

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Ángela Aguilar de Leyva



DEFINICIONES

ESTABILIDAD: es la capacidad que tiene un medicamento o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad existentes.

FECHA DE CADUCIDAD: periodo de tiempo durante el cual el medicamento mantiene un mínimo del 90% de p.a. sin que se aprecien modificaciones físicas ni desarrollo microbiano.

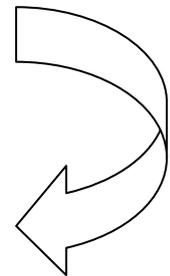


Diseñar, Fabricar y Elaborar

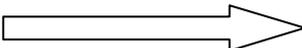
Asegurar una buena
conservación a lo largo
del tiempo

TIPOS DE INESTABILIDAD

- **QUÍMICA:** degradación del p.a.
 - Pérdida de eficacia terapéutica
 - Productos de degradación tóxicos → riesgos para el paciente
- **FÍSICA:** alteración de propiedades mecánicas y aspecto de las formas de dosificación
- **BIOFARMACÉUTICA:** cambios en la biodisponibilidad
- **BIOLÓGICA:** desarrollo microbiano



CAUSAS DE ALTERACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

- 1. Incompatibilidad entre componentes de la formulación  preformulación
- 2. Condiciones ambientales
 - Desarrollo microbiano
 - Humedad
 - Temperatura
 - Oxígeno
 - Luz

CAUSAS DE ALTERACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

- 1. INCOMPATIBILIDADES
 - Sustancia ácida con sustancia alcalina
 - Sustancia catiónica con sustancia aniónica
 - Sustancias oxidantes con sustancias de carácter reductor
 - Precipitación
 - Formación de complejos

CAUSAS DE ALTERACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

● 2. CONDICIONES AMBIENTALES

○ DESARROLLO MICROBIANO (parabenos)

- Grupo I: exentos de microorganismos
 - Colirios y prep. oftálmicos
 - Inyectables
 - Heridas y quemaduras
 - Desinfectantes quirúrgicos
- Grupo II: $<100\mu\text{org/g}$, sin enterobacterias, Pseudomonas y S. Aureus
 - Prep. Dermatológicos
 - Prep. Óticos
 - Prep. Nasales
 - Prep. vaginales
- Grupo III: cierta contaminación controlada
 - Sólidos orales: $<10000\mu\text{org/g}$; <100 hongos; ninguna salmonela ni E. Coli
 - Líquidos orales: $<10000\mu\text{org/g}$; <100 hongos, ninguna salmonella ni E. Coli, ni Pseudomonas ni Estafilococos.

CAUSAS DE ALTERACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

- **CONDICIONES AMBIENTALES**

- **HUMEDAD**

- **Puede provenir:**

- Proceso de fabricación
- Materias primas
- Medio ambiente

- **Provoca:**

- Alteración de formas sólidas
 - Acción hidrolizante
 - Oxidación
 - Crecimiento microbiano

- **Controlar:**

- Humedad ambiente
- Envase

CAUSAS DE ALTERACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

● **CONDICIONES AMBIENTALES**

○ **TEMPERATURA**

- **Acelera los procesos degradativos**
- **Afecta a las características físico-químicas del medicamento:**
 - Fusión de supositorios
 - Evaporación de preparados líquidos
 - Sedimentación de fármacos

CAUSAS DE ALTERACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

● **CONDICIONES AMBIENTALES**

○ **OXÍGENO**

● Reacciones de oxidación \longrightarrow Radicales libres

- Catalizadas por:

- Luz
- Metales pesados
- calor

● Oxígeno disuelto (+ activo)

- Humedad residual en sólidos
- Oxígeno disuelto en formas líquidas

● Evitar

- Desplazando oxígeno disuelto
- Uso de antioxidantes
- Uso de secuestrantes de metales pesados

CAUSAS DE ALTERACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

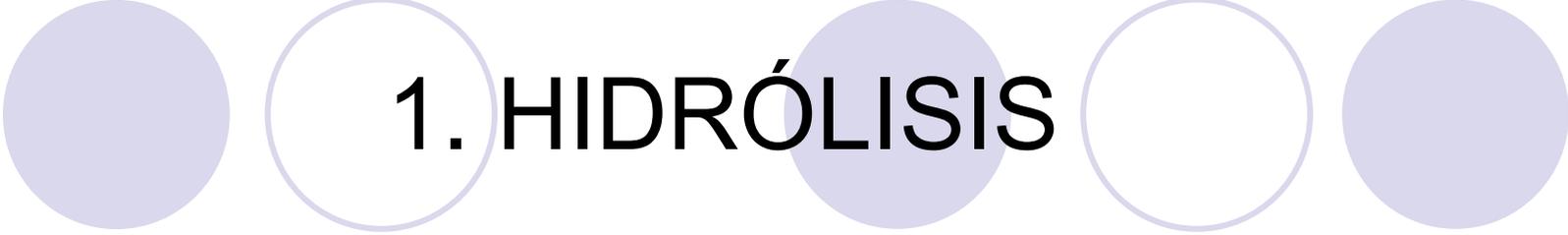
● **CONDICIONES AMBIENTALES**

○ **LUZ**

- Reacciones de fotólisis $\lambda = 200 - 400$
- Cataliza otras reacciones (Ej. Oxidación)
- Evitar
 - Almacenar al abrigo de la luz
 - Envases opacos: vidrio coloreado (topacio o ámbar)

MECANISMOS DE DEGRADACIÓN DE FÁRMACOS

1. Hidrólisis
2. Oxidación
3. Descomposición fotoquímica
4. Polimerización
5. Descarboxilación
6. Reacción de Maillard
7. Racemización
8. Descomposición enzimática

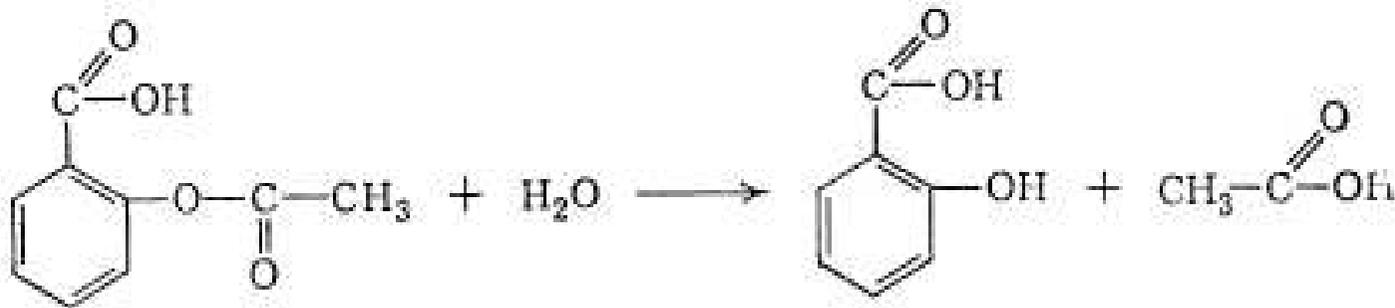


1. HIDRÓLISIS

- Principios activos susceptibles de sufrirla:
 - Grupos éster: (Atropina, AAS, benzocaína)
 - Grupos amidas: (Barbitúricos)
 - Grupos lactamas: (Ácido L-ascórbico)
- Catalizada por:
 - H^+ (catálisis ácida)
 - OH^- (catálisis básica)
 - Otras especies ácidas y básicas

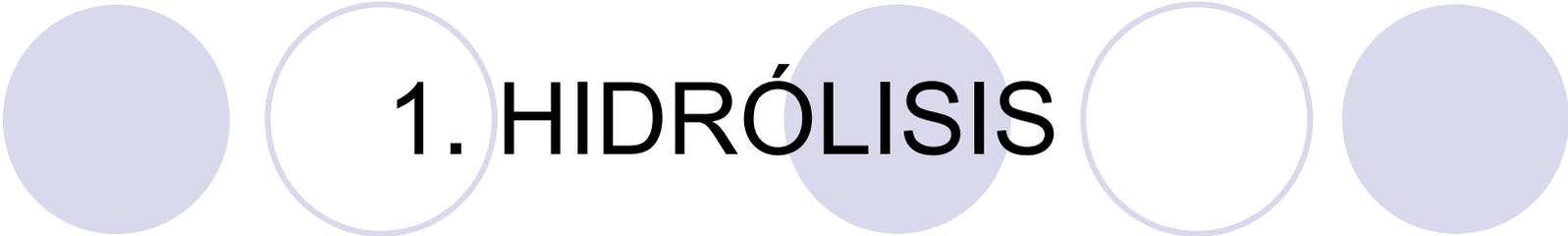
1. HIDRÓLISIS

- Ejemplo: Hidrólisis del ácido acetilsalicílico en disolución



Ácido acetilsalicílico

Ácido salicílico



1. HIDRÓLISIS

TÉCNICAS PARA EVITARLA

- **Control de pH:**

Utilizar el pH óptimo de estabilidad.

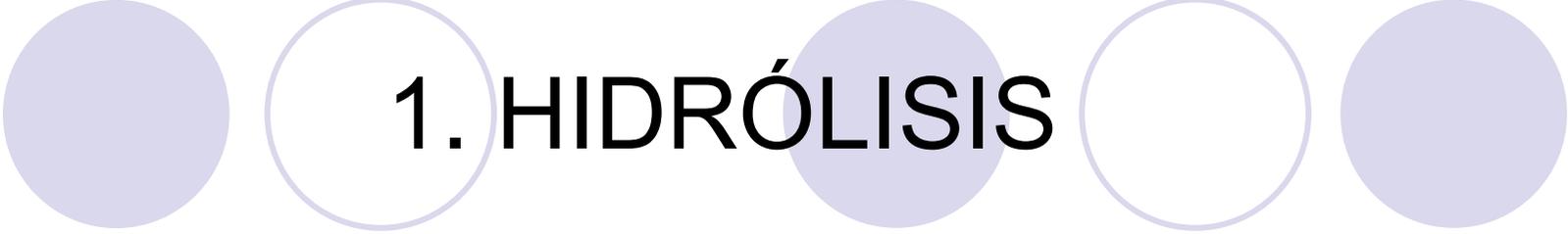
Limitaciones: solubilidad, actividad terapéutica del p.a. y compatibilidad fisiológica

- **Uso de disolventes:**

Disminuye la velocidad por incremento de la polaridad del medio. Ej : EtOH, Glicerina, Sorbitol, etc.

- **Formación de complejos:**

Disminuye la velocidad por impedimento estérico o por incremento de polaridad



1. HIDRÓLISIS

TÉCNICAS PARA EVITARLA

- **Inclusión del p.a. en micelas**
- **Modificación de la estructura del p.a.:**
Adicionando determinados grupos a la estructura: efecto estérico o polar. (Asegurar que las propiedades farmacológicas permanecen constantes)



2. OXIDACIÓN

Oxidación: proceso de pérdida de electrones por parte de la molécula. En la mayoría de los casos esta pérdida se produce con la participación del oxígeno

P.a. susceptibles de sufrirla:

- La mayoría de los fcos. se emplean en su forma reducida por lo que son susceptibles de sufrirla
- Esteroides
- Antibióticos

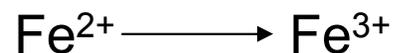


2. OXIDACIÓN

TIPOS

- AUTO-OXIDACIÓN (irreversible)
 - Catalizada por:
 - luz, calor y metales pesados
 - Ejemplos de sustancias autooxidables: apomorfina, ácido ascorbico, clorpromazina, vit A, D, E, **aceites y grasas insaturadas...**

- OXIDACIÓN (reversible)





2. OXIDACIÓN

TÉCNICAS PARA INHIBIRLA

- **1. PROTECCIÓN DE LA LUZ:**
Envases opacos
- **2. ELIMINACIÓN DEL OXÍGENO:**
Inyectables: Desplazar el O por N
Sólidos: hermeticidad
- **3. EVITAR CONTACTO CON METALES PESADOS**
- **4. EVITAR TEMPERATURAS ELEVADAS**



2. OXIDACIÓN

- **5. ADICIÓN DE ANTIOXIDANTES:**

Reductores: tiourea, ácido ascórbico

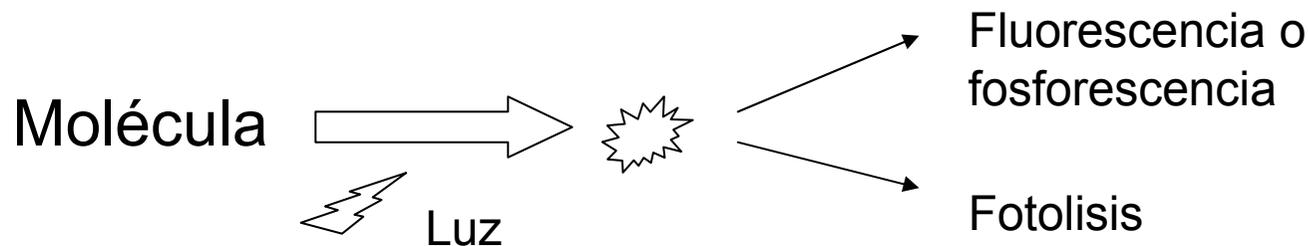
Bloqueantes: tocoferoles, ésteres del ácido ascórbico

Sinérgicos: ácido ascórbico, ácido cítrico

Quelantes: sales EDTA

3. DESCOMPOSICIÓN FOTOQUÍMICA

- P.a. susceptibles de sufrirla:
Hidrocortisona, prednisolona, ácido ascórbico, ácido fólico...



- A menor λ mayor es la energía asociada
TÉCNICAS PARA INHIBIRLA
- Proteger de la luz con envases opacos
- Almacenar en oscuridad
- Proteger el p.a. mediante microencapsulación o complejos de inclusión molecular



5. DESCARBOXILACIÓN

Molécula inestable \longrightarrow Anhídrido carbónico
En presencia de grupos atractores de electrones (Cl, vinilo...)

Favorecida por: pH extremo y Temperatura elevada.

6. REACCIÓN DE MAILLARD

AA + Azúcares reductores \longrightarrow Color pardo

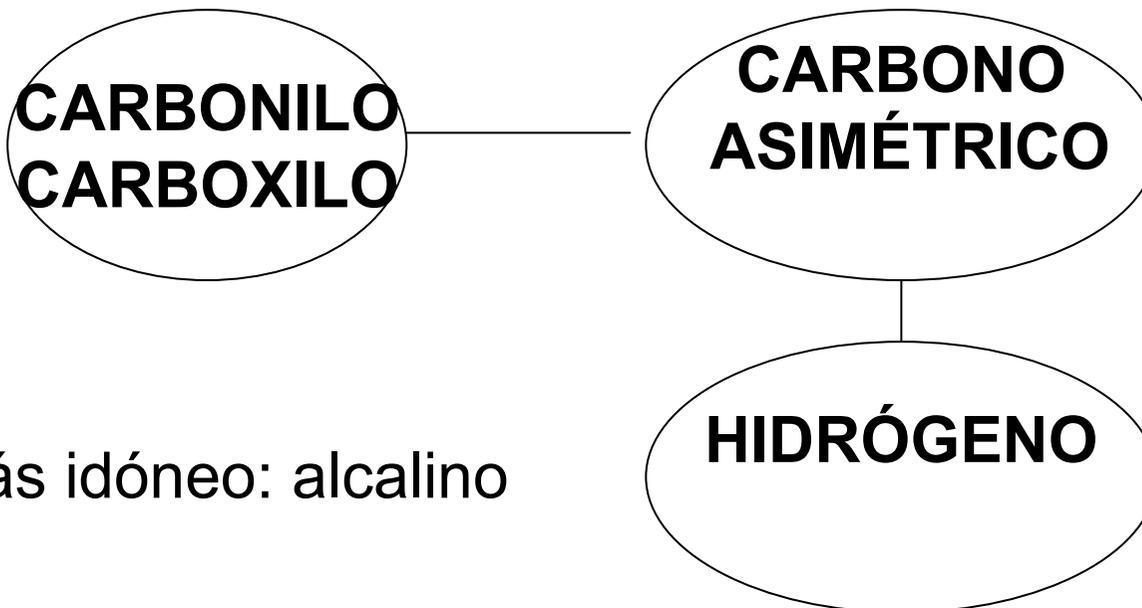
(Melanoidinas)

7. RACEMIZACIÓN

- Transformación de un compuesto en su enantiómero:
- Diferente grado de actividad terapéutica

Ketoprofeno → Dexketoprofeno

Ibuprofeno → Dexibuprofeno



- Medio más idóneo: alcalino

8. DESCOMPOSICIÓN ENZIMÁTICA

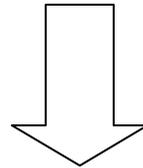
Degradación producida por enzimas presentes en el producto o aportados por bacterias.

INESTABILIDAD QUÍMICA DE MEDICAMENTOS EN DISOLUCIÓN

1. Aspectos cinéticos
2. Factores que afectan a la estabilidad de fármacos en disolución

1. ASPECTOS CINÉTICOS

Describir con una ecuación, la velocidad de degradación de un medicamento



Determina el periodo de validez del p.a.

Orden total de una reacción = Suma de los exponentes a que están elevadas las concentraciones

Así: $aA + bB + \dots \rightarrow \text{Productos}$

Según la Ley de acción de Masas

$$\text{Velocidad} = K[A]^a [B]^b$$

Orden cero

Primer orden

segundo orden

1. ASPECTOS CINÉTICOS

1. Reacciones de orden cero

$$dC / dt = - k_0$$

Integrando:

$$\int_{C_0}^{C_t} dC = - k_0 \int_{C_0}^{C_t} dt$$

$$C_t - C_0 = - k_0 t$$

$$\boxed{C_t = C_0 - k_0 t}$$

Proceso independiente de la concentración

1. ASPECTOS CINÉTICOS

2. Reacciones de primer orden

$$dC / dt = - k_1 C$$

Integrando:

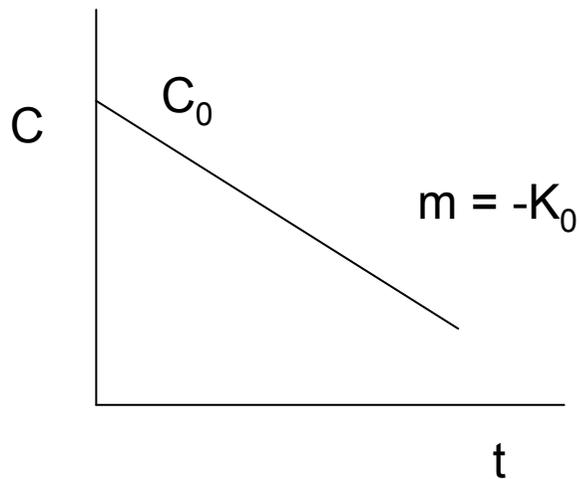
$$\int_{C_0}^{C_t} dC / C = - k_1 \int_0^t dt$$

$$\ln C_t - \ln C_0 = - k_1 t$$

$$\boxed{\ln C_t = \ln C_0 - k_1 t}$$

Proceso dependiente de la concentración

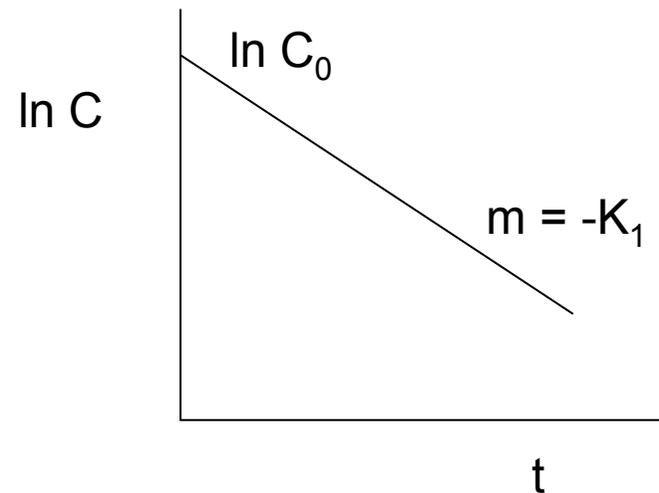
1. ASPECTOS CINÉTICOS



Unidades de K ($C \cdot t^{-1}$)

$$C_t = C_0 - k_0 t$$

Reacciones de orden cero



Unidades de K (t^{-1})

$$\ln C_t = \ln C_0 - k_1 t$$

Reacciones de orden uno

1. ASPECTOS CINÉTICOS

3. Reacciones de segundo orden (bimoleculares)



$$dC_A/dt = -k_2C^2$$

$$\int_{c_0}^c \frac{dc}{c^2} = -k \int_0^t dt$$

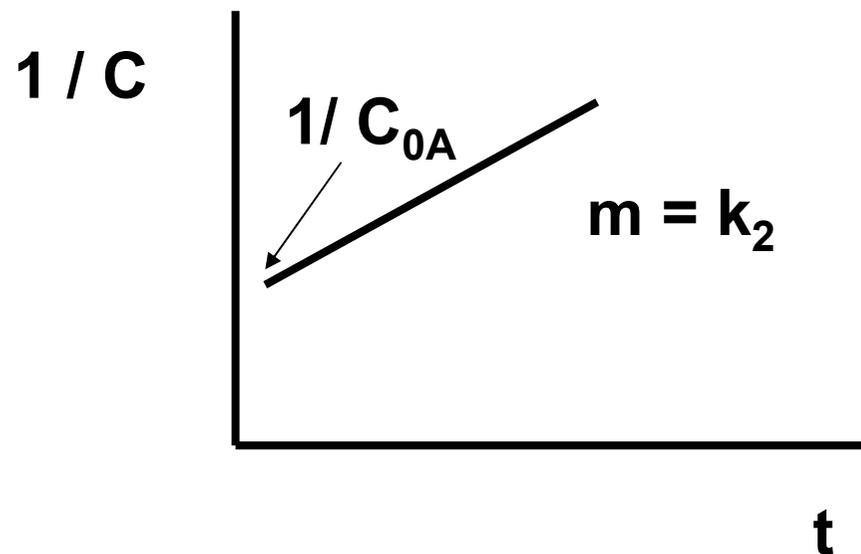
$$\frac{1}{c} = \frac{1}{c_0} + kt$$

1. ASPECTOS CINÉTICOS

3. Reacciones de segundo orden (bimoleculares)

$$\frac{1}{c} = \frac{1}{c_0} + kt$$

Representando:



Unidades k (C⁻¹ * t⁻¹)

1. ASPECTOS CINÉTICOS

- Semivida de degradación: tiempo requerido para que la concentración de p.a. en el medicamento se reduzca a la mitad de su valor original. $C = C_0/2$ ($t_{1/2}$)
- Periodo de validez: tiempo necesario para que se degrade el 10% del p.a. contenido en una forma de dosificación ($t_{10\%}$)

1. ASPECTOS CINÉTICOS

- En un proceso de primer orden:

$$\ln(0.9C_0) = \ln C_0 - K_1 t_{10\%}$$

$$K_1 t_{10\%} = \ln C_0 - \ln(0.9C_0)$$

$$\ln(C_0/0.9C_0) = \ln 1.11$$

$$t_{10\%} = \ln 1.11 / K_1 = \mathbf{0.105 / K_1}$$

- Para orden cero:

$$0.9 C_0 = C_0 - K_0 t_{10\%}$$

$$K_0 t_{10\%} = 0.1 C_0$$

$$t_{10\%} = \mathbf{0.1 C_0 / K_0}$$

1. ASPECTOS CINÉTICOS

ORDEN DE REACCIÓN	FORMA INTEGRADA DE ECUACIÓN	VIDA MEDIA (SEMIVIDA DE DEGRADACIÓN)	PERÍODO DE VALIDEZ
CERO	$C = C_0 - K_0 t$	$t_{1/2} = C_0 / 2k_0$	$t_{10\%} = 0.1 C_0 / k_0$
PRIMER	$C = C_0 e^{-Kt}$ $\ln C_0 = \ln C_t - k_1 t$	$t_{1/2} = 0.693/k_1$	$t_{10\%} = 0.105/ k_1$
SEGUNDO (a=b)	$1/C = 1/C_{0A} + K_2 t$	$t_{1/2} = 1 / C_0 k_2$	$t_{10\%} = 0.111/ C_0 k_2$

1. ASPECTOS CINÉTICOS

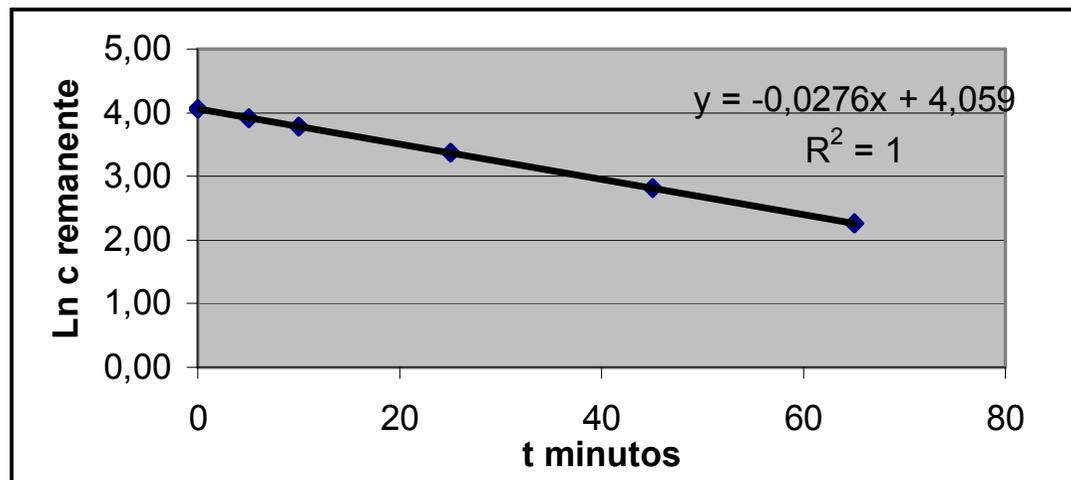
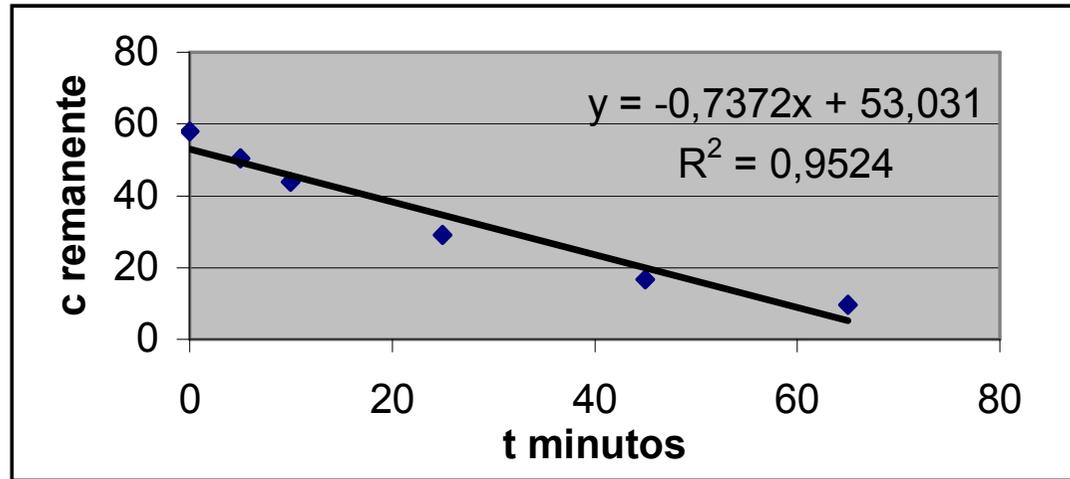
¿Como determino el orden de una reacción?

Método de sustitución

Ejemplo: indica el orden de la reacción de descomposición del peróxido de hidrógeno catalizada con IK 0.02 molar. Datos experimentales:

t minutos	C remanente
0	57,9
5	50,4
10	43,9
25	29,1
45	16,7
65	9,6

t minutos	C remanente	Ln C remanente
0	57,9	4,06
5	50,4	3,92
10	43,9	3,78
25	29,1	3,37
45	16,7	2,82
65	9,6	2,26



**Primer
orden**

2. FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE FÁRMACOS EN DISOLUCIÓN

● Temperatura

- Las constantes de velocidad de reacción dependen de la temperatura y, normalmente, aumentan con ella.
- El efecto de la temperatura en la constante de velocidad, K , viene indicada por la ecuación de Arrhenius:

$$K = A e^{-E_a/RT}$$

A = factor de frecuencia (cte)

E_a = energía de activación

R = cte de los gases ($2 \text{ cal } ^\circ\text{K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$)

T = temperatura en grados Kelvin

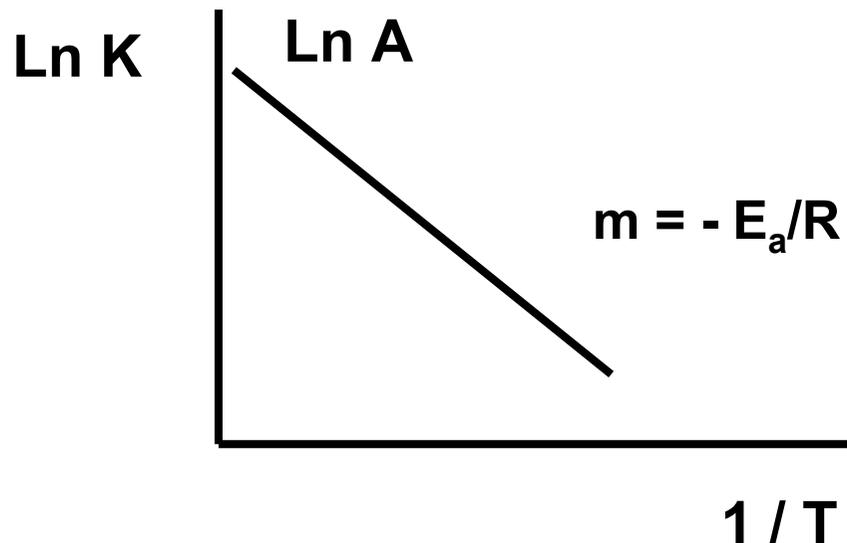
2.FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE FÁRMACOS EN DISOLUCIÓN

- Temperatura

- Regla práctica: cerca de T ambiente el valor de K se duplica o triplica por cada 10 ° C que aumente la temperatura.

- Tomando logaritmos:

$$\ln K = \ln A - E_a/RT$$



2.FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE FÁRMACOS EN DISOLUCIÓN

- Temperatura
 - Utilidad ecuación de Arrhenius:

Para predecir la estabilidad de un producto a temperaturas ordinarias a partir de datos obtenidos a altas temperaturas (es la base de los estudios acelerados de estabilidad)

2.FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE FÁRMACOS EN DISOLUCIÓN

¿Cómo aplicar la ecuación de Arrhenius?

- 1º Determinar el contenido en p.a. a tres temperaturas y a intervalos de tiempo apropiados

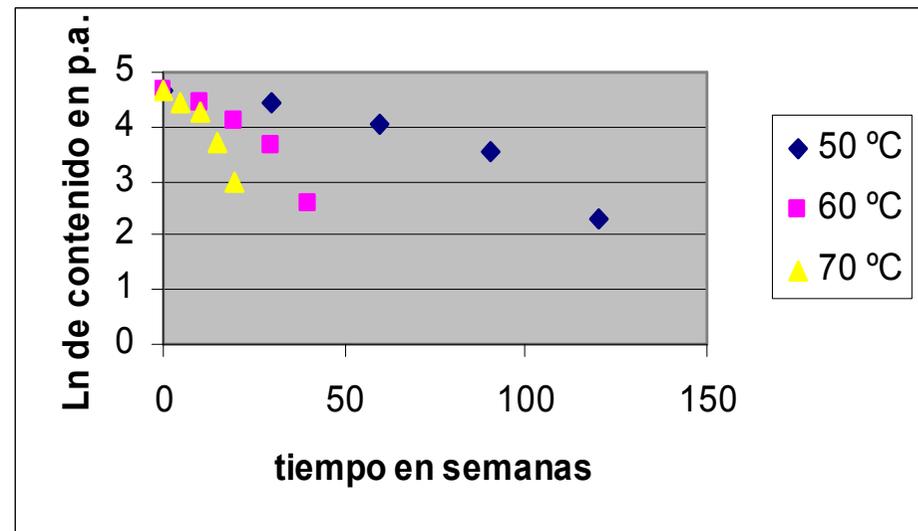
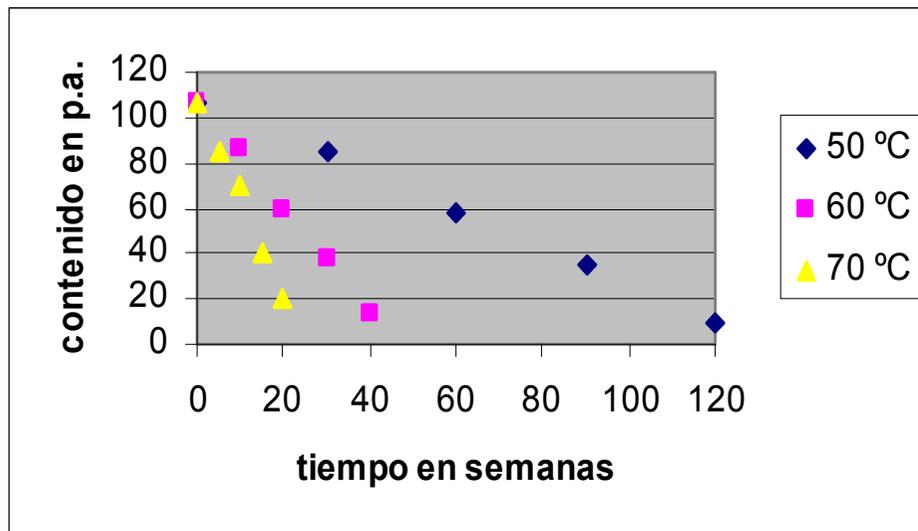
Ejemplo: degradación de un p.a. en solución

							Tiempo (semanas)			
T (K)	0	5	10	15	20	30	40	60	90	120
323	107					85		58	35	10
333	107		86		60	38	13			
343	107	85	70	40	20					

2. FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE FÁRMACOS EN DISOLUCIÓN

¿Cómo aplicar la ecuación de Arrhenius?

2º Determinar si la degradación sigue una cinética de orden 0 o 1

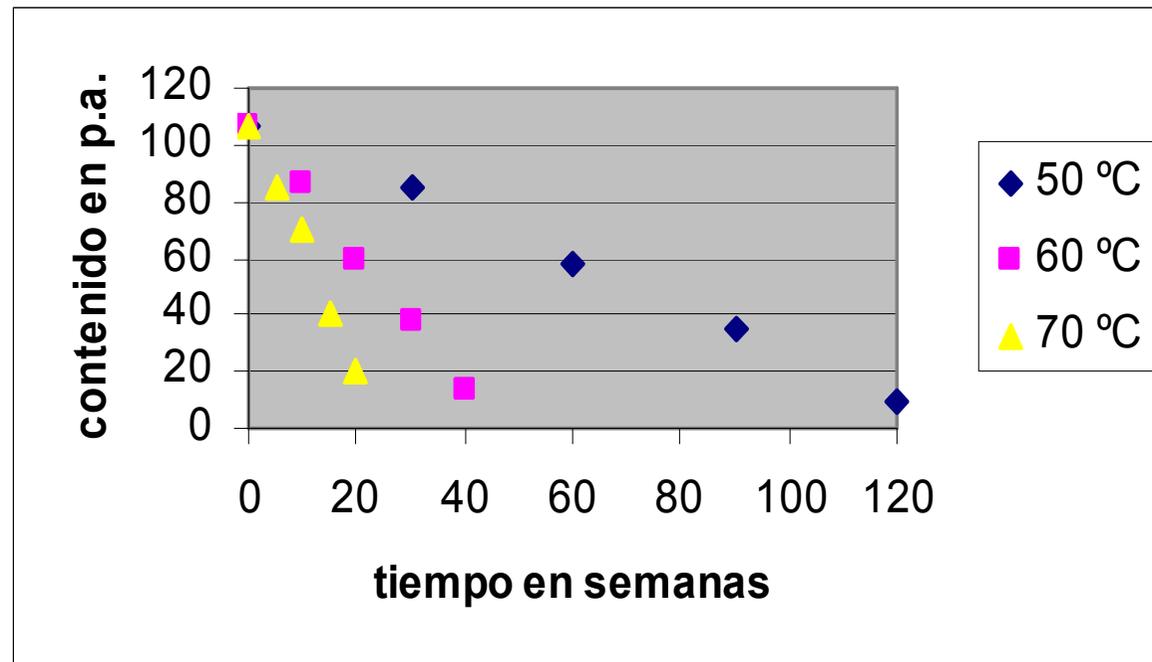


2. FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE FÁRMACOS EN DISOLUCIÓN

¿Cómo aplicar la ecuación de Arrhenius

3º Seleccionar la gráfica que mas se adapte a una recta

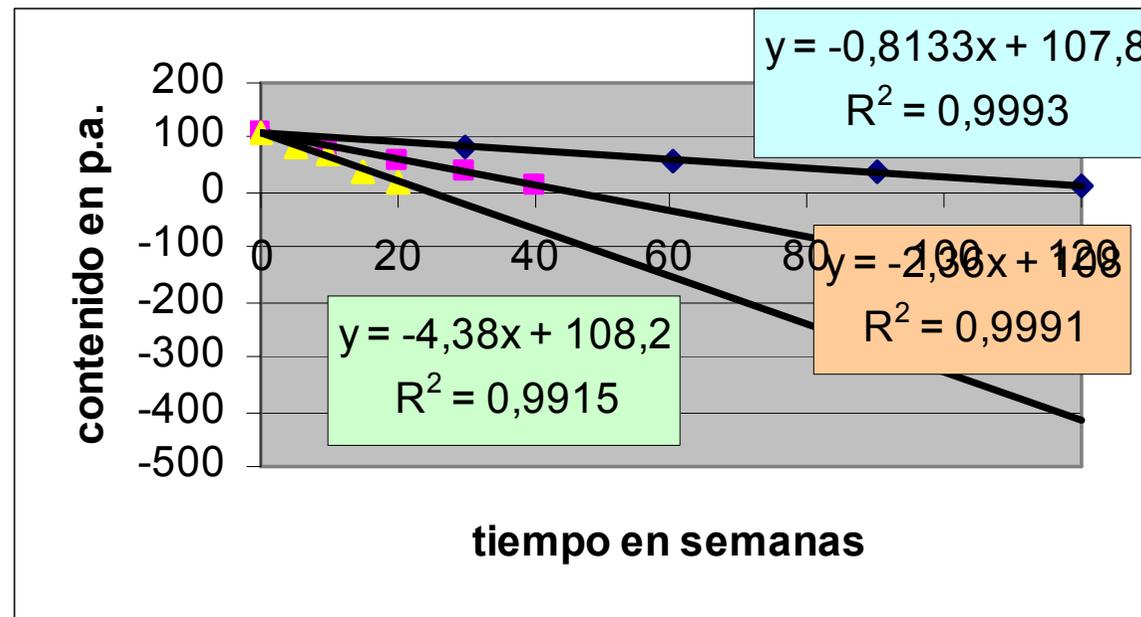
Orden cero



2. FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE FÁRMACOS EN DISOLUCIÓN

¿Cómo aplicar la ecuación de Arrhenius?

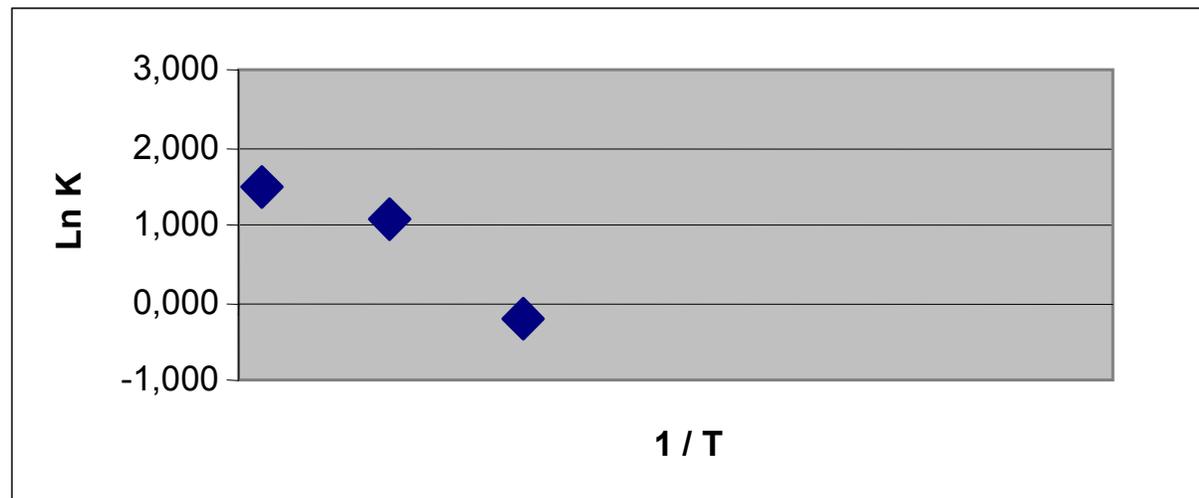
4º Determinar las pendientes de cada recta de degradación (K)



2. FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE FÁRMACOS EN DISOLUCIÓN

¿Cómo aplicar la ecuación de Arrhenius?

5º Representar los valores de $\ln K$ frente a $1/T$

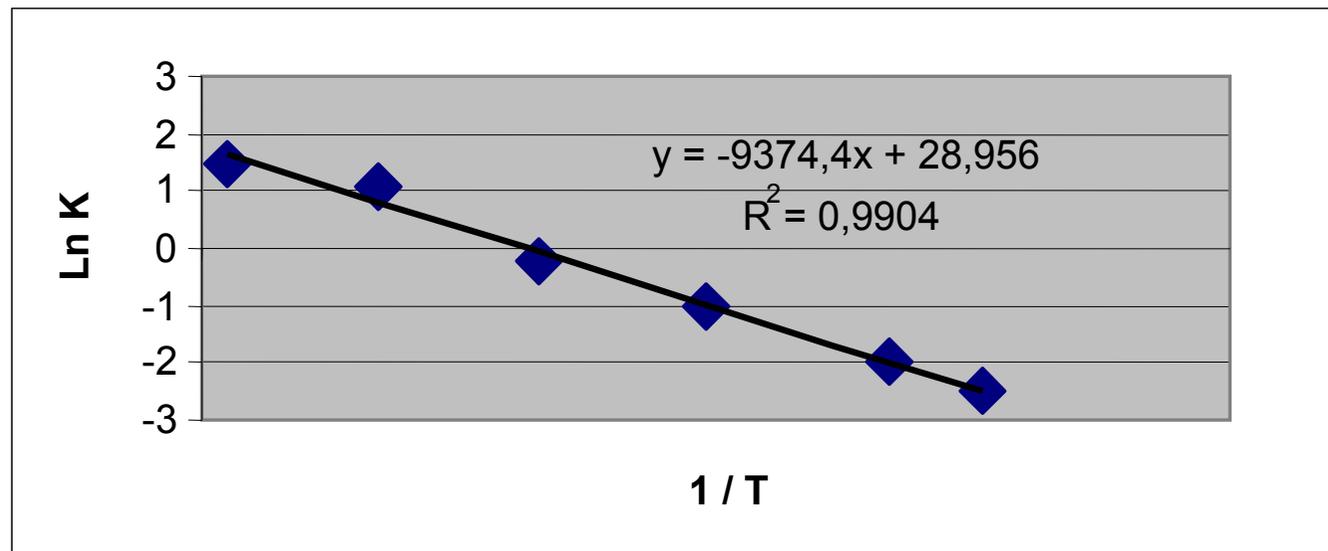


$$\ln K = \ln A - E_a/RT$$

2. FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE FÁRMACOS EN DISOLUCIÓN

¿Cómo aplicar la ecuación de Arrhenius?

6° Trazar la recta correspondiente y extrapolarla para 25 °C. Estimar $\ln K$ a esa T y calcular K



2. FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE FÁRMACOS EN DISOLUCIÓN

¿Cómo aplicar la ecuación de Arrhenius?

7º Calcular el plazo de validez ($t_{10\%}$) según la ecuación:

$$t_{10\%} = 0.1 C_0 / k_0 \quad \text{Orden cero}$$

$$t_{10\%} = 0.105 / k_1 \quad \text{Primer Orden}$$

$$t_{10\%} = 0.111 / C_0 k_2 \quad \text{Segundo Orden}$$

2. FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE FÁRMACOS EN DISOLUCIÓN

T	K	1/T	Ln K	k CALCULADA
298		0,003356	-2,5	0,0821
303		0,003300	-1,981	0,1379
313		0,003195	-0,993	0,3705
323	0,81	0,003096	-0,207	0,8133
333	2,98	0,003003	1,092	2,9800
343	4,38	0,002915	1,477	4,3800

$$t_{10\%} = 0,1 C_0 / k_0 = (0,1 \cdot 107) / 0.0821$$

$$t_{10\%} = 130 \text{ semanas}$$

2.FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE FÁRMACOS EN DISOLUCIÓN

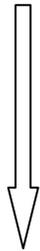
● pH

- Cuando un fármaco se degrada mediante hidrólisis, la reacción puede catalizarse por las especies iónicas presentes (hidrogeniones o hidroxilos) o no catalizarse.
- Si la degradación la catalizan especies iónicas el pH del medio puede variar considerablemente la velocidad de reacción.
- Debe conocerse el pH de máxima estabilidad, aunque no siempre es posible su empleo debido a:
 - Problemas de solubilidad
 - Actividad terapéutica
 - Requisitos de la vía de administración

INESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN FASE SÓLIDA

- Alteraciones químicas
- Alteraciones físicas

- Proceso complejo.
- Ej: AAS frente a la humedad



Compresión directa
Granulación seca
~~Granulación húmeda~~



Modificación de los parámetros galénicos



Ej: **comprimidos**
(aparición, disgregación, friabilidad, resistencia a la fractura)

Cambios en biodisponibilidad p.a.

INFLUENCIA DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO EN LA ESTABILIDAD DEL MEDICAMENTO

- Proporciona protección frente a:
 - Peligros mecánicos
 - Daños por golpes o impactos
 - Compresión
 - Vibración
 - Abrasión
 - Punción o perforación
 - Peligros climáticos
 - Humedad
 - Temperatura
 - Presión
 - Luz
 - Gases atmosféricos
 - Contaminación atmosférica sólida (partículas)
 - Peligros biológicos
 - Microbiológicos
 - Otras formas de infestación
 - Peligros químicos
 - Interacción o incompatibilidad entre el producto y el envase

INFLUENCIA DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO EN LA ESTABILIDAD DEL MEDICAMENTO

- Cierre del recipiente

- Funciones:

- No permitir pérdidas del producto
 - Impedir el intercambio con los agentes atmosféricos
 - No debe interaccionar con los componentes del producto

- A veces interesa que el envase no esté herméticamente cerrado, para permitir la eliminación de agua o componentes volátiles que faciliten la degradación



ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

- Son aquellos estudios o serie de ensayos cuyos resultados permiten establecer el período de validez de un medicamento en su envase original y en las condiciones de almacenamiento rotuladas de un producto
- Periodo de validez: periodo de tiempo en el que las características de un medicamento se modifican sólo dentro de unos límites razonables.



ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Estudios de estabilidad en preformulación

Aportan información básica acerca de la estabilidad física y química del principio activo y su compatibilidad con los excipientes de uso habitual

- Estabilidad en disolución y en fase sólida

- El objetivo fundamental es conocer los factores que pueden afectar al proceso: temperatura, luz, oxígeno, humedad, pH...



ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Estudios de estabilidad en preformulación

- Compatibilidad con excipientes
 - En FF sólidas los distintos excipientes (diluyentes, aglutinantes, lubricantes, y disgregantes) pueden interferir con el p.a.
 - modificación de su estabilidad o liberación a partir FF.



ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Estudios de estabilidad en preformulación

- Compatibilidad con excipientes

- Para evitar las incompatibilidades entre componentes se recurre a:

- Formulación de distintos granulados que contengan por separado los componentes incompatibles
- Recubrimiento del componente potencialmente incompatible
- Elaboración de comprimidos con **núcleo** (uno de los componentes) y **cubierta** (el resto)

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Estudios de estabilidad en preformulación

- Estabilidad de polimorfos
 - Identificar el más estable a T ambiente.
 - Determinar posibles transiciones tanto en el almacenamiento a distintas T como en las operaciones básicas implicadas en la elaboración de las formas de dosificación (pulverización, secado)



ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

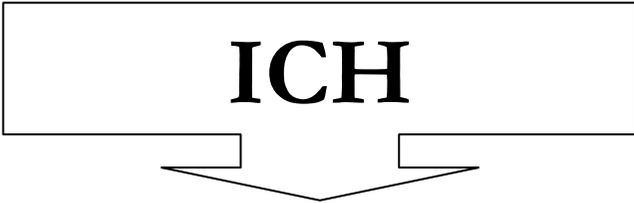
Estudios de estabilidad en preformulación

- Estabilidad frente a operaciones básicas
 - Para la obtención de las FF: pulverización, tamización, mezclado, ... o bien para asegurar la calidad de preparados parenterales y oftálmicos (esterilización).
 - Pueden afectar a la estabilidad si no se ejecutan correctamente, especialmente pulverización y esterilización (respectivamente por desprender o requerir calor)

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

La **ICH** (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

Establece formalmente en 1990 como un proyecto conjunto de los organismos reguladores y la industria



ICH

Su objetivo es unificar los diferentes reglamentos que regulan el desarrollo y registro de nuevos medicamentos en Europa, Japón y Estados Unidos

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

ICH COMPONENTES

Los seis componentes de la ICH corresponden a los organismos reguladores de los medicamentos en EU, Japón y USA y a las principales asociaciones de industrias farmacéuticas de estas mismas zonas:

- * European Commission - European Union (EU)
- * European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)
- * Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (MHLW)
- * Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)
- * US Food and Drug Administration (FDA)
- * Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)
- * Además de los miembros, existen organizaciones observadoras (con voz, sin voto) como la OMS, Health Canada o la Asociación Europea de libre comercio (EFTA)



ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

El éxito de la ICH se fundamenta:

- 1. En el consenso con fundamentos científicos entre las agencias reguladoras que lo forman y la industria**
- 2. En el compromiso de las segundas de implementar o incorporar como propias las guías y recomendaciones unificadas**

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

TIPOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

- Acelerada

Conseguir un incremento de la velocidad de degradación química y los cambios físicos de las sustancias mediante **condiciones de almacenamientos extremas**.

El objetivo es **predecir el período de validez** en condiciones normales, reduciendo el tiempo de ensayo

- Tiempo real (largo plazo)

El objetivo es **determinar el período de validez**. Las condiciones son las previstas de conservación del producto una vez comercializado (30°C±2°C y 65%±5%HR)

- En uso

Para aquellos medicamentos que se han de diluir o reconstituir antes de su utilización. **Período de validez una vez reconstituido**

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

OBJETIVO DE LOS ENSAYOS ACELERADOS

- Predicción caducidad, es decir, tiempo en el que el producto permanece estable, almacenado en determinadas condiciones de T y humedad.
- Detección rápida de las alteraciones en las distintas formulaciones elaboradas con el mismo p.a. Permite seleccionar la que tenga mejores características.
- Conocimiento rápido de la calidad del producto asegurando la no producción de cambios inesperados durante el almacenamiento.



ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

PERIODO DE VALIDEZ PROVISIONAL

Es aquel que se aprueba al otorgarse la Inscripción en el Registro, a partir de los resultados obtenidos en los estudios acelerados y a tiempo real (máximo 2 años)

PERIODO DE VALIDEZ DEFINITIVO

Es aquel que se aprueba en la etapa posregistro para confirmar o ampliar el período de validez provisional, a partir de los resultados obtenidos de estudios de estabilidad a largo plazo (máximo cinco años)



ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

¿en que envase deben hacerse?

- En el envase primario que va a ser comercializado
- Si un medicamento se va a comercializar en más de un envase, presentar un estudio para cada uno de ellos
- En el envase secundario cuando estuviera diseñado para brindar una protección complementaria al producto (jeringas precargadas en blister sellados)



ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

DISEÑO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

- SELECCIÓN DE LOTES Y TOMA DE MUESTRAS
- CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
- FRECUENCIA DEL ANÁLISIS
- MÉTODOS ANALÍTICOS. ESPECIFICACIONES
- ANÁLISIS DE DATOS

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

CASO GENERAL

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Período mínimo de tiempo (meses)
Largo plazo	25°C ±2°C/ 60% RH ±5% RH or 30°C±2°C / 65%RH ±5% RH	12
Acelerado	40°C±2°C / 75%RH ±5% RH	6

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

CASOS ESPECIALES

Soluciones acuosas en contenedores semipermeables

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Período mínimo de tiempo (meses)
Largo plazo	25°C ±2°C/ 40%RH ± 5%RH or 30°C±2°C / 35%RH ±5% RH	12
Acelerado	40°C±2°C / 25%RH ±5% RH	6

Las pérdidas de agua en ese período no deben ser mayores al 3% p/p ⁶⁶

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

CASOS ESPECIALES

Fármacos que necesiten almacenarse en frigorífico

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Período mínimo de tiempo (meses)
Largo plazo	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	12
Acelerado	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	6

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

CASOS ESPECIALES

Fármacos que necesiten congelador para almacenaje

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Período mínimo de tiempo (meses)
Largo plazo	$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$	12

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

FRECUENCIA DEL ANÁLISIS

ESTUDIO ACELERADO: tiempo 0, 3 y 6 meses

ESTUDIO A TIEMPO REAL: tiempo cero, cada tres meses el primer año, cada seis meses el segundo año y posteriormente cada año (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60)

ESTUDIO INTERMEDIO: tiempo 0, 3, 6 y 12 meses

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL MÉTODO ANALÍTICO

Método analítico validado

Técnica analítica utilizada para la identificación, cuantificación y determinación de la pureza en p.a. de una FF que cumple los requisitos particulares para el uso específico propuesto. Normalmente HPLC.

1. TEST DE IDONEIDAD DEL SISTEMA

Sirve para calcular la repetitividad del método.

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL MÉTODO ANALÍTICO

2. LINEALIDAD DEL SISTEMA

Obtención de resultados de prueba directamente proporcionales a la concentración de analitos en la muestra

3. RANGO DE CONCENTRACIÓN

En los que el método es lineal, ...etc

4. LÍMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN

5. PRECISIÓN Y EXACTITUD DEL MÉTODO

6. ESTABILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO

7. ROBUSTEZ DEL MÉTODO

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

ANALISIS DE DATOS

AJUSTE CINÉTICO

