



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS
EMPLEADOS EN ESTUDIOS DE ESTABILIDAD”**

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS
DE EDUCACIÓN CONTINUA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

JOSÉ LUIS MONTESINOS MERLOS



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Profesor: GEORGINA MARGARITA MAYA RUÍZ
VOCAL: Profesor: MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
SECRETARIO: Profesor: IVÁN ALEJANDRO FRANCO MORALES
1er. SUPLENTE Profesor: FRANCISCO GARCÍA OLIVARES
2do. SUPLENTE Profesor: JORGE RAFAEL MARTÍNEZ PENICHE

ASESOR DEL TEMA: GEORGINA MARGARITA MAYA RUÍZ

SUSTENTANTE: JOSÉ LUIS MONTESINOS MERLOS

ÍNDICE	#Pag.
1.-OBJETIVO E INTRODUCCIÓN	1
2.-INFORMACIÓN GENERAL	3
2.1.-ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS	3
2.1.1.-ALGUNAS DEFINICIONES	3
2.1.2.-FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD DE UN MEDICAMENTO	4
2.1.3.-TIPOS DE ESTABILIDAD	4
2.1.3.1.-ESTABILIDAD FÍSICA	5
2.1.3.2.-ESTABILIDAD QUÍMICA	5
2.1.3.3.-ESTABILIDAD MICROBIOLÓGICA	5
2.1.3.4.-ESTABILIDAD BIOLÓGICA	6
2.1.4.-ALGUNOS CRITERIOS ACEPTABLES DE ESTABILIDAD SEGÚN LA USP	6
2.1.5.-ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	6
2.1.5.1.-DEFINICIÓN	6
2.1.5.2.-OBJETIVO	7
2.1.5.3.-IMPORTANCIA	7
2.1.5.3.1.-FECHA DE CADUCIDAD	7
2.1.5.4.-CASOS EN QUE SE REALIZAN ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	8
2.1.5.5.-TIPOS DE ESTUDIO	8
2.1.5.6.-CONDICIONES PARA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	9
2.1.5.6.1.-ZONAS CLIMÁTICAS	12
2.1.5.7.-REPORTE DE ESTABILIDAD	13
2.1.5.8.-REGULACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	13
2.1.5.9.-REQUISITO PARA REGISTRO SANITARIO	14

2.2.-METODOS ANALÍTICOS INDICATIVOS DE ESTABILIDAD	14
2.2.1.-DEFINICIÓN Y OBJETIVO	15
2.2.2.-TIPOS DE MÉTODOS	15
2.2.2.1.-MÉTODOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS	15
2.2.2.2.-MÉTODOS TÉRMICOS	16
2.2.2.3.-MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS	17
2.2.2.3.1.-CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN	18
2.2.3.-VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS MÉTODOS	21
2.2.4.-ELECCIÓN DE UN MÉTODO	23
2.3.-VALIDACIÓN DE MÉTODOS INDICATIVOS DE ESTABILIDAD	23
2.3.1.-DEFINICIÓN	23
2.3.2.-OBJETIVO	24
2.3.3.-CUANDO REALIZAR LA VALIDACIÓN	24
2.3.4.-ALGUNOS CONCEPTOS USADOS EN LA VALIDACIÓN	24
2.3.5.-PARÁMETROS A VALIDAR	26
2.3.5.1.-LINEALIDAD	28
2.3.5.1.1.-DEFINICIÓN	28
2.3.5.1.2.-PROCEDIMIENTO Y CRITERIOS	28
2.3.5.2.-PRECISIÓN	29
2.3.5.2.1.-DEFINICIÓN	29
2.3.5.2.2.-PROCEDIMIENTO Y CRITERIOS	29
2.3.5.3.-PRECISIÓN INTERMEDIA	30
2.3.5.3.1.-DEFINICIÓN	30
2.3.5.3.2.-PROCEDIMIENTO Y CRITERIOS	30
2.3.5.4.-EXACTITUD	30
2.3.5.4.1.-DEFINICIÓN	30

2.3.5.4.2.-PROCEDIMIENTO Y CRITERIOS	31
2.3.5.5.-ESPECIFICIDAD	31
2.3.5.5.1.-DEFINICIÓN	31
2.3.5.5.2.-PROCEDIMIENTO Y CRITERIOS	31
2.3.5.6.-LÍMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN	32
2.3.5.6.1.-DEFINICIÓN	32
2.3.5.6.2.-PROCEDIMIENTO Y CRITERIOS	33
2.3.5.7.-ROBUSTEZ	34
2.3.5.7.1.-DEFINICIÓN	34
2.3.5.7.2.-PROCEDIMIENTO Y CRITERIOS	34
2.3.5.8.-TOLERANCIA	34
2.3.5.8.1.-DEFINICIÓN	34
2.3.5.8.2.-PROCEDIMIENTO Y CRITERIOS	35
2.3.5.9.-ESTABILIDAD ANALÍTICA DE LA MUESTRA	35
2.3.5.9.1.-DEFINICIÓN	35
2.3.5.9.2.-PROCEDIMIENTO Y CRITERIOS	35
3.-DISCUSIÓN	36
4.-CONCLUSIÓN	38
5.-BIBLIOGRAFÍA	38

OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objetivos definir la importancia de los estudios de estabilidad de medicamentos y las condiciones en las cuales se llevan a cabo dichos estudios.

Conocer los métodos analíticos utilizados en el estudio de estabilidad, sus características, y la validación de estos.

1.- INTRODUCCIÓN

En las últimas cuatro décadas estudiar la estabilidad de los medicamentos ha cobrado gran importancia ya que antes este tipo de estudios sólo se basaba en la experiencia y no se tomaba en cuenta la teoría lo que conllevaba a que el tiempo desde que se producía un medicamento hasta que llegaba al mercado era muy prolongado lo que afectaba tanto al fabricante como al consumidor. Debido a esto se desarrollaron métodos analíticos capaces de evidenciar la estabilidad de los medicamentos para encontrar las condiciones adecuadas que aseguren conservar la estabilidad de éstos y por tanto su eficiencia.

En la actualidad, existe una gran información a nivel mundial sobre los estudios de estabilidad encontrándola en diversas fuentes de información como revistas, artículos, normas, estándares internacionales, internet, etc. Esto ha provocado que se convierta en un tema amplio y complejo.

Los métodos analíticos han sido de gran importancia en el desarrollo y evolución de la industria química especialmente en el área farmacéutica, ya que en esta ha sido necesario desarrollar métodos analíticos para poder llevar a cabo la determinación de compuestos y productos de importancia en esta área. Es necesario el análisis cualitativo y cuantitativo tanto de los insumos como de las formas farmacéuticas para verificar que cumplan con especificaciones y así asegurar la calidad y seguridad de los medicamentos.

Existen muchos tipos de métodos analíticos tanto cualitativos como cuantitativos, los cuales se emplean para el análisis de diferentes determinaciones como por ejemplo métodos para la valoración, disolución, uniformidad de contenido, etc. Dentro del análisis de medicamentos existen métodos conocidos como indicativos de estabilidad en los cuales está enfocado el presente trabajo. Estos cuentan con características tales que permiten de manera cuantitativa distinguir cada principio activo de otras sustancias y de sus productos de degradación, lo que permite conocer cómo se comporta un medicamento en diferentes condiciones fisicoquímicas, es decir las alteraciones que pueden sufrir los principios activos y

componentes de un medicamento durante el tiempo desde que se produce el medicamento hasta que se consume incluyendo la vida de anaquel de éste.

Debido a la gran importancia del papel que juegan los métodos analíticos en el campo industrial es necesario que todos estos estén validados, todo método nuevo descrito en un expediente debe ir acompañado de una validación completa. La validación es un paso crítico en un método analítico ya que mediante este se puede asegurar la calidad y confiabilidad de los resultados que se obtienen al emplearlo.

La validación corresponde a un estudio científico de los criterios de confiabilidad de un método analítico los cuales dependiendo del estándar o regulación son:

- Linealidad
- Precisión
- Precisión intermedia
- Exactitud
- Especificidad
- Límite de detección y cuantificación
- Tolerancia
- Robustez
- Estabilidad Analítica de la muestra

Para un método en condiciones definidas estos criterios son específicos, después de evaluar todas las características mencionadas se puede decir si el método cumple o no con los fines para los cuales se desarrolló.

Este trabajo se enfoca en los estudios de estabilidad y la validación de métodos analíticos empleados para éstos, dando una descripción general del proceso de validación y la importancia de estos métodos en la industria química farmacéutica.

2.-INFORMACIÓN GENERAL

2.1-Estabilidad de medicamentos

2.1.1.- Definiciones de estabilidad de medicamentos

La estabilidad de un medicamento es la propiedad de una forma farmacéutica y/o materia prima contenida en un determinado material de empaque para mantener dentro de límites especificados y dentro del tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, microbiológicas y terapéuticas que tenía en el momento de ser fabricada⁹.

La estabilidad de medicamentos también puede entenderse como la capacidad de un fármaco o medicamento para permanecer dentro de las especificaciones establecidas, para asegurar su identidad, potencia, calidad y pureza, durante el período de re análisis o de caducidad⁵.

De igual manera, la estabilidad de un medicamento puede definirse como el periodo de tiempo durante el cual el medicamento en su forma dosificada permanece cumpliendo con las especificaciones como potencia, identidad, pureza, etc. las cuales se encuentran descritas en farmacopeas internacionales o en la nacional¹⁴.

Así mismo estabilidad, puede entenderse también como la resistencia que presenta un fármaco o medicamento a diversos factores fisicoquímicos. Una formulación y preparación adecuada y eficaz no debe tener cambios significativos que hagan que el medicamento no cumpla con especificaciones, estos cambios pudieran llegar a ocurrir pero solo si ha llegado a su fecha de caducidad, antes no¹⁰.

Si un medicamento se almacena siguiendo las indicaciones necesarias definidas en la etiqueta o en su instructivo, no tiene que presentar cambios en sus características que afecten la calidad de éste, si estos cambios hacen que el medicamento salga de especificaciones quiere decir que tal vez la formulación y

preparación del medicamento no sea la adecuada para asegurar la estabilidad fisicoquímica de éste¹⁶.

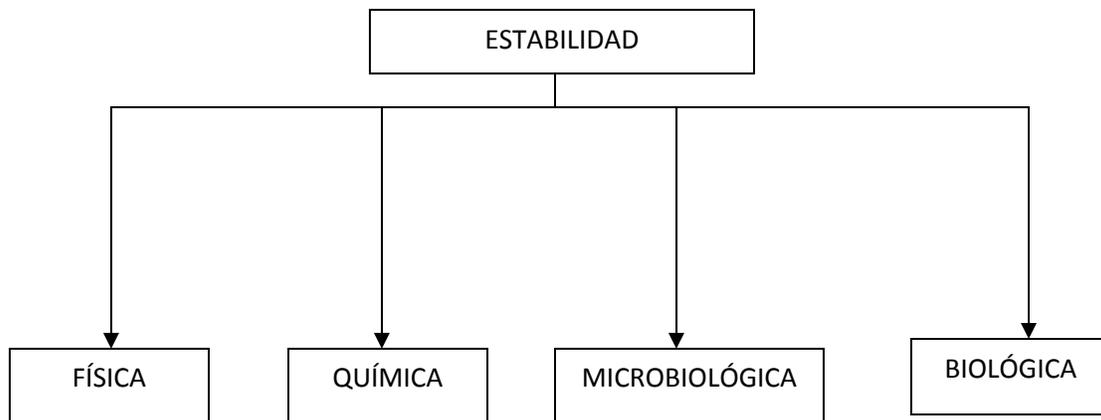
2.1.2.- Factores que afectan la estabilidad de un medicamento

Existen diversos factores que afectan la estabilidad de los medicamentos, los que presentan una mayor influencia son¹¹:

- Calor
- Humedad
- Luz
- Oxígeno
- Reacciones con otro compuesto químico.

2.1.3.- Tipos de estabilidad

La estabilidad puede clasificarse¹¹:



2.1.3.1- Estabilidad física

Al evaluar la estabilidad física se toman en cuenta las características físicas como color, uniformidad, consistencia, transparencia, solubilidad, etc. Se

observa si en alguna de ellas hay algún cambio, estos pueden inducirse por exposición del medicamento a diversos factores como temperatura, humedad, tiempo. Lo anterior tiene como objetivo observar cual es el impacto al someter al medicamento a las condiciones mencionadas¹⁴.

2.1.3.2.- Estabilidad química

Este tipo de estabilidad afecta tanto al principio activo como a los excipientes los factores a los que se exponen los medicamentos en este tipo de estabilidad son hidrólisis, oxidación, reducción, descarboxilación, entre otros, para evaluar como esto altera el producto. La estabilidad química es de las más estudiadas ya que tiene un gran impacto en la potencia, pureza del medicamento, el uso de métodos analíticos es necesario para evaluar este tipo de estabilidad¹⁴,
15.

2.1.3.3.- Estabilidad microbiológica

Esta se refiere principalmente a la presencia de microorganismos como hongos, bacterias y virus, ya que los medicamentos pueden contaminarse con ellos durante su proceso. Estos microorganismos pueden causar serios problemas a la salud. Si se consumen productos contaminados, pueden ser patógenos o producir metabolitos tóxicos, además de que pueden degradar tanto al principio activo como a los excipientes provocando una disminución de la concentración de estos en la formulación farmacéutica¹⁴.

2.1.3.4.- Estabilidad biológica

Esta es específica en aquellos productos que presenten actividad enzimática, u hormonal, etc. Puede relacionarse también con la actividad toxicológica si es que la presentan¹⁴.

2.1.4.- Algunos criterios aceptables de estabilidad según (USP 31, 2008)¹³:

TIPO DE ESTABILIDAD	CONDICIONES MANTENIDAS DURANTE LA VIDA DE ANAQUEL DEL MEDICAMENTO
QUÍMICA	Cada ingrediente activo mantiene su integridad química y potencia descrita dentro de límites especificados.
FÍSICA	Las propiedades físicas originales, incluyendo apariencia, consistencia, uniformidad, disolución y resuspendibilidad se mantienen.
MICROBIOLÓGICA	Se mantiene la esterilidad o resistencia al crecimiento microbiano de acuerdo a los requerimientos especificados. Los conservadores presentes mantienen su efectividad dentro de límites especificados.
TERAPÉUTICA	Los efectos terapéuticos se mantienen sin cambio.
TOXICOLÓGICA	No ocurre incremento significativo en la toxicidad.

2.1.5.- Estudios de estabilidad

2.1.5.1.- Definición

Se definen “aquellas pruebas o ensayos que se le realizan a un medicamento o materia prima para determinar cómo se modifican las características físicas, químicas y terapéuticas bajo la influencia de diversos factores ambientales cómo son temperatura, humedad y luz, con el objeto de determinar el período útil y las condiciones de almacenamiento en que sus características permanecen dentro de los límites especificados”⁹.

2.1.5.2.-Objetivo

El principal objetivo del estudio de la estabilidad de los medicamentos es contar con evidencia documental que demuestre cómo se comportan las características fisicoquímicas, microbiológicas, físicas, químicas y biológicas, cuando estos son sometidos a diferentes condiciones ambientales como: luz, temperatura, humedad, etc. Esto para poder fijar una fecha de caducidad del producto y definir las condiciones a las cuales debe de almacenarse el producto, estas dependerán de la estabilidad que presente el medicamento durante el estudio^{5, 14}.

2.1.5.3.- Importancia

Más que parte de un protocolo los estudios de estabilidad se han convertido en una necesidad principalmente en la industria farmacéutica, para poder garantizar el tiempo útil, el cuál permita a los medicamentos permanecer y competir en el mercado farmacéutico dando a los clientes seguridad y eficacia al momento de usarlos¹⁴.

2.1.5.3.1-Fecha de caducidad

Se conoce como periodo de vencimiento al tiempo en el cuál el lote del producto producido se conserva dentro de los límites permitidos en las condiciones de almacenamiento indicadas^{9, 12}.

La fecha de expiración o fecha de caducidad, se encuentra indicada en la etiqueta del producto, esta define el día en que el producto llega al fin de su periodo de vida útil, es decir si el medicamento se usa después de esta fecha no se garantiza la seguridad y eficacia de este al ser consumido por el público⁵. Por tanto esta es de gran importancia, en la etiqueta se deben de encontrar también las condiciones de almacenamiento las cuales han sido establecidas por el fabricante o por algunos documentos legales como las farmacopeas¹⁴.

Según las buenas prácticas de fabricación, la fecha de caducidad indicada en la etiqueta de los medicamentos “asegura que los medicamentos susceptibles a deterioro satisfacen estándares apropiados de identidad, potencia, calidad y pureza al tiempo de uso”⁸.

2.1.5.4.- Casos en que se realizan los estudios de estabilidad

Los estudios deben realizarse si¹¹:

- El medicamento o fármaco es nuevo.
- Hay cambios en el proceso de fabricación del fármaco.
- Se modifica uno o más pasos de la misma ruta de síntesis.
- Se hacen cambios en la composición del producto terminado.
- Se hacen cambios en el envase primario del producto terminado.
- Se encuentra un nuevo fármaco o se desarrolla una nueva forma farmacéutica.

2.1.5.5.- Tipos de estudio

Se pueden clasificar de la siguiente manera¹¹.

1) “Métodos de vida de anaquel: estos estudios de estabilidad son a largo plazo (tiempo real) y son aquellos estudios en los que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares”¹¹.

2) “Métodos cinéticos isotérmicos: entre los cuales se encuentran los estudios de estabilidad acelerada que están diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un

medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento”¹¹.

2.1) Estudios de estabilidad acelerados

Este tipo de estudio fue diseñado con el fin de acelerar la degradación de un producto terminado por medio de la exposición de éste a condiciones drásticas de humedad, temperatura, luz, etc. Como objetivo tiene evidenciar la mayor información posible sobre la degradación del producto para tomar las medidas necesarias para su conservación¹¹.

3) “Métodos cinéticos no isotérmicos; entre los cuales se encuentran los estudios de ciclado. Estos últimos proporcionan evidencia acerca de la inestabilidad de los fármacos o medicamentos cuando no hay pruebas isotérmicas disponibles”¹¹.

2.1.5.6.- Condiciones para los estudios de estabilidad

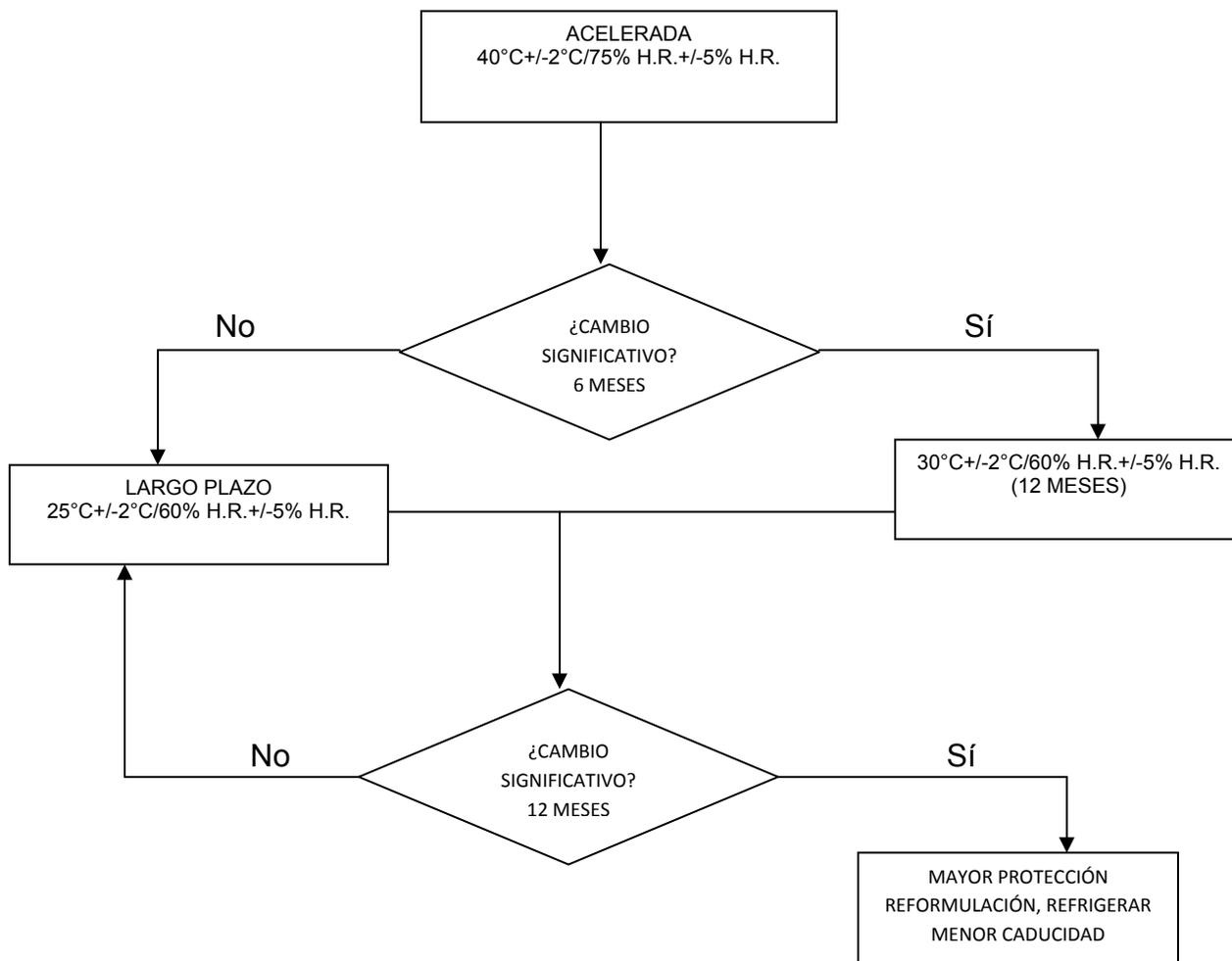
Las condiciones a las cuales se corren los estudios de estabilidad son variadas, dependiendo de cada producto se establecen en los documentos regulatorios y dependen de la forma farmacéutica, el envase en el que se encuentran, etc. Esto hace que existan muchísimas modalidades de un estudio de estabilidad. Las condiciones más generales indicadas por dos documentos regulatorios ICH (International Conference of Harmonization) [Q1A] “Stability Testings of new Drugs Substances and products” y NOM-073-SSA1-2005 “Estabilidad de medicamentos” son¹¹:

MEDICAMENTOS	ICH	NOM-073-SSA1-2005
LOTES		
Número de lotes	3	3
Escala	2 piloto y uno más pequeño	Piloto o de producción

Características del lote	Fórmula y proceso definitivos misma calidad que el industrial, usar diferentes lotes de materia prima (no se aceptan a escala de laboratorio)	Fórmula sometida a registro
CRITERIO DE ALMACENAMIENTO		
Empaque	Empaque para comercialización	Material de envase descrito en el registro
Temp./H.R. primarias Temp./H.R. primarias Temp./H.R. primarias	25°C+/-2°C/60% H.R. +/-5% H.R. 5°C+/-3°C -20°C+/-5°C	Normales: 15°C y 30°C/ no más de 65 % H.R.
Temp./H.R. aceleradas Temp./H.R. aceleradas	40°C+/-2°C/75% H.R. +/-5% H.R. 25°C+/-2°C/60% H.R. +/-5% H.R.	Sólidos: 40°C+/-2°C/75% H.R. +/-5% H.R. Líquidos: y semisólidos: 40°C+/-2°C / humedad ambiente. Todas las formas farmacéuticas 30°C+/-2°C/humedad ambiente.
Temp./H.R. largo plazo	25°C+/-2°C/60% H.R. +/-5% H.R. 5°C+/-3°C	30°C+/-2°C a condiciones particulares.
Cambio significativo	Requiere prueba intermedia 30°C+/-2°C/60% H.R. +/-5% H.R.	
Puntos de muestreo a) acelerada b) Intermedia c) largo plazo	0,3 y 6 meses 0,6,9 y 12 meses 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses y después anualmente hasta la fecha de caducidad.	Fármacos nuevos 1,2,3 y 6 meses Fármacos conocidos: 1,2 y 3 meses. 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses y después de la fecha de caducidad tentativa
Métodos de prueba	Método indicador de estabilidad (química, física y microbiológica)	Método indicador de estabilidad (análisis por duplicado)
Nivel de degradación	Determinada por la información preclínica y clínica.	Límites de aceptación justificados
Evaluación	Límite de confianza: 95 % unilateral.	Que cumpla con especificaciones

H.R.-Humedad Relativa

“Esquema de las condiciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad acelerada y de largo plazo”¹¹.



Una vez que los medicamentos se han sometido a las condiciones establecidas para el estudio de su estabilidad, en los tiempos indicados de muestreo se les realizan las pruebas farmacopéicas correspondientes estas varían dependiendo de la forma farmacéutica, por ejemplo, valoración, apariencia, pH, disolución, etc.

2.1.5.6.1.- Zonas climáticas

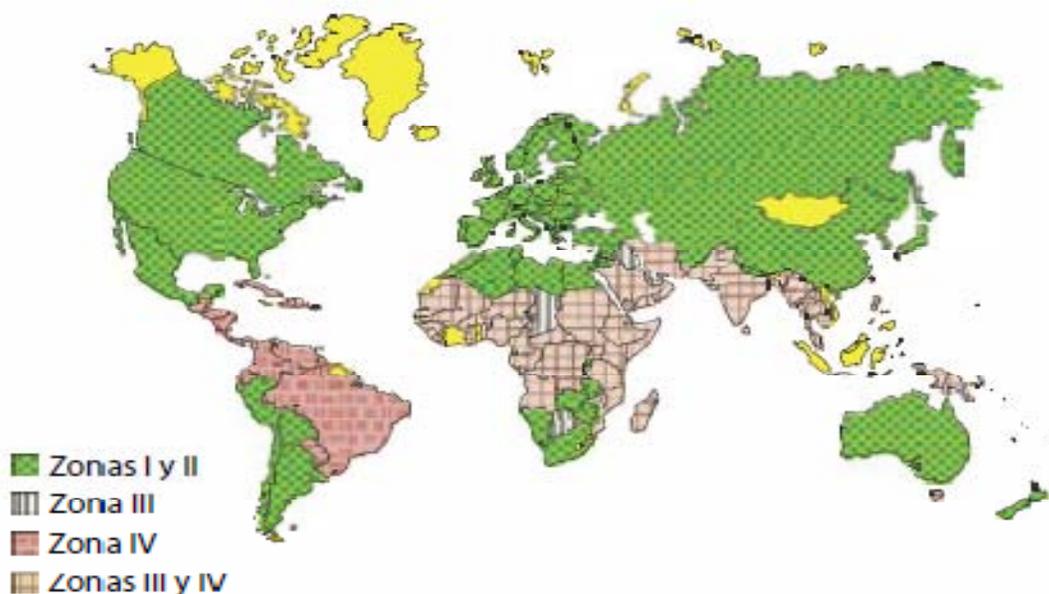
En todo el mundo existen diferentes zonas climáticas, y estas se deben tomar en cuenta para las condiciones del estudio de estabilidad al cual se

someterá el producto, esto es de gran importancia ya que si el estudio se realiza a ciertas condiciones y las condiciones climáticas no fueron tomadas en cuenta se pueden tener problemas con la estabilidad del medicamento. La temperatura y la humedad determinan principalmente las condiciones a las cuales debe almacenarse un medicamento¹¹.

El mundo está dividido en 4 diferentes zonas climáticas¹¹:

ZONA CLIMÁTICA	DEFINICIÓN	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
I	Clima templado	21°C/45% H.R
II	Clima subtropical/mediterráneo	25°C/60% H.R
III	Clima caluroso seco	30°C/35% H.R
IV	Clima caluroso húmedo	30°C/70% H.R

División de las zonas climáticas en el mundo¹¹:



Estas zonas son de gran importancia ya que si se quiere comercializar algún medicamento a nivel internacional se tiene que tomar en cuenta las condiciones ambientales del país al cual se destina el producto y considerarlas en el estudio de estabilidad y asegurar su conservación.

2.1.5.7.- Reporte de estabilidad

Una vez realizado un estudio de estabilidad se procede a realizar un reporte en el cual se presente toda la información obtenida en el estudio, los puntos que debe contener son¹¹:

- a) Información general del producto.
- b) Especificaciones e información de la metodología de prueba, aquí debe de encontrarse la validación de ésta.
- c) Diseño y condiciones del estudio.
- d) Datos e información de estabilidad.
- e) Análisis de datos.
- f) Conclusiones.

2.1.5.8 Regulación de estudios de estabilidad

En la actualidad existen diferentes legislaciones para cada país, éstas se encuentran reguladas por diferentes agencias gubernamentales y estas se encargan de verificar que se cumpla con las especificaciones mínimas en los estudios de estabilidad¹¹.

En México los medicamentos que se producen y comercializan deben de apegarse a la legislación respecto a los estudios de estabilidad que aplica en el país. Esta legislación está establecida por la Secretaría de salud (SSA), en una norma que trata el tema en específico de los estudios de estabilidad la cual es la NOM-073-SSA-2005 “Estabilidad de Medicamentos”.

Debido a los diferentes organismos regulatorios de cada país era difícil establecer las especificaciones y características para importar y exportar medicamentos, hasta que se organizó la primera Conferencia Internacional de Armonización (ICH) por sus siglas en inglés, ésta conferencia tuvo como objetivo establecer requerimientos generales sobre fármacos y medicamentos sobre estabilidad para homogenizar a los mismos. Los países que participaron en esta

conferencia fueron Estados Unidos, la Unión Europea y Japón. Esto ayudo a armonizar las regulaciones de los requerimientos para la evaluación de fármacos y medicamentos y esto facilitó la importación y exportación de medicamentos en los diferentes países¹¹.

2.1.5.9.- Requisito para registro sanitario de un medicamento.

Los estudios de estabilidad son un requisito indispensable para obtener el registro sanitario de un medicamento ante un organismo regulatorio y poder comercializarlo, ya que estos aseguran la eficacia y seguridad para los clientes, siempre y cuando se consuma antes de la fecha de caducidad. Cuando se quiere obtener el registro se tiene que entregar toda la evidencia documental generada durante el estudio de estabilidad.

2.2.- Métodos analíticos indicadores de estabilidad

Para poder estudiar la estabilidad es necesario el empleo de métodos analíticos que sean capaces de evaluar cuantitativamente y selectivamente el analito de interés. Por lo tanto, una característica esencial de un método de este tipo es su especificad, la mayoría de las veces estos métodos son desarrollados y validados ya que no siempre se encuentran en farmacopeas¹¹.

2.2.1.- Definición y objetivo

Método analítico indicativo de estabilidad.- “Método cuantitativo capaz de detectar variaciones en las propiedades del material evaluado, debidas a las condiciones de almacenaje”⁸.

Los métodos analíticos indicadores de estabilidad pueden considerarse también como aquellos capaces de determinar cuantitativamente características de un analito, siendo capaz de distinguir al analito de sus productos de degradación.

El objetivo principal de los métodos analíticos es proveer de evidencia documentada de que el producto cumple con especificaciones para su comercialización.

2.2.2.- Tipos de métodos:

2.2.2.1.- Métodos Espectrofotométricos

Este tipo de métodos se basa en la medida de la absorción, por las diferentes sustancias, de una radiación electromagnética de longitudes de onda situadas en una banda definida y estrecha, esencialmente monocromática¹⁷. La banda espectral empleada en las mediciones se extiende desde las longitudes de onda corta de la zona ultravioleta hasta la visible del espectro, por condiciones prácticas éste intervalo espectral puede considerarse como se estuviera constituido por dos zonas, la ultravioleta de 190nm a 380nm y la visible de 380nm a 780nm¹⁷.

Se utilizan métodos UV/VIS indirectos (colorimetría), ya que con este se pueden obtener coloraciones mediante reacciones químicas pero esto no es de mucha ayuda ya que más de una molécula pueden presentar la misma coloración al reaccionar con algún reactivo¹.

Los métodos UV/VIS directos dependen principalmente de la absorción de las moléculas la cual está relacionada de manera proporcional con la concentración del analito, este tipo de métodos permite analizar de manera rápida,

precisa y fácil. Pero a veces pueden presentar problemas en la especificidad ya que algunos productos de degradación del analito pueden tener un espectro de absorción igual que el del analito¹¹.

También se utilizan métodos de espectrofotometría de infrarrojo, la cual se basa en la medición de la radiación infrarroja debida a la interacción de los enlaces que forman los grupos funcionales presentes en las moléculas orgánicas. El espectro se presenta en unidades de número de onda (cm^{-1}) o longitud de onda (μm), en la abscisa y unidades de transmitancia o absorbancia (análisis cuantitativo en la ordenada¹⁷.

En ocasiones se utilizan la espectrofotometría de emisión atómica, la cual se basa en la medición de la cantidad de energía absorbida o emitida por átomos de un elemento metálico, al tratarse en condiciones determinadas¹⁷.

La espectrofotometría de fluorescencia también se utiliza, esta se basa en la medición de la intensidad de la fluorescencia emitida por una muestra dada, con relación a la emitida por una sustancia de referencia, bajo condiciones establecidas¹⁷.

2.2.2.2- Métodos Térmicos

El análisis térmico, es la medición de las propiedades fisicoquímicas de los materiales, como función de la temperatura, puede proporcionar información sobre la perfección del cristal, polimorfismo, temperatura de fusión, sublimación, transiciones del cristal, deshidratación, evaporación, pirólisis, interacciones sólido-sólido y pureza¹⁷.

El análisis termogravimétrico se encarga de medir las pérdidas de masa que se presentan al encontrarse bajo la influencia de la temperatura, ésta técnica permite determinar la temperatura de descomposición realizando una gráfica para

ver si la pérdida de masa está en función de la temperatura, determinar la cantidad de agua. Se utiliza una balanza sensible, un horno, un registrador que proporcione la gráfica¹¹.

Otro método es el análisis térmico diferencial (ATD), este principalmente sirve para detectar los cambios (exotérmicos y endotérmicos) que ocurren en los cambios de estado de la materia como evaporación, cambios en la forma cristalina, reacción química son aparatos muy complejos. Los cambios pueden observarse por una gráfica proporcionada por el equipo¹¹.

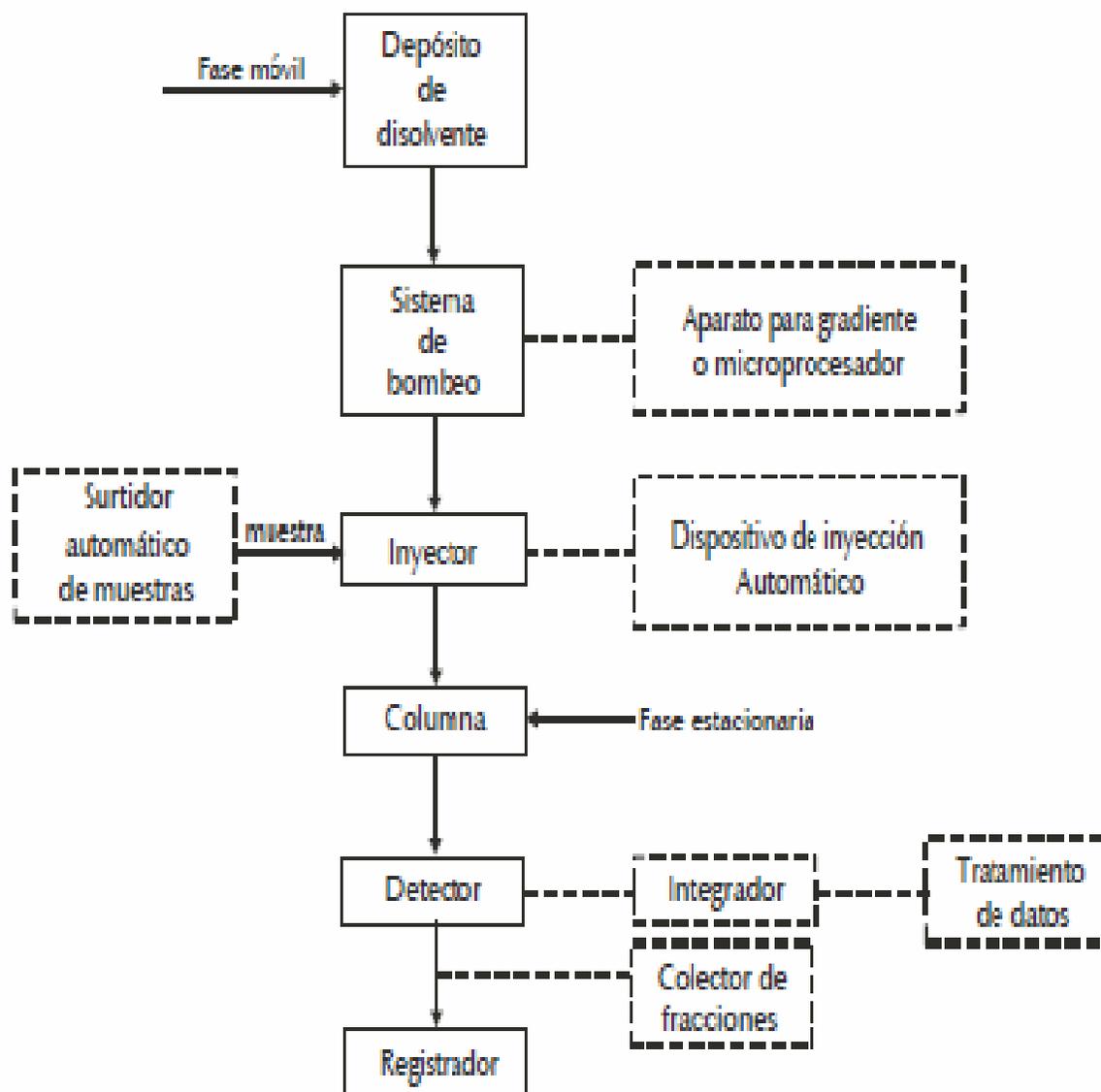
2.2.2.3.- Métodos Cromatográficos

Este tipo de técnica se basa en la separación de los solutos mediante la interacción fisicoquímica de estos con una fase móvil la cual puede ser un líquido o gas y una fase estacionaria. La separación de los compuestos permite aislar a cada componente de una matriz para poder identificar cada uno de ellos así como cuantificarlos, incluyendo también los productos de degradación. Por lo anterior este tipo de métodos son los más utilizados en los estudios de estabilidad, se utiliza mayormente la cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR), por su rapidez y sencillez y su bajo costo comparándolo con otras técnicas como cromatografía de gases¹¹.

En la mayoría de los laboratorios farmacéuticos se emplean las técnicas cromatográficas (separación de solutos) combinadas con espectrofotometría (detección de solutos) ya que dan buenos resultados debido a que son capaces de cuantificar cantidades en ocasiones en el orden de picogramos, esto le da un gran enfoque a los estudios de estabilidad ya que se puede saber si a un principio activo le ocurren cambios por muy pequeños que estos sean¹¹.

2.2.2.3.1.- Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)

El principio de esta técnica se describe en el siguiente esquema¹¹:



La migración diferencial en la CLAR es el resultado del equilibrio de distribución de los componentes de una mezcla entre la fase estacionaria y la fase móvil. Dichos componentes se separan en la columna por diferentes tipos de interacción, luego al salir de ésta son conducidos por la fase móvil en el orden en que emergieron, hacia un detector donde se registra una respuesta proporcional a su cantidad, sus concentraciones y sus tiempos de retención en la columna¹⁷.

El cromatograma resultante muestra cada compuesto que sale de la columna en forma de picos simétricos con un tiempo de retención característico por lo que este tiempo puede emplearse para identificar el compuesto, este tiempo de retención (t_r) se mide desde el momento de inyección de la muestra hasta el momento en que aparece el máximo del pico en el cromatograma¹⁷.

Los mecanismos o procesos de separación tienen como resultado la retención de las moléculas de una muestra por parte de la fase estacionaria originando los diferentes métodos de cromatografía líquida, esto es líquido-líquido o de partición, que consta de una fase estacionaria líquida de composición distinta a la de la fase móvil e inmiscibles, las moléculas de la muestra se distribuyen entre ambas fases¹⁷. La cromatografía líquido sólido o también conocida como de adsorción incluye partículas de gran área superficial donde las moléculas son atraídas y por consecuencia retenidas¹⁷. La cromatografía de intercambio iónico, en la cual la fase estacionaria contiene grupos iónicos fijos, junto con iones de carga opuesta (contraión), estos están presentes en la fase estacionaria en forma de sales los cuales llevan a cabo el intercambio con la molécula de interés siempre y cuando tenga carga¹⁷.

La cromatografía de exclusión molecular, en la cual el empaque es un material poroso donde el tamaño del poro está bien definido. De esta manera, las moléculas que son demasiado grandes para el poro eluyen entre las partículas y salen más rápido de la columna, mientras que las pequeñas penetran en los poros aumentando su recorrido y prolongando su tiempo de retención¹⁷.

Existen algunas modificaciones a los tipos de cromatografía como la llamada fases enlazadas en la cual la fase estacionaria está unida químicamente a las partículas de soporte. Este empaque se puede considerar de los más empleados, ya que es muy estable y la fase estacionaria no se pierde fácilmente por el uso. Esta variante de cromatografía puede llevarse a cabo en fase normal o fase reversa. En la primera se utilizan empaques polares que funcionan por

adsorción, la fase reversa involucra una fase estacionaria poco polar como cadenas de hidrocarburos unidas a grupos polares del soporte y se utiliza con fases móviles muy polares para separar compuestos poco polares¹⁷.

El éxito en la aplicación de la CLAR para un compuesto dado depende de la combinación correcta de las condiciones de operación, es decir, la preparación de la muestra, el tipo y longitud de columna (fase estacionaria), la fase móvil, la velocidad de flujo de la fase móvil y el tipo de detección así como el algoritmo de integración¹⁷.

En la actualidad es de las técnicas más utilizadas para estudios de estabilidad ya que presenta muchas ventajas en comparación a las otras técnicas

La técnica de cromatografía en capa fina se puede utilizar como complemento a la CLAR.

2.2.3.- Ventajas y Desventajas de los Métodos

DESVENTAJAS	<p>Debe realizarse una reacción previa en la muestra para obtener compuestos coloridos</p> <p>Baja especificidad</p> <p>No adecuado para concentraciones por debajo del límite de sensibilidad del método o dentro de su error experimental</p> <p>Sensibilidad limitada</p> <p>Baja aplicación cuantitativa en la evaluación de la estabilidad</p> <p>Los espectros infrarrojos son muy complicados y la interpretación teórica es difícil</p> <p>No existe para las cubetas ningún material de ventana resistente que sea transparente e inerte en la región del infrarrojo</p> <p>Las ventanas de las celdas se empañan fácilmente y es necesario pulirlas con frecuencia</p>	<p>Sensibilidad de interferencia espectral</p>
--------------------	--	--

	DESVENTAJAS
<p>ficar</p> <p>ambio</p> <p>truc-</p> <p>y no</p>	<p>Alta generación de residuos de solventes orgánicos</p>
	<p>Sólo para muestras volátiles y estables a altas temperaturas</p> <p>Para compuestos de bajo peso molecular</p> <p>Puede ocurrir degradación del analito</p>

2.2.4.- Elección de un método

Para la elección de un método analítico es necesario tener información sobre las propiedades fisicoquímicas del producto que se va a analizar, de sus productos de degradación, con base en esto se pueden elegir los más adecuados para el análisis¹¹.

Los criterios más importantes y relevantes que debe tener un método analítico indicativo de estabilidad¹¹:

- Sensible
- Selectivo
- Seguro
- Preciso
- Económico
- Corto tiempo de análisis

Una vez que se ha elegido el método se procede a validarlo con el fin de tener evidencia documentada de que éste arroja datos confiables.

2.3.- Validación de Métodos Indicadores de estabilidad (CLAR)

2.3.1. Definición

Según el Diccionario de la Real Academia Española³ define validación como: Acción y efecto de validar. Firmeza, fuerza, seguridad o fuerza de algún acto.

Validación: Proceso por medio del cual un método analítico es retado por quién desarrolla el método, o por quien lo utiliza, con la finalidad de establecer su eficiencia, exactitud, y precisión para el objeto que fue diseñado⁴.

Es la confirmación mediante suministro de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos para una utilización o aplicación específica prevista.

2.3.2.- Objetivo

El objetivo de la validación es contar con evidencia documentada de que el método analítico cumple con el propósito con el propósito para el cual fue desarrollado.

2.3.3.- ¿Cuándo realizar la validación?

Se debe de validar un método analítico cuando éste se desarrolló y si está validado debe revalidarse si hay cambios en:

- La síntesis del principio activo.
- La composición del producto terminado.
- El método analítico.

Dependiendo de los cambios que hayan ocurrido es el grado de revalidación que debe de realizarse⁶.

2.3.4. Algunos conceptos usados en la validación de Métodos Analíticos obtenidos de la NOM SSA 177-1998.

- **Adecuabilidad del sistema.-** Verificación de que el sistema (instrumento analista, equipo, sustancia de referencia, entre otros) opera con base en criterios preestablecidos, que permitan asegurar la confiabilidad de los resultados de los resultados de un método analítico.
- **Analito.-** Componente específico de una muestra, a medir en un análisis.
- **Calibración.-** Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.
- **Documentación.-** Conjunto de información que sustenta una actividad realizada.
- **Especificaciones.-** Descripción del material, sustancia o producto que incluye la definición de sus propiedades y características, con las tolerancias de variación de los parámetros de calidad.

- **Método analítico.-** Descripción de la secuencia de actividades, recursos, materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra.
- **Método analítico indicativo de estabilidad.-** Método cuantitativo capaz de detectar variaciones en las propiedades del material evaluado, debidas a las condiciones de almacenaje.
- **Método analítico oficial.-** Método que aparece en la literatura oficial reconocida.
- **Método analítico no oficial.-** Método que no aparece en la literatura oficial reconocida.
- **Muestra.-** Porción del material a evaluar.
- **Muestra analítica.-** Porción del material a evaluar de acuerdo al método analítico.
- **Muestra adicionada.-** Porción representativa del material a evaluar, a la que se le adicionan cantidades conocidas del analito.
- **Parámetros de desempeño.-** Parámetro específico a estudiar en un protocolo de validación.
- **Placebo analítico.-** Muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del analito.
- **Placebo adicionado.-** Muestra de un placebo analítico al cual se le adiciona una cantidad conocida del analito.
- **Protocolo de validación.-** Descripción de pruebas específicas para demostrar que un proceso da resultados que cumplen con los criterios preestablecidos de manera consistente.
- **Recobro.-** Cantidad del analito determinada en el placebo adicionado o muestra adicionada, empleando el método analítico.
- **Sustancia de referencia:** Sustancia de uniformidad reconocida destinada a utilizarse en comprobaciones analíticas físicas, químicas o microbiológicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con la sustancia en evaluación.

- **Sustancia de referencia primaria.-** Sustancia que es designada o reconocida por tener la más alta calidad metrológica, cuyas propiedades se aceptan sin referencia a otras sustancias.
- **Sustancia de referencia secundaria.-** Sustancia cuyas propiedades se asignan por comparación con una sustancia de referencia primaria, o bien, cuando es certificada mediante un procedimiento científicamente reconocido.

2.3.5.- Parámetros a validar

En el caso de la validación de métodos analíticos lo primero que se debe hacer es definir qué es lo que se va a validar, es decir plantear el objetivo para el cual se ha diseñado el método analítico, su descripción y su utilidad. Dependiendo de la naturaleza del método analítico es como se deben definir las características de la validación, los experimentos necesarios y establecer los criterios de aceptación. Una vez que se tiene definido lo anterior se elabora un plan de trabajo conocido también como protocolo de validación en el cuál se describen las pruebas que se van a realizar especificando la manera de llevar a cabo cada una de ellas, se realiza la validación y se genera un reporte con los resultados al término de ésta^{4, 6, 7, 11}.

Los parámetros pueden variar dependiendo el propósito de cada método por lo que se tiene que evaluar éste y ver que pruebas se tienen que realizar.

Según ICH Q2A “Text on validation of analytical procedures”, 1995; las pruebas que se le realizan a los métodos en la validación⁶:

PRUEBA	TIPO DE MÉTODO			
	IDENTIFICACIÓN	VALORACIÓN	IMPUREZAS	
			CUANTIFICACIÓN	LÍMITE
Exactitud	-	+	+	-
Precisión	-	+(1)	+(1)	-
Repetibilidad				
Presición	+	+	+	+

intermedia				
Especificidad(2)	+	+	+	+
Límite de cuantificación	-	-(3)	-	+
Límite de detección	-	-	+	-
Linealidad	-	+	+	-
Intervalo	-	+	+	-

(-) Significa que no se evalúa

(1) Si se hace reproducibilidad no es necesario

(+) Significa que se evalúa

(2) Falta de especificidad puede ser compensada por otro método

(3) Puede ser necesario

En el caso de los métodos analíticos usados en estudios de estabilidad deben evaluarse los siguientes parámetros ^{4, 6, 7, 11}.

- Linealidad
- Precisión
- Precisión intermedia
- Exactitud
- Especificidad
- Límite de detección y cuantificación (cuando aplique)
- Tolerancia
- Robustez
- Estabilidad de la muestra

2.3.5.1.- Linealidad

2.3.5.1.1 Definición

Es la habilidad de un sistema o método analítico que asegura que los resultados obtenidos son directamente proporcionales a la concentración del analito dentro de un intervalo definido¹¹.

La linealidad de un método analítico conoce como la capacidad de este de obtener resultados que son directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra (dentro de un rango) ⁶.

2.3.5.1.2 Procedimiento y criterios

En esta prueba se determina la linealidad del sistema de la siguiente manera:

- Se realiza una curva de calibración (concentración vs respuesta), utilizando al menos 5 puntos preparados por dilución de una solución stock la cual se prepara con estándar de pureza conocida, realizando el análisis por lo menos duplicado de cada uno de los puntos. El intervalo entre las concentraciones utilizadas debe de cubrir el 100 %, este porcentaje corresponderá a la concentración del fármaco cuando no presente degradación^{4, 6, 11}.
- Una vez obtenida la curva se obtiene^{4, 6, 7, 11}:
 1. Intervalo de confianza IC(pendiente), no debe incluir al cero
 2. (r^2) el cual debe ser mayor o igual a 0.98

Para la Linealidad del método

- Para esta se cargan placebos con al menos tres diferentes cantidades del analito, se preparan de manera independiente, y se realiza por triplicado el análisis. Las concentraciones elegidas para cargar los placebos deben de estar dentro del intervalo utilizado en la linealidad del sistema, incluyendo claro la concentración al 100 %. Con los datos obtenidos se realiza una gráfica (concentración vs respuesta) y se obtiene^{4, 6, 7, 11}:
 1. Valor cero que debe quedar incluido en el intervalo de confianza para la ordenada al origen.

2. Valor uno que debe quedar incluido en el intervalo de confianza para la pendiente.
3. (r^2) el cual debe ser mayor o igual a 0.98
4. Error relativo a la regresión no mayor a 2 %

2.3.5.2.- Precisión

2.3.5.2.1.- Definición

Se conoce como el grado de concordancia entre una serie de determinaciones obtenidas de repetir el análisis de una muestra homogénea. Se evalúa la repetibilidad ⁷.

2.3.5.2.2.- Procedimiento y criterios

La precisión del sistema se determina por el análisis por sextuplicado de una solución al 100 % preparada por dilución a partir de una solución stock^{4, 6, 7, 11}.

- Una vez obtenidos los resultados se calcula el coeficiente de variación el cual no debe ser mayor a 2%.

La precisión del método

Esta se determina con 6 placebos cargados de manera independiente al 100 % se analizan con las mismas condiciones de operación y el mismo analista.^{4, 6, 7, 11}.

- Una vez obtenidos los resultados se calcula el coeficiente de variación el cual no debe ser mayor a 2%.

2.3.5.3.- Precisión intermedia

2.3.5.3.1.- Definición

En esta se evalúa la reproducibilidad del método que es el grado de concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo diferentes condiciones como diferente día y diferente analista⁷.

2.3.5.3.2.- Procedimiento y criterios

Se determina mediante el análisis por triplicado de una muestra homogénea del producto final, valorada por dos analistas y en dos días diferentes utilizando el mismo equipo y las otras condiciones^{4, 6, 7, 11}.

- Una vez obtenidos los resultados, estos no deben de presentar un coeficiente de variación mayor a 2%.

2.3.5.4.- Exactitud

2.3.5.4.1.- Definición

La exactitud de un método analítico representa la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el % de recobro obtenido en el análisis de muestras a las que se le ha adicionado cantidades conocidas del analito^{7, 11}.

2.3.5.4.2.- Procedimiento y criterios

Se determina con al menos seis placebos cargados de manera independiente con la cantidad correspondiente al 100% del analito de interés, utilizando el método con las mismas condiciones y el mismo analista^{4, 6, 7, 11}.

- Una vez obtenidos los resultados del análisis se evalúa % de recobro debe estar entre (98,0 a 102,0 %), con un coeficiente de variación no mayor a 2%.

2.3.5.5.- Especificidad

2.3.5.5.1.- Definición

Es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra o sustancias de degradación del activo. El pico del analito no debe tener interferencia de otros componentes ajenos y ser separados del pico del analito en un cromatograma⁷.

2.3.5.5.2.- Procedimiento y criterios

Lo primero que se debe hacer es establecer las posibles sustancias interferentes y adicionar cantidades conocidas de estas, solas o combinadas a la muestra y evaluar su respuesta al método, bajo las mismas condiciones del análisis⁷.

Si se cuenta con los productos de degradación, preparar muestras con placebo adicionado de estos, el placebo adicionado del analito, placebo adicionado de analito y productos de degradación y analizar con el método⁷.

En caso de no contar con los productos de degradación se pueden emplear, dependiendo de la naturaleza química del analito y si es posible, las siguientes condiciones para favorecer la inestabilidad del analito en la muestra⁷:

- Someter el analito, placebo y muestra en un horno a 70°C - 120°C ó a 20°C, por debajo del punto de fusión del analito de 2 a 4 semanas.
- Exponer el analito, placebo y muestra a luz UV, fluorescente y/o humedad relativa, por un tiempo apropiado.

- Hacer soluciones del analito, ajustando el pH (1-2) y/o de (10-12) y someterlas a 60°C a 80°C por un tiempo apropiado.
- Para formas líquidas o semisólidas. adicionar peróxido de hidrógeno para favorecer la oxidación del analito.

El tiempo y las condiciones se deben de seleccionar con el fin de degradar al analito.

Al analizar los resultados la respuesta del método únicamente debe ser por el analito, sin que las sustancias de degradación o excipientes interfieran en ella, para que cumpla con esta prueba⁷.

2.3.5.6.- Límite de detección y límite de cuantificación

2.3.5.6.1.- Definición

Esta prueba aplica si el método determina límite o valoración de impurezas.

El límite de detección es la concentración mínima del analito en una muestra que puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones aceptables, bajo las condiciones de operación establecidas^{4, 7}.

El límite de cuantificación es la concentración mínima del analito, que puede ser cuantificada con precisión y exactitud aceptables, bajo las condiciones de operación establecidas^{4, 7}.

Existen varias metodologías para esta prueba pero la más usada es una curva de calibración y desviación estándar de la regresión⁷.

2.3.5.6.2.- Procedimiento y criterios

Se deben preparar por lo menos tres concentraciones de la sustancia de interés a valores menores o que incluya la especificación de la prueba de impurezas límite para límite de detección, o que incluya la especificación del contenido/valoración de la prueba de impurezas para límite de cuantificación, ya sean por dilución o por pesadas independientes⁷.

Una vez obtenidos los resultados de curva calcular:

- El valor de la pendiente (b_1)
- Coeficiente de determinación (r^2)
- El intervalo de confianza para la pendiente [$IC(\beta_1)$]
- La desviación estándar de la regresión ($S_{y/x}$)

Con los datos anteriores se calculan:

Límite de detección:

$$LD = \frac{3,3 \times S_{y/x}}{b_1}$$

Límite de cuantificación:

$$LC = \frac{10 \times S_{y/x}}{b_1}$$

Para que esta prueba sea aceptable el coeficiente de determinación (r^2) debe ser mayor o igual a 0.98, y [$IC(\beta_1)$] no debe incluir el cero⁷.

2.3.5.7.- Robustez

2.3.5.7.1.- Definición

Es la capacidad del método analítico de mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en los parámetros normales de operación del método. Se evalúa la influencia de factores internos del método^{4, 7}.

2.3.5.7.2.- Procedimiento y criterios

Primero se tienen que establecer los factores instrumentales como: (presión, temperatura de la columna, velocidad de flujo, etc.) que se consideren críticos^{4, 7}.

Una vez elegidos los factores a modificar, en cada condición establecida se analiza la muestra por lo menos por triplicado^{4, 7}.

Reportar el % obtenido las muestras a condición normal de operación y para las muestras de las otras condiciones de operación. Calcular la media aritmética para la condición normal, y la media aritmética de cada condición establecida^{4, 7}.

La diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición respecto a la condición normal debe ser no mayor a 2%.^{4, 7}.

2.3.5.8.- Tolerancia

2.3.5.8.1.- Definición

Se refiere a la reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo diferentes condiciones normales de operación como pueden ser equipos, columnas. Es decir se prueba la influencia de factores externos del método^{4, 7}.

2.3.5.8.2.- Procedimiento y criterios

Se deben definir los factores externos que se van a probar, se fijan por lo menos dos condiciones de uso, se analiza una misma muestra por lo menos por triplicado para cada condición, se reporta el contenido, potencia ó valoración del analito en las muestras^{4, 7}.

Con los datos obtenidos calcular^{4, 7}:

- La media aritmética (y),

- Desviación estándar (S)
- Coeficiente de variación, debe ser no mayor a 2%.

2.3.5.9.- Estabilidad Analítica de la muestra

2.3.5.9.1.- Definición

Es la propiedad de una muestra preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y concentración de la sustancia de interés después de almacenarse durante un tiempo determinado por el analista bajo condiciones específicas^{4, 7}.

2.3.5.9.2.- Procedimiento y criterios

Se determina por comparación de los resultados de los análisis iniciales de tres muestras con los obtenidos de las mismas muestras después de permanecer por un tiempo determinado en diferentes condiciones. La diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición respecto a la condición normal debe ser no mayor a 2%.^{4, 7}.

3.- Discusión

La estabilidad de los medicamentos es una propiedad importante, ya que conociendo ésta información, se pueden establecer las condiciones óptimas para mantenerla durante la vida útil del medicamento es decir desde que se produce hasta que es consumido por los clientes. El estudio de la estabilidad también proporciona los datos necesarios para establecer la fecha de caducidad, asegurando que el medicamento antes de esa fecha conserva las características que presentaba cuando se fabricó.

Es importante evaluar la estabilidad de medicamentos en sus diferentes categorías (física, química, microbiológica, biológica), ya que de no evaluarse cada una de ellas representa un alto riesgo de salud para los consumidores, desde leve hasta grave. Algunos problemas que se pueden presentar son:

- Falta de actividad terapéutica
- Intoxicación por productos de degradación
- Infecciones microbianas
- Muerte

Como se mencionó existen normas nacionales e internacionales en las que se indican cómo deben llevarse a cabo los estudios de estabilidad es decir las condiciones a las que debe someterse el medicamento, pero hay que tomar en cuenta las características del mismo para ver cuáles son las que aplican.

Los estudios de estabilidad se realizan cuando el medicamento es nuevo para conocer cómo se comporta, cuando se realiza algún cambio en el proceso de fabricación, acondicionamiento, etc., para ver si estos cambios afectan la estabilidad del medicamento.

Los métodos empleados para evaluar la estabilidad de los medicamentos son diversos, se conocen como métodos analíticos indicadores de estabilidad, dentro de estos el más usado en los laboratorios actualmente es la cromatografía de

líquidos de alta resolución (CLAR), ya que con esta técnica pueden separarse y cuantificarse los componentes en una matriz, además de tener una gran sensibilidad lo que permite cuantificar concentraciones muy pequeñas del analito de interés.

Estos métodos son de gran importancia ya que evidencian el comportamiento de los medicamentos en las diferentes condiciones a las que se someten.

Los métodos indicadores de estabilidad empleados en los estudios deben estar validados, ya que esto asegura con evidencia documental que los datos que se obtienen al emplearlo se comportan de manera consistente lo cual demuestra que son confiables y seguros.

En la actualidad no existe una norma que establezca específicamente los criterios para la validación, solo existen guías nacionales e internacionales en las cuales la mayoría de los laboratorios se basan para realizar la validación, la manera de llevarse a cabo la evaluación de los parámetros de una validación, así como los criterios de aceptación dependen de la guía en que se base y del mismo laboratorio, pero cualquier procedimiento o criterio que no esté especificado en algún documento debe justificarse.

Al comenzar el análisis de cada parámetro en la validación se debe evaluar la adecuabilidad del sistema, en la cual por lo regular se realiza el análisis de los estándares ocupados para la cuantificación, evaluándose los coeficientes de variación, en el caso de (CLAR) se determinan: Factor de ruido, factor de capacidad, platos teóricos, resolución. Estos parámetros aseguran que el sistema se encuentra en condiciones correctas para trabajar.

4.0.- Conclusión

- Se cumplió con todos los objetivos. Por lo tanto ahora sabemos que los estudios de estabilidad con métodos analíticos validados aseguran resultados confiables para tomar decisiones sobre el uso, manejo y almacenamiento de los medicamentos.

5.0- Bibliografía

- 1. Aguilar S.M. 1998**, Desarrollo de métodos analíticos y estudios de estabilidad para la sulfametazina sódica, en materia prima y plasma. Desarrollo y validación de un método analítico para evaluar la estabilidad de la sulfametazina sódica por CLAR, (tesis de licenciatura), Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan, Universidad Nacional Autónoma de México.
- 2. Cartensen J.T., 1990**, Drug stability, principles and practices, Marcel Dekker, Inc. USA.
- 3. Diccionario de Real Academia**, ed., 2001.
- 4. Guía de validación de métodos analíticos**, Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos (CNQFB), ed., 2002.
- 5. ICH [Q1A]**, Stability Testings of new Drug Substances and products.1994,-1
- 6. ICH [Q2A]**, Text on validation of analitycal procedures, 1995.
- 7. Manual** Desarrollo y Validación de métodos analíticos, Agilent technologies. Centro Educacional Analítica S.C.
- 8. NOM-059-SSA1-2004**, “Buenas prácticas de fabricación”.
- 9. NOM-073-SSA1-2005**, “Estabilidad de medicamentos”, publicada en 1996.
- 10. Rácz I., 1989**, Drug formulation, Jonh Wiley and sons, New York.
- 11. Sarabia M. M., López A. R., Rivera G. P., Díaz E., J., J., Cervantes S. A.**, Estabilidad de fármacos y medicamentos. UNAM (Cuautitlan).
- 12. Sbarbati de Nudelman, N. E., 1975**, Estabilidad de Medicamentos., El Ateneo, Argentina.
- 13. USP 31, 2008.**
- 14. Valdés, J. R.**, “La estabilidad de los productos farmacéuticos”, Industria Médico farmacéutica.
- 15. Villafuerte R. L.**, “Durabilidad ó estabilidad de medicamentos”. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.
- 16. Voight R., Bornschein M., 1987** “Tratado de tecnología farmacéutica, tomo II, Acribia, España.