencias de estabilidad en el producto en un factor o entre los factores y/o
- El número de combinaciones de factores en el estudio.

En general, un diseño de análisis de matriz es aplicable si los datos de respaldo apoyo indican la estabilidad predecible del producto. El análisis de matriz es apropiado cuando los datos de respaldo únicamente muestran una variabilidad reducida. Sin embargo, cuando los datos de respaldo presentan variabilidad moderada, se debe justificar estadísticamente el diseño de análisis de matriz.<sup>7</sup>

Si los datos de respaldo muestran una gran variabilidad, no debe aplicarse un diseño de análisis de matriz.

Una justificación estadística podría basarse en una evaluación del diseño de análisis de matriz propuesto con respecto a su capacidad de detectar diferencias entre los factores en los índices de degradación o su precisión al calcular la vida útil.

Si un diseño de análisis de matriz se considera aplicable, el grado de reducción que se puede hacer a partir de un diseño completo depende del número de combinaciones de factores a evaluar.<sup>7</sup>

### **Evaluación de los datos**

Los datos de estabilidad de los estudios en un diseño reducido deben tratarse de la misma manera que los datos de los estudios de diseño completo.<sup>7</sup>

## CAPÍTULO 6. ANÁLISIS DE DATOS DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

La normatividad de los estudios de estabilidad indica que dichos estudios deben hacerse en tres lotes del producto. La definición de estabilidad indica que el producto debe conservar las especificaciones de calidad indicadas en todos los aspectos: químicos, físicos y microbiológicos.

El contenido químico mínimo aceptable para la potencia del principio activo es generalmente el 90% del indicado en el marbete, de ahí que el t-90 constituya un dato de gran importancia, sin embargo, se debe considerar también, la naturaleza y el umbral de las impurezas presentes en los productos. Es decir, es posible que el t-90 considere un cierto periodo de tiempo, pero si el producto no cumple en cuanto a la especificación de impurezas, su determinación de fecha de estabilidad puede ser cuestionada.

El análisis estadístico para determinar el periodo útil, con los datos de los tres lotes que son utilizados tiene varias alternativas. El ajuste de las curvas de concentración contra tiempo a 25°C y su extrapolación para determinar el tiempo para llegar al 90 % de su potencia constituye una forma de estimar el dato, mismo que debe ser comprobado en tiempo real. La cinética de ajuste dada la poca degradación observada en esas pruebas suele ser a una cinética de orden cero. Sin embargo, estos ajustes tienen varias alternativas estadísticas de acuerdo con los datos y el comportamiento de los mismos.

El combinar los datos de los tres lotes y considerar una pendiente y un intercepto común para todos los datos, permite un mayor número en los grados de libertad ( $N-2$ ),  $N$  es el número de pares de datos con que se cuente y 2 son los parámetros estimados, si los datos son combinados, se estimara únicamente una pendiente y un intercepto para los tres lotes considerados, de ahí que los grados de libertad sean mayores, para la estimación del intervalo de confianza.

La combinación de los tres lotes para la determinación de la fecha de caducidad es la estimación más poderosa de la misma. Si los lotes deben analizarse independientemente la estimación pierde potencia y dado el carácter conservador que debe tener para la fecha de caducidad se debe asignar, el dato menor estimado de los lotes individuales analizados. La combinación del menor intercepto y la mayor pendiente permite la estimación más conservadora para la fecha de caducidad en caso de hacer un análisis individual de los tres lotes.

En caso de combinar los tres lotes, se construye un intervalo de confianza de un solo lado (inferior) al 90 % de confianza, y se busca el intercepto con el 90% de contenido de principio activo para estimar la fecha de caducidad (fig 1)..

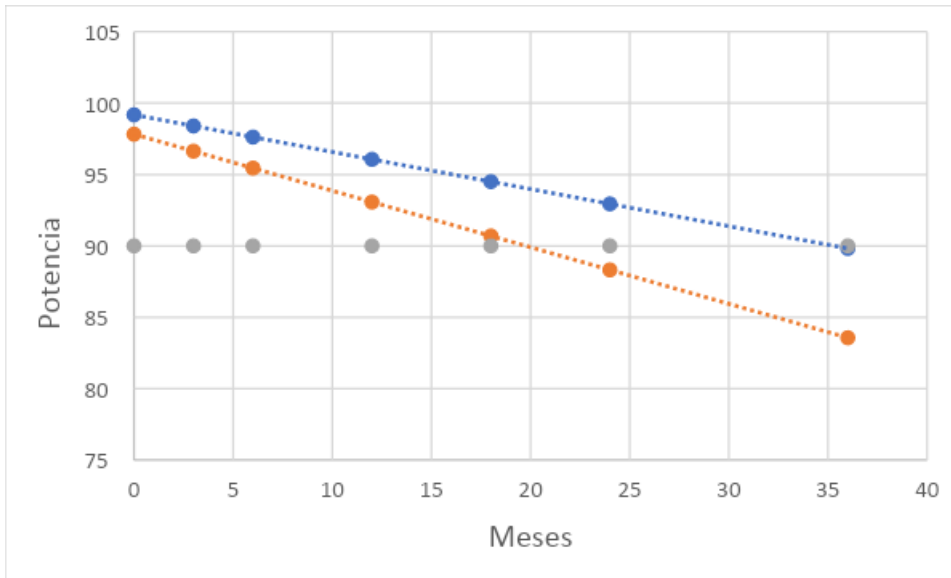


Fig. 1. Determinación de  $t_{90}$ ,

No obstante, la combinación de los lotes resulta ventajoso en la estimación de la fecha de caducidad, esto no siempre es posible, ya que el comportamiento de los lotes puede ser distinto y su intercepto y pendiente ser estadísticamente diferentes entre sí, de tal forma que la combinación sería incorrecta. Esto es particularmente frecuente especialmente en los interceptos, dado que los lotes pueden presentar puntos “cero” desiguales, pero presentar líneas paralelas, se podrían manejar los datos con una pendiente igual y diferente intercepto, o presentar diferencias en ambos parámetros y requerir un análisis independiente. Para determinar si los lotes son combinables o no se hacen algunas pruebas que se describen a continuación.

Consideremos como modelo (1) aquel donde cada línea se debe analizar independientemente, los lotes no se pueden combinar:

$$\text{Potencia (Y)} = \sum a_i + \sum b_i X \quad (\text{modelo 1})$$

Para este modelo, con 6 parámetros (3 interceptos [a] y 3 pendientes [b]), los grados de libertad son N-6 (N pares de datos).

Para saber si se pueden combinar las pendientes es decir pasar al modelo (2)

$$\text{Potencia (Y)} = \sum a_i + b(X) \text{ tiempo} \quad (\text{modelo 2})$$

Para este modelo los grados de libertad son N-4 (N pares de datos y 4 parámetros 3 interceptos [a] y una pendiente [b])

Calcular F

$$F = \frac{[\text{Residual SS}(\text{modelo 2}) - \text{Residual SS}(\text{modelo 1})] / [P' - P]}{[\text{Residual SS}(\text{modelo 1})] / [N - P']}$$



F de tablas gl modelo 2 (N-4)/gl modelo 1 (N-6)

P' Número de parámetros del modelo 1 (N-6)

P Número de parámetros del modelo 2 (N-4)

Si la F calculada muestra significancia, los lotes deberán ser analizados con el modelo 1, es decir de manera independiente, para determinar la vida útil ( $P < 0.25$ ), si la F es estadísticamente no significativa, se selecciona el modelo 2, es decir pendiente combinable y el siguiente paso será investigar si los interceptos son combinables (modelo 3)

Potencia (Y) = a + bX (Modelo 3)

$F = \frac{[\text{Residual SS modelo (3)} - \text{Residual SS modelo(2)}] / [P' - P]}{[\text{residual SS modelo (1)}] / P'}$

F = gl modelo 3 (N-2)/gl modelo 1 (N-6)

Si la F resulta no significativa,  $P < 0.25$  los tres lotes son combinables, si la F resulta significativa la comparación de los modelos, serían combinables la pendientes pero no los interceptos.

Es importante recordar que independientemente cual sea el modelo que resulte estadísticamente apropiado, la estimación del periodo útil es una estimación conservadora, considerando intervalo de un solo lado (inferior) 90 % de confianza, y en los casos de lotes independientes los datos del lote con la estimación menor.

## **CAPÍTULO 6**

### **EJEMPLO DE DESARROLLO**

A novel stability-indicating HPLC-DAD method for determination of favipiravir, a potential antiviral drug for COVID-19 treatment; application to degradation kinetic studies and in-vitro dissolution profiling

Hoda M. Marzouk a,\* , Mamdouh R. Rezk a, Amira S. Gouda b, Ahmed M. Abdel-Megied

Microchemical Journal 172:2022 (106917)

El FAV (Favipiravir) 5-fluoro-2-oxo-1H-pyrazine-3-carboxamide, se ha utilizado para infecciones moderadas causadas por SARS-CoV-2 (COVID-19) y ha sido aprobado en muchos países para tal aplicación terapéutica incluyendo (Japón, Italia, Bangladesh, Turquía,, Egipto, India, Rusia, y USA). Por lo que la estabilidad química de la nueva molécula resulta de gran importancia para garantizar la seguridad y eficacia de ese producto. Así como proporcionar la información pertinente acerca de las mejores condiciones de empaque y almacenamiento. El trabajo que se presenta tuvo por objetivo conocer las rutas de degradación del FAV, sometiendo el principio activo a condiciones de estrés.<sup>11</sup>

Entre los objetivos iniciales del trabajo estaba el desarrollo y la validación de un método analítico indicativo de estabilidad, requisito indispensable para la realización de los estudios de estabilidad. El método fue un método mediante HPLC utilizando un detector de arreglo de diodos para la determinación del FAV. Pero la identificación de los productos de degradación se realizó mediante el acoplamiento de un detector de masas al Sistema cromatográfico.

Las condiciones de estrés probadas para determinar susceptibilidad a hidrólisis, oxidación y fotólisis fueron, de acuerdo a las guías de la ICH. Hidrólisis ácida/básica 50 mg de FAV en soluciones de diferente concentración de HCl/NaOH: 0.1, 0.5 y 1 N, manteniendo durante 24 horas protegidas de la luz. Al final del periodo, las muestras son neutralizadas y analizadas.

Estrés oxidativo 50 mg de FAV incubado con soluciones de 3, 10 y 30% de peróxido de hidrógeno en soluciones acuosas protegidos de la luz y a temperatura ambiente 24 horas, después del período las muestras son retiradas, evaporadas a sequedad y analizadas.

La fotosensibilidad fue evaluada por exposición directa de una solución de FAV de 500 microgramos/ml a luz solar durante 6 horas.

El estrés térmico se realizó sometiendo el FAV en estado sólido a 105°C por 6 horas (calor seco), tomando muestras a intervalos de tiempo para determinar el proceso de degradación.

El FAV muestra susceptibilidad a hidrólisis ácida y básica. También es sensible a la oxidación. Estable a la luz. En el estrés térmico tampoco mostró productos de degradación en el cromatograma.

---

<sup>11</sup> Pharmaceutica Statistics. Practical and clinical applications, Third edition . Ed. Marcel Dekker, Inc. New York 1997-:pp315-318

Las pruebas de estabilidad de los medicamentos son de gran importancia, en este estudio se presentan los estudios de las primeras etapas, cuando se presenta una nueva alternativa terapéutica y es necesario conocer acerca de los cambios que puede sufrir y los agentes a que es sensible. La forma en que se aborda este tipo de estudios y la información que es posible obtener de gran valor, así como la identificación de los compuestos que la degradación de lugar. Siempre contribuye al acervo de información que permite mejorar la seguridad y la calidad de los medicamentos.

## CONCLUSIONES

- 1) En el diseño de los medicamentos, la estabilidad constituye uno de los elementos fundamentales que acompañan el proceso desde su inicio hasta la conclusión del producto.
- 2) En los estudios de estabilidad, es fundamental definir en primer lugar, la etapa del proceso y sus objetivos antes de diseñar los protocolos. Como se ha visto a lo largo de este trabajo, la forma de realizar los estudios de estabilidad está directamente relacionada a la etapa del estudio y los objetivos que se busquen lograr.
- 3) El cumplimiento disciplinado con los protocolos de los estudios garantiza la confiabilidad en los resultados que de ellos se obtengan. Es por demás mencionar que el estricto control de temperatura y condiciones señaladas en los protocolos, nos permitirán deducir con mayor certeza los importantes datos acerca de la estabilidad de materias primas y productos con los que se requiere contar.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. 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.
2. Ekta Tembhare<sup>1</sup>, Krishna Radheshyam Gupta<sup>1\*</sup> and Milind Janrao Umekar<sup>1</sup>. An Approach to Drug Stability Studies and Shelf-life Determination. Archives of Current Research International 19(1): 1-20, 2019; Article no.ACRI.52101 ISSN: 2454-7077
3. Directress, ICH (2017). Validation of analytical procedures: text and methodology. Q2 (R1), 1 (20), 05.
4. Guideline, I. H. T. (2003). Stability testing of new drug substances and products. Q1A (R2), *current step*, 4(1-24).
- 5.-Guideline, I. H. T. (1996). Stability testing: photostability testing of new drug substances and products. Q1B, Current Step, 4.
6. EMEA, C. (2003). Guideline on stability testing: stability testing of existing active substance and related finished products. London, UK.

7. de la Federación, D. O. (2006). Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos (Modifica a la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos, publicada el 3 de Agosto de 1996).

8. Dave, V. S., Haware, R. V., Sangave, N. A., Sayles, M., & Popielarczyk, M. (2015). Drug-Excipient Compatibility Studies in Formulation Development: Current Trends and Techniques. American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Formulation Design and Development (FDD) Section Newsletter, 9

9. El Hajj, A. (2021). Development and Characterization of Mucoadhesive Thin Film as an Oral Mucosal Drug Delivery System of Carbinoxamine Maleate (Doctoral dissertation, Lebanese American University).

10. Marzouk, H. M., Rezk, M. R., Gouda, A. S., & Abdel-Megied, A. M. (2022). A novel stability-indicating HPLC-DAD method for determination of favipiravir, a potential antiviral drug for COVID-19 treatment; application to degradation kinetic studies and in-vitro dissolution profiling. *Microchemical Journal*, 172, 106917.

11. EMEA, C. (2003). Guideline on stability testing: stability testing of existing active substance and related finished products. London, UK.

12.- Pharmaceutica Statistics. Practical and clinical applications, Third edition . Ed. Marcel Dekker, Inc. New York 1997-:pp315-318

## OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS

Los objetivos del trabajo se lograron, ya que se elaboró un material didáctico organizado en el cual se explica los diferentes tipos de estudios de estabilidad contemplados, necesarios para la elaboración y obtención de formas farmacéuticas.

Por otra parte, fue posible conocer la información que viene en las guías oficiales sobre cada una de los procedimientos solicitados, así como las recomendaciones, métodos y procedimientos que se proponen para los diferentes estudios de estabilidad mencionados.

VoBo de Contenidos Académicos



---

M. en C. Marcela Hurtado y de la Peña



---

Dra. Georgina Alarcón Ángeles

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**  
**LICENCIATURA QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**  
**SERVICIO SOCIAL**

REVISIÓN DE PROCEDIMIENTOS PARA LOS DIFERENTES TIPOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD (MATERIAL DIDÁCTICO).

**PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE:**  
EVALUACIÓN DE LOS PRODUCTOS RELACIONADOS CON LA SALUD.

**ALUMNA:** GRISELDA MONICA HERNANDEZ CHAVEZ  
**MATRICULA:** 2162032486

**ASESOR INTERNO:** MARCELA HURTADO Y DE LA PEÑA  
**NUMERO ECONOMICO:** 15677

**ASESOR EXTERNO:** GEORGINA ALARCÓN ÁNGELES  
**NÚMERO ECONÓMICO:** 34432

**LUGAR DE REALIZACIÓN:** UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-  
UNIDAD XOCHIMILCO

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

La estabilidad del medicamento es un atributo de fundamental importancia que asegura seguridad y eficacia para los medicamentos, ya que los productos o sus elementos precursores son sensibles a cambios en el tiempo. Se trata de asegurar, de manera confiable, que los medicamentos lleguen a los pacientes, con las características y especificaciones que la normatividad considera aceptable; en cuanto a su identidad química, color, consistencia, potencia, nivel de impurezas y sus características farmacotécnicas.

Los objetivos de los programas y las técnicas para estudiar la estabilidad, son predecir la vida útil de productos farmacéuticos, en condiciones normales de almacenamiento; y que cuando el producto salga a la venta, este cumpla con todas sus características físicas, químicas y microbiológicas durante el tiempo indicado como período útil.

Para lo cual, existen diversos tipos de estudios de estabilidad; tales como los estudios de estabilidad a corto plazo, los cuales han sido diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objetivo determinar los procesos de degradación y predecir la vida útil del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento.

En este trabajo se analizaron las diferentes etapas de investigación de la estabilidad en todo el proceso del desarrollo de los medicamentos, de acuerdo con las guías internacionales para la realización de estas pruebas.

### **OBJETIVO GENERAL**

Elaborar un material didáctico organizado y claro que explique los diferentes tipos de estudios de estabilidad contemplados en las guías internacionales como necesarios para la elaboración y obtención de formas farmacéuticas.

### **OBJETIVO ESPECÍFICO**

- 1) Conocer la información que en las Guías internacionales (ICH, EMA, FDA) establecen acerca de los diferentes tipos de estudios de estabilidad.

- 2) Contar con un detallado análisis de las recomendaciones, métodos y procedimientos que se proponen para los diferentes estudios de estabilidad mencionados
- 3) Tener la información adecuadamente clasificada y presentada.
- 4) Localizar y anexar ejemplos de investigaciones modelos de algunos de los tipos de estudios de estabilidad que sirvan como ejemplo al material elaborado.

## **METODOLOGÍA**

Recolección de información de manera bibliográfica de cada una de las instituciones que mencionan la estabilidad de los medicamentos.

## **RESULTADOS**

Se presentó en el trabajo la información obtenida y organizada en capítulos, ordenados de acuerdo al desarrollo de una formulación farmacéutica.

## **CONCLUSIONES**

- 1) En el diseño de los medicamentos, la estabilidad constituye uno de los elementos fundamentales que acompañan el proceso desde su inicio hasta la conclusión del producto.
- 2) En los estudios de estabilidad, es básico definir en primer lugar, la etapa del proceso y sus objetivos antes de diseñar los protocolos. Como se ha visto a lo largo de este trabajo, la forma de realizar los estudios de estabilidad está directamente relacionada a la etapa del estudio y los objetivos que se busquen lograr.
- 3) El cumplimiento disciplinado con los protocolos de los estudios garantiza la confiabilidad en los resultados que de ellos se obtengan. Es por demás mencionar que el estricto control de temperatura y condiciones señaladas en los protocolos, nos permitirán deducir con mayor certeza los importantes datos acerca de la estabilidad de materias primas y productos con los que se requiere contar.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. 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.

2. Archives of Current Research International 19(1): 1-20, 2019; Article no.ACRI.52101 ISSN: 2454-7077 An Approach to Drug Stability Studies and Shelf-life Determination Ekta Tembhare<sup>1</sup>, Krishna Radheshyam Gupta<sup>1\*</sup> and Milind Janrao Umekar<sup>1</sup>



3. Directress, ICH (2017). Validation of analytical procedures: text and methodology. Q2 (R1), 1 (20), 05.
4. *Archives of Current Research International* 19(1): 1-20, 2019; Article no.ACRI.52101 ISSN: 2454-7077 An Approach to Drug Stability Studies and Shelf-life Determination Ekta Tembhare<sup>1</sup>, Krishna Radheshyam Gupta<sup>1\*</sup> and Milind Janrao Umekar<sup>1</sup>
5. Guideline, I. H. T. (2003). Stability testing of new drug substances and products. Q1A (R2), *current step*, 4(1-24).
6. Guideline, I. H. T. (1996). Stability testing: photostability testing of new drug substances and products. Q1B, *Current Step*, 4.
7. EMEA, C. (2003). Guideline on stability testing: stability testing of existing active substance and related finished products. London, UK.
8. Dave, V. S., Haware, R. V., Sangave, N. A., Sayles, M., & Popielarczyk, M. (2015). Drug-Excipient Compatibility Studies in Formulation Development: Current Trends and Techniques. American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Formulation Design and Development (FDD) Section Newsletter, 9
9. El Hajj, A. (2021). Development and Characterization of Mucoadhesive Thin Film as an Oral Mucosal Drug Delivery System of Carbinoxamine Maleate (Doctoral dissertation, Lebanese American University).
10. Marzouk, H. M., Rezk, M. R., Gouda, A. S., & Abdel-Megied, A. M. (2022). A novel stability-indicating HPLC-DAD method for determination of favipiravir, a potential antiviral drug for COVID-19 treatment; application to degradation kinetic studies and in-vitro dissolution profiling. *Microchemical Journal*, 172, 106917.