



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN**

**EL ALMACENAMIENTO EN CÁMARAS Y CUARTOS CLIMÁTICOS PARA LA ESTABILIDAD DE  
FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS DE ACUERDO A LA NOM-073-SSA1-2005**

**TESIS BIBLIOGRÁFICA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A**

**GÓMEZ VÁZQUEZ VIANEY NALLELY**  
**ASESOR: Q. JOSÉ LUIS AGUILERA FUENTES**

**CUAUTILÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO 2015.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**EL ALMACENAMIENTO EN CÁMARAS Y CUARTOS CLIMÁTICOS PARA LA ESTABILIDAD DE  
FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS DE ACUERDO A LA NOM-073-SSA1-2005**

**TESIS BIBLIOGRÁFICA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A**

**GÓMEZ VÁZQUEZ VIANEY NALLELY**  
**ASESOR: Q. JOSÉ LUIS AGUILERA FUENTES**

**CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO 2015.**



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO  
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

El almacenamiento en cámaras y cuartos climáticos para la estabilidad de fármacos y medicamentos de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005.

Que presenta la pasante: Vianey Nallely Gómez Vázquez  
Con número de cuenta: 304331479 para obtener el Título de la carrera: Química Farmacéutico Biológica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 26 de Mayo de 2015.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	D.A.R. Juan José Díaz Esquivel	
<b>VOCAL</b>	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	
<b>SECRETARIO</b>	Q. José Luis Aguilera Fuentes	
<b>1er. SUPLENTE</b>	M. en C. Bernardo Francisco Torres	
<b>2do. SUPLENTE</b>	M. I. Claudia Mariano Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

IHM/mmgm\*

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme cumplir un sueño más, con subidas y miles de bajadas pero al final teniendo lo más importante VIDA.

A mi familia por el apoyo brindado y tolerancia durante estos largos años para lograr al fin este objetivo, las desveladas, desmañanadas etcétera, esto es para ustedes, gracias a ustedes, gracias por ser y por estar, los amo.

A Pamela por la compañía y apoyo siempre incondicional.

A mi grupo Fortaleza 4° y 5° paso, por ser parte importante de mi crecimiento diario personal y espiritual, a cada uno de esos conductos que pase lo que pase están hombro con hombro hasta el final final.

A Carla y Tina por su préstamo temporal de laptop, de no ser así hubiera puesto otro pretexto para no terminar pronto.

A mi profesor y amigo Bernardo Torres, por el apoyo, paciencia y ánimos para continuar, por esas palabras que solo una persona con “programa de acción” puede brindar a alguien más, un gusto coincidir en ese aspecto.

A mi asesor Q. José Luis Aguilera Fuentes por el gran apoyo, tiempo, pero sobre todo paciencia para la realización de este trabajo, que se convirtió en algo más que un asesor, un amigo, gracias Profe Aguilera.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio interior del L-121, Campo 1 de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la UNAM, bajo la asesoría del Químico José Luis Aguilera Fuentes.

## ÍNDICE

Objetivo general.....	11
Objetivos particulares.....	11
Introducción.....	12
<b>1. DEFINICIÓN DE MEDICAMENTO.....</b>	<b>15</b>
1.1 Clasificación de medicamentos.....	15
<b>2. DEFINICIÓN DE ESTABILIDAD.....</b>	<b>17</b>
2.1 Tipos de estudios de estabilidad.....	18
2.2 Estabilidad física.....	19
2.3 Estabilidad química.....	20
2.4 Estabilidad microbiológica.....	21
2.5 Estabilidad biológica.....	21
2.6 Criterios básicos para niveles aceptables de estabilidad.....	22
<b>3. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ESTABILIDAD DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO.....</b>	<b>23</b>
3.1 Factores ambientales.....	23
3.1.1 Luz.....	23
3.1.2 Condiciones físicas.....	24
3.1.2.1 Choques entre los envases del medicamento.....	24
3.1.2.2 Grandes variaciones de temperatura.....	25
3.1.2.3 Cadena fría.....	27
3.1.2.4 Variaciones de presión.....	27
3.2 Factores relacionados con el producto.....	28
3.2.1 Propiedades físicas y químicas del fármaco y excipientes.....	28
3.2.1.1 Influencia del excipiente / carácter higroscópico .....	28
3.2.1.2 Naturaleza química.....	28
3.2.2 Características del fármaco.....	29
3.2.2.1 Efecto de la cristalinidad en la absorción del agua.....	29
3.2.2.2 Efecto del polimorfismo y los solvatos.....	30
3.2.2.3 Efecto de los sustituyentes.....	32
3.3 Forma farmacéutica y composición.....	32
3.3.1 Formulaciones sólidas.....	32
3.3.1.1 Influencia del lubricante.....	32
3.3.1.2 Influencia del recubrimiento.....	32
3.3.1.3 Influencia de los conservadores.....	33
3.3.2 Formulaciones líquidas.....	33
3.3.2.1 pH.....	34

3.3.3 Formulaciones sólidas y líquidas / incompatibilidad e interacciones.....	35
3.3.3.1 Interacción fármaco-agua.....	36
3.3.3.2 Interacción fármaco-excipiente.....	37
3.3.3.3 Interacción fármaco envase.....	38
3.4 Proceso de fabricación / Condiciones ambientales y procesos tecnológicos.....	39
3.4.1 Efecto sobre el estado cristalino.....	39
3.4.2 Efecto de la cristalización.....	40
3.4.3 Efecto del secado.....	40
3.4.4 Efecto de la molienda.....	41
3.4.5 Efecto de la esterilización.....	42
3.5 Naturaleza del contenedor o envase.....	44
3.5.1 Tipos de envase.....	44
3.5.1.1 Recipientes de vidrio.....	44
3.5.1.2 Recipientes de plástico.....	45
3.5.1.3 Recipientes metálicos.....	46
3.5.1.4 Sistema de cierre del recipiente.....	46
3.5.1.5 Proceso de envasado.....	47
<b>4. ALTERACIONES QUÍMICAS.....</b>	<b>47</b>
4.1 Generalidades.....	47
4.2 Hidrólisis.....	48
4.2.1 Mecanismo de reacción.....	48
4.2.2 Protección contra la hidrólisis.....	50
4.2.2.1 Ajuste de pH.....	50
4.2.2.2 Solubilidad del principio activo.....	51
4.2.2.3 Reducción de la concentración del agua.....	52
4.2.2.4 Control de la temperatura de almacenamiento.....	52
4.2.2.5 Efecto de los tensoactivos.....	53
4.2.2.6 Generalidades de los tensoactivos.....	53
4.3 Oxidación.....	61
4.3.1 Mecanismo de la oxidación.....	61
4.3.2 Protección contra la oxidación.....	63
4.3.2.1 Ajuste de pH.....	63
4.3.2.2 Exclusión de iones metálicos.....	63
4.3.2.3 Exclusión del oxígeno.....	64
4.3.2.4 Protección contra la luz.....	65
4.3.2.5 Antioxidantes.....	66

4.3.2.6 Efecto de los tensoactivos.....	70
4.4 Fotólisis.....	71
4.4.1 Efecto de las moléculas de fármaco después de la absorción de energía luminosa, sobre los sistemas biológicos.....	71
4.4.2 Uso del actinómetro.....	72
4.4.3 Compuestos susceptibles de sufrir reacciones fotoquímicas.....	72
4.4.4 Efectos adversos atribuibles a la degradación fotolítica.....	74
4.4.5 Protección contra la fotodegradación.....	74
4.5 Catálisis.....	75
4.5.1 Catálisis homogénea.....	76
4.5.2 Catálisis heterogénea.....	76
4.5.3 Catálisis ácido-base específica.....	77
4.5.4 Catálisis ácido-base general.....	78
4.5.5 Utilidad de los perfiles de pH.....	78
4.6 Pirólisis.....	79
4.6.1 Descarboxilación.....	80
4.6.2 Deshidratación.....	81
4.7 Racemización.....	81
<b>5. ALTERACIONES FÍSICAS.....</b>	<b>82</b>
5.1 Alteraciones de la estructura cristalina.....	82
5.2 Alteraciones en la homogeneidad de la distribución.....	82
5.3 Alteración de la consistencia o del estado de agregación.....	82
5.4 Alteración del comportamiento en cuanto a solubilidad.....	83
5.5 Alteraciones de las proporciones de hidratación.....	83
5.6 Medidas de estabilización.....	83
<b>6. ALTERACIONES MICROBIOLÓGICAS.....</b>	<b>84</b>
6.1 Conservadores.....	84
6.1.2 Mecanismo de acción de los conservadores.....	85
6.1.3 Requisitos que debe cumplir un conservador.....	86
6.1.4 Clasificación.....	87
<b>7. OBJETIVO DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.....</b>	<b>87</b>
<b>8. ¿POR QUÉ LLEVAR A CABO ESTUDIOS DE ESTABILIDAD?.....</b>	<b>88</b>
8.1 Razón sanitaria.....	88
8.2 Razón legal.....	88
8.3 Razón económica.....	88
<b>9. DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DEL PERÍODO ÚTIL Y LA FECHA DE CADUCIDAD.....</b>	<b>89</b>

<b>10. AJUSTES EN LA FORMULACIÓN.....</b>	<b>91</b>
<b>11. NORMALIZACIÓN Y REGULACIÓN.....</b>	<b>92</b>
<b>12. NORMATIVIDAD APLICABLE A ESTUDIOS DE ESTABILIDAD / NOM-073-SSA1-2005, ESTABILIDAD DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS.....</b>	<b>93</b>
12.1 Campo de aplicación.....	93
12.2 Tipos de estudios de estabilidad.....	93
12.3 Estudios de estabilidad acelerada.....	93
12.4 Estudios de estabilidad a largo plazo.....	94
12.5 Programa anual de estabildades.....	94
12.6 Zona climática.....	94
<b>13. FÁRMACO NUEVO (INGREDIENTE ACTIVO NUEVO).....</b>	<b>95</b>
13.1 Selección de lotes.....	95
13.2 Sistema contenedor.....	95
13.3 Parámetros a evaluar y metodología analítica.....	95
13.4 Condiciones del estudio.....	95
13.5 Fármacos para almacenarse bajo condiciones de refrigeración.....	96
13.6 Fármacos para almacenarse bajo condiciones de congelación.....	97
<b>14. FÁRMACO CONOCIDO (INGREDIENTE ACTIVO CONOCIDO) .....</b>	<b>97</b>
14.1 Selección de lotes.....	97
14.2 Sistema contenedor-cierre (sistema de envase).....	98
14.3 Parámetros a evaluar y metodología analítica.....	98
14.4 Condiciones del estudio.....	98
<b>15. MEDICAMENTOS NUEVOS.....</b>	<b>99</b>
15.1 Selección de lotes.....	99
15.2 Sistema contenedor-cierre.....	99
15.3 Parámetros a evaluar y metodología analítica.....	100
15.4 Solicitud de registro.....	100
15.5 Condiciones del estudio.....	100
15.6 Caso general.....	100
<b>16. MEDICAMENTO CONOCIDO.....</b>	<b>104</b>
16.1 Selección de lotes.....	104
16.2 Sistema contenedor cierre.....	104
16.3 Parámetros a evaluar y metodología analítica.....	104
16.4 Solicitud registro.....	104
16.5 Condiciones del estudio.....	104
16.6 Caso general.....	105

<b>17. BUENAS PRÁCTICAS DE ALMACENAMIENTO.....</b>	<b>106</b>
17.1 Cadena de suministro.....	108
17.2 Almacenes.....	108
17.3 Cámaras y cuartos climáticos.....	116
<b>18. COMITÉ INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (ICHQ1).....</b>	<b>119</b>
18.1 Historia y objetivos.....	119
<b>19. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA NOM-073-SSA1-2005 E ICH Q1.....</b>	<b>125</b>
<b>20. NOM-059-SSA1-2006, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICA DEDICADOS A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTO.....</b>	<b>135</b>
20.1 Objetivos.....	135
20.2 Campo de aplicación.....	135
20.3 Validación y calificación.....	135
20.3.1 Generalidades.....	135
20.3.2 Impacto de la validación.....	136
20.3.3 Calificación y validación.....	136
20.4 PMV (Plan Maestro de Validación).....	136
20.5 Protocolos de calificación y validación.....	137
20.6 Reportes de calificación y validación.....	137
20.6.1 Calificación.....	137
20.7 Validación de sistemas computacionales.....	138
20.7.1 Firmas electrónicas.....	138
20.8 Guías para calificación y validación.....	139
<b>21. ESTUDIO DE CONDICIONES AMBIENTALES PARA INSTALACIONES Y EQUIPOS.....</b>	<b>139</b>
21.1 Mapeo de condiciones ambientales de cámaras refrigeradas, depósitos y/o almacenes.....	140
21.2 Perfiles de temperatura para Unidades de Transporte Refrigerado.....	144
21.3 Perfiles de temperatura para equipos.....	148
<b>22. DOCUMENTACIÓN DE ACUERDO A LA NOM-059-SSA1-2006.....</b>	<b>151</b>
22.1 Tipos de documentos.....	151
22.2 Elaboración y control de la documentación.....	152
22.3 BPD (Buenas Prácticas de Documentación).....	153
22.4 Resguardo de documentos.....	153
22.5 Aspectos generales de las buenas prácticas de documentación (bpd).....	154
22.6 Niveles de un sistema de documentación.....	155

<b>23. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>157</b>
<b>24. CONCLUSIONES.....</b>	<b>160</b>
<b>25. GLOSARIO.....</b>	<b>161</b>
<b>25.1. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.....</b>	<b>168</b>
<b>26. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>169</b>

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Revisar la importancia del almacenamiento de medicamentos, como producto terminado y en la etapa de desarrollo en cuartos y cámaras climáticas para su estabilidad, de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.

### **Objetivos particulares:**

\*Analizar la normatividad aplicable a estudios de estabilidad en México.

\*Destacar la importancia de la aplicación de la ICH Q1 y realizar un análisis comparativo con la NOM-073-SSA1-2005 Estabilidad de fármacos y medicamentos.

\*Vincular la importancia de la aplicación de la NOM-059-SSA1-2013, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos así como de las Buenas Prácticas de Documentación (BPD) enfocado específicamente a la validación de las cámaras y cuartos climáticos utilizados en el almacenamiento para la estabilidad de los medicamentos.

## INTRODUCCIÓN

La salud es lo más importante en la vida de un ser humano, en algunas ocasiones para mantenerla es indispensable el uso de medicamentos (Lorenzo, 2010), los cuales deben ser efectivos, de la más alta calidad y con alto grado de estabilidad, para no poner en riesgo la salud del paciente. La estabilidad se define como la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados, (Gonzalo Hernandez, 2010) por lo que es necesario realizar estudios de estabilidad de los medicamentos ya terminados para lograr la más alta calidad, es decir, para su venta al público. El objetivo de estos estudios es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz. Por esto es fundamental establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad, que asegura que durante ese periodo los medicamentos no perderán sus propiedades farmacéuticas. Existen normas por las que se rigen las empresas para fabricar medicamentos de manera adecuada como la NOM-059-SSA1-2006 Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, y la NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.

Las normas ICHQ1A, ICHQ1B, ICHQ1F / NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos establecen como requisito la realización de estudios de estabilidad a los medicamentos que se comercializan en el país y el extranjero (Harmonisation, 2003).

Un área importante de los estudios de estabilidad integral es el almacenamiento de los productos en cámaras climáticas sometidas a diferentes condiciones de temperatura, humedad relativa y luz (Fotoestabilidad), para garantizar la seguridad de los productos, las cámaras y cuartos climáticos deben contar con sus calificaciones periódicas.

Para cumplir lo que especifica la NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos es necesario someter a almacenamiento los medicamentos de acuerdo a su tipo, es decir, si son nuevos o conocidos, ya que los estudios deben realizarse a distintas condiciones climáticas de humedad y temperatura en cámaras y cuartos climáticos.

El presente trabajo analiza la importancia del seguimiento de las normas que rigen el área farmacéutica, en específico la NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos, ya que existen empresas especializadas que prestan servicios almacenamiento en cámaras climáticas para estudios de estabilidad de medicamentos a clientes de la industria farmacéutica, de dispositivos médicos, química, cosmética, hospitalaria y alimenticia. Para esta análisis se utilizaron conocimientos adquiridos durante la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo, en particular de materias como Análisis de Medicamentos, Tecnología Farmacéutica, Fisicoquímica y Química Orgánica.

El tema es importante para la sustentante de la presente tesis debido a que su primer trabajo relacionado con la carrera fue como becaria en el área de estabilidades en la empresa Citec, donde sus principales actividades fueron: monitoreo de condiciones ambientales en cámaras y cuartos climáticos por medio de higrocrones, termocrones y un software especializado, mantenimiento interno de las mismas, desde limpieza hasta orden del producto almacenado, emisión de gráficas y reportes para clientes cuyos productos concluyeron su periodo de almacenamiento, todo esto en conjunto para garantizar que el producto almacenado se encontraba en buen estado y dentro de las especificaciones que rige la Nom-073, de esta manera contribuir a su satisfacción; sabemos de la importancia de los estudios de estabilidad en los medicamentos y es necesario seguir al pie de la letra la Norma debido a que, cualquier falla en el periodo de almacenamiento y/o pérdida de condiciones en las cámaras y cuartos climáticos donde se almacena el producto podría conllevar a resultados erróneos en los estudios de estabilidad que repercuten directamente en la salud del paciente. Además del almacenamiento se debe tomar en cuenta el trayecto desde que salen de las cámaras climáticas hasta donde llegan a realizarles el estudio de estabilidad, es por eso que debe

considerarse el tipo de transporte, rutas y manejo del mismo medicamento. Durante su estancia en la empresa observó que los clientes ponían gran énfasis en que las cámaras y cuartos no perdieran las condiciones climáticas esperadas, sin embargo al momento de transportarlas muchas veces el tipo de transporte no era el adecuado, los medicamentos eran expuestos a temperaturas muy altas debido a la logística que seguían; lo cual motivo a investigar más a fondo las normas que rigen actualmente el tema de almacenamiento de medicamentos, en especial la NOM-073 y las ICH, así como un poco más acerca del transporte, cadena de suministro, cadena fría y el tipo de calificaciones, que indica la NOM-059, que se realizan tanto a equipos como transportes para garantizar la seguridad de los medicamentos.

## 1. DEFINICIÓN DE MEDICAMENTO

Medicamento: toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas (NOM-059-SSA1-2013).

Se entiende por fármaco toda sustancia química que interactúa con los organismos vivos. Los medicamentos son aquellas sustancias químicas que se utilizan para prevenir o modificar estados patológicos o explorar estados fisiológicos para beneficio de quien los recibe. Son sustancias útiles en el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades del hombre (Gilman, Manual de farmacología y terapéutica, 1990).

### 1.1 Clasificación de medicamentos

Existen varias clasificaciones para los medicamentos, de las cuales la más comúnmente aceptada es aquella que se basa en las principales acciones farmacológicas y/o usos terapéuticos de los mismos, de acuerdo a la siguiente Tabla:

**Tabla 1. Clasificación de los medicamentos de acuerdo a las principales acciones farmacológicas y/o usos terapéuticos (Gilman, Manual de farmacología terapéutica, 1990).**

GRUPO No.	DESCRIPCIÓN	MEDICAMENTOS
1	Fármacos que actúan en la sinapsis y uniones neuroefectoras	✕ Agonistas colinérgicos    ✕ Escopolamina ✕ Agentes colinesterasa    ✕ Atropina
2	Fármacos que actúan sobre el sistema nerviosos central	✕ Anestésicos                    ✕ Antiepilépticos ✕ Gases terapéuticos          ✕ Opioides ✕ Hipnóticos                    ✕ Analgésicos ✕ Sedantes
3	Antinflamatorios	✕ Histaminas                    ✕ Tratamiento antiasma ✕ Derivados lipídicos          ✕ Analgésicos

		antipiréticos
4	iones y sales	☒ Sales de sodio      ☒ Sales de potasio
5	Drogas que afectan el sistema renal y el metabolismo de electrolitos	☒ Xantinas      ☒ Tiácidas y sulfonamidas ☒ Diuréticos osmótico    ☒ Compuestos Mercuriales
6	Agentes cardiovasculares	☒ Nitratos orgánicos      ☒ Antiarrítmicos ☒ Antihipertensivos      ☒ Glucósidos cardiacos
7	Fármacos que afectan funciones intestinales	☒ Control de la acidez    ☒ Motilidad gastrointestinal ☒ Control de úlceras
8	Fármacos que afectan la motilidad uterina	☒ Oxitocina      ☒ Agentes tocolíticos ☒ Prostaglandinas      ☒ Alcaloides
9	Quimioterapia para infecciones parasitarias	☒ Antihelmínticos      ☒ Antimálaricos ☒ Antiprotozoarios      ☒ Amebicidas
10	Quimioterapia para infecciones microbianas	☒ Sulfonamidas      ☒ Cloranfenicol ☒ Penicilinas      ☒ Trimetropina ☒ Cefalosporinas      ☒ Antimicóticos ☒ Sulfametoxazol      ☒ Antivirales ☒ Antivirales      ☒ Antibióticos
11	Quimioterapia con agentes antineoplásicos	☒ Antimetábolitos ☒ Antibióticos
12	Agentes que actúan sobre los componentes de la sangre	☒ Anticoagulantes ☒ Antiplaquetarios ☒ Trombolíticos
13	Hormonas	☒ Adenohipoficiarias      ☒ Insulina ☒ Tiroidea y antitiroidea    ☒ Paratiroidea
14	Vitaminas	☒ Hidrosolubles (complejo B y ác. ascórbico) ☒ Liposolubles (A, D, K, E)
15	Medicamentos del sistema respiratorio	☒ Antihiestámnicos      ☒ Antitusígeno

No todos los medicamentos que se encuentran disponibles en el mercado se elaboran con principios activos sintetizados químicamente. Existen diversos productos que provienen de la biotecnología, como los anticoagulantes, dismutasas, eritropoteínas,

interferones, interleucinas, anticuerpos monoclonales, péptidos, vacunas y otros. Así mismo como los de origen natural y remedios herbolarios, actualmente se encuentra un proyecto de modificación de la NOM-073: *PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-073-SSA1-2014, ESTABILIDAD DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS, ASÍ COMO DE REMEDIOS HERBOLARIOS*, en la cual establece las especificaciones y los requisitos de los estudios de estabilidad que deben de efectuarse a los fármacos, medicamentos, así como a los remedios herbolarios, para uso humano, que se comercialicen en territorio nacional.

Esta Norma es de observancia obligatoria para: las fábricas o laboratorios de materias primas para la elaboración de medicamentos o productos biológicos, para uso humano y fábricas o laboratorios de medicamentos o productos biológicos para uso humano o fábricas o laboratorios de remedios herbolarios, que producen fármacos, medicamentos, así como remedios herbolarios, que se comercialicen en los Estados Unidos Mexicanos.

## **2. DEFINICIÓN DE ESTABILIDAD**

Es la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil (NOM-073-SSA1-2005).

Es la capacidad de un fármaco o medicamento para permanecer dentro de las especificaciones establecidas, para asegurar su identidad, potencia, calidad y pureza, durante el periodo de reanálisis o de caducidad (Q1A, 1994).

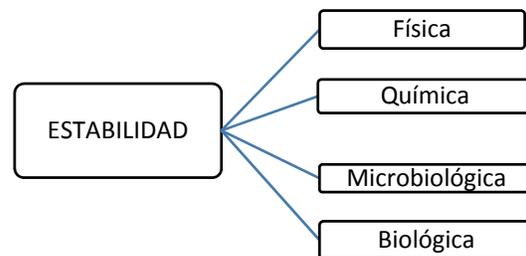
Bajo el concepto de estabilidad, referido al medicamento, se entiende que éste último, mantenido bajo condiciones definidas de almacenamiento en los envases destinados a este fin y a su comercialización, no muestra alteración en sus características esenciales de calidad, o su alteración alcanza sólo un grado admisible (Voight, 1982).

La estabilidad de una preparación farmacéutica también se puede definir como el grado de resistencia a los cambios químicos y físicos. La eficacia de la preparación debe

permanecer constante, o cambiar solo dentro de los límites especificados, hasta la fecha de expiración (Racz, 1989).

## 2.1 TIPOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

La siguiente figura representa los tipos de estabilidad:



*Figura 1. Tipos de estabilidad (Sarabia, 2004).*

### 2.2. Estabilidad física

Son los cambios que ocurren en las propiedades físicas como color, uniformidad, resuspendibilidad, transparencia, solubilidad, viscosidad Ph etcétera. Estos cambios pueden ser fundamentales en la efectividad terapéutica del medicamento.

El conocimiento de la estabilidad física de una fórmula es importante por 3 razones primordiales.

1. Un producto farmacéutico debe tener aspecto agradable, elegante, y profesional todo el tiempo que permanezca en los estantes. Toda alteración del aspecto físico, como pérdida del color o turbiedad, puede hacer que el paciente o el consumidor pierda su confianza en el producto.

2. Como algunos productos se expenden en recipientes de dosis múltiples, hay que asegurar la uniformidad del contenido de componente activo en función del tiempo. La solución turbia o una emulsión con separación de fases puede acarrear un patrón posológico disparejo.
3. El producto farmacéutico debe cumplir con un determinado periodo de vida de almacenamiento para que el paciente pueda aceptarlo. Toda alteración del sistema físico puede hacer que el medicamento pierda su disponibilidad para el paciente (Isidro, 1998).

En este tipo de estudio se consideran algunas de las propiedades físicas mensurables que cambian en función, del tiempo, de la temperatura o de algún otro factor de modificación. Interesa fundamentalmente determinar los parámetros factibles de ser tratados cinéticamente, a fin de poder predecir su estabilidad una vez que se observe la forma en que son modificados por valores extremos del factor o los factores de alteración (Valdes, 1998).

### **2.3 Estabilidad química**

Las alteraciones químicas, atañen tanto a los fármacos como a los excipientes, a pesar de que los estudios de estabilidad se dirijan exclusivamente al contenido en principios activos, las alteraciones químicas son provocadas por hidrólisis, oxidación, reducción, descarboxilación, desesterificación y esterificación, polimerización, despolimerización, etcétera. La estabilidad química es, generalmente, la más estudiada y consiste en la determinación, a través del tiempo, del mantenimiento de la integridad química de un medicamento, así como su potencia establecida en la etiqueta durante el tiempo de vencimiento señalado, empleando para ello métodos de análisis químico-físicos específicos. Puede contemplar el aislamiento, purificación y determinación de productos de descomposición (Villafuerte, 2001).

## 2.4 Estabilidad microbiológica

En ciertas circunstancias y debido a la presencia constante de microorganismos (bacterias, hongos y virus) los preparados farmacéuticos pueden ser contaminados a través del aire, así como por los equipos que en su preparación se utilicen.

Dependiendo de la composición y del estado físico de los preparados farmacéuticos, la contaminación microbiana será más o menos probable. Así encontramos que las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas son más propensas al ataque microbiano, sobre todo por su contenido en agua, así como por la presencia de excipientes que a menudo son buenos medios de cultivo. Como ejemplos se encuentran las emulsiones, cremas, geles, gotas orales, nasales, y oculares, así como las formas farmacéuticas de aplicación parenteral (Sarfraz, 2004).

Los microorganismos provocan varias alteraciones no deseadas en las formas farmacéuticas, entre las cuales se encuentran: la turbidez de las soluciones, los malos olores, la posibilidad de una infección directa por microorganismos patógenos, una elevada toxicidad generada por los desechos metabólicos de los microorganismos la pérdida de actividad farmacológica por la degradación microbiana de los fármacos, la inestabilidad de las formas farmacéuticas por la degradación microbiana de los excipientes, etcétera.

Por estas razones y para evitar el desarrollo de microorganismos, se incorporan a la formulación agentes antimicrobianos. Los más utilizados son los ésteres del ácido parahidroxibenzoico (nipagin, nipasol), el ácido benzoico y su sal sódica. Se añaden en concentraciones bajas (<0.5 %). (Ver capítulo 6: Alteraciones microbiológicas).

En resumen podemos decir que la estabilidad microbiológica, estudia si la esterilidad o resistencia al crecimiento microbiano establecida en la formulación es efectiva durante el periodo de vigencia señalado. Puede incluir la determinación de la potencia de los antibióticos a fin de comprobar su capacidad (Villafuerte, 2001).

## 2.5 Estabilidad biológica

Este tipo de estabilidad está relacionada principalmente con aquellos productos de fuerte actividad biológica tales como enzimas, hormonas, etcétera.

Puede también relacionarse con la estabilidad química en el estudio de la toxicidad de determinados productos de descomposición a fin de establecer límites adecuados para los mismos (Valdes, 1998).

## 2.6 Criterios básicos para niveles aceptables de estabilidad

La USP (United States Pharmacopeia) XXIV define los criterios básicos para niveles aceptables de estabilidad pertenecientes a parámetros químicos, físicos, microbiológicos, terapéuticos y toxicológicos, mismos que se detallan en la siguiente tabla: (USP, 38, 2015).

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 los límites especificados.
Física	Las propiedades físicas originales, incluyendo apariencia, aceptabilidad, 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 los límites especificados.
Terapéutica	Los efectos terapéuticos se mantienen sin cambio
Toxicológica	No ocurre incremento significativo en la toxicidad.

**Tabla 2. Criterios básicos para niveles aceptables de estabilidad.**

### **3. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ESTABILIDAD DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO**

Las causas que condicionan la estabilidad de los medicamentos son de dos tipos:

\*La labilidad propia de las sustancias activas y de los excipientes o coadyuvantes, que viene condicionada en último término por su estructura y propiedades químicas y fisicoquímicas.

\*Los factores externos como temperatura, humedad, aire y luz, que inducen o aceleran reacciones que devalúan la calidad o la actividad del medicamento (Voight, 1982).

De lo anterior se desprende que, los factores que más pueden influir en la intensidad y velocidad de deterioro de un producto farmacéutico son los siguientes:

I. Factores ambientales:

\*Calor

\*Humedad

\*Luz

\*Oxígeno

\*Otras condiciones físicas, como vibración o congelación

II. Factores relacionados con el producto

\*Las propiedades químicas y físicas del fármaco y de los elementos auxiliares (como excipientes) utilizados, por ejemplo, la presencia de ciertas impurezas, la forma particular polimórfica o cristalina, el tamaño de las partículas y la posible presencia de agua o de otro disolvente

\*La forma farmacéutica y su composición

\*El proceso de fabricación utilizado, inclusive condiciones ambientales y procesos tecnológicos

\*La naturaleza del contenedor o de los envases con los que el producto puede entrar en contacto directo o que de cualquier otra forma puede influir sobre la estabilidad.

### **3.1 FACTORES AMBIENTALES**

Los factores ambientales (calor, luz, humedad oxígeno), pueden influir en la estabilidad de los fármacos y de los medicamentos debido a que, cuando un empaque y su contenido llegan al mercado, dejan de estar en un ambiente controlado. La exposición al calor, el frío, la luz, humedad, los golpes y la vibración pueden afectar de manera adversa al producto, especialmente cuando las condiciones exceden los límites de protección señalados en el empaque (Forcinio, 1998).

#### **3.1.1 Luz**

Este parámetro se debe considerar al momento de elegir el empaque primario del medicamento, ya que la energía luminosa es capaz de proporcionar la actividad necesaria para que se produzca una reacción química; son numerosos los casos de medicamentos cuya estabilidad depende del efecto de la luz (Valdes, 1998).

#### **3.1.2 Condiciones físicas**

Cualquiera que sea el transporte, por tierra, aire o mar, el producto se encuentra expuesto a varios riesgos:

El transporte propio, el estacionamiento, mientras se espera la carga o descarga, puede exponer los productos a la humedad, la acción solar, la lluvia, etcétera. Se ha comprobado el deterioro de comprimidos de sulfato de neomicina (aparición de coloración), de grageas de sulfato ferroso (formación de una superficie pegajosa, indicadora de una fusión o ablandamiento de recubrimiento), de comprimidos de

mandelato de metenamina (olor irritante, desagradable) y de inyectables de progesterona (aparición de copioso material cristalino).

Cabe aclarar que en ninguno de los casos de los productos mencionados se había excedido el período útil, y que las muestras conservadas en condiciones óptimas de almacenamiento no sufrieron descomposición (Sbarbati, 1975).

### **3.1.2.1 Choques entre los envases de medicamento**

Los choques repetidos pueden ocasionar modificaciones fisicoquímicas que no se advirtieron en las muestras que no pasaron por este tratamiento, como cristalizaciones, sedimentaciones, ruptura de emulsiones, etcétera.

### **3.1.2.2 Grandes variaciones de temperatura**

El mayor número de casos de inestabilidad de medicamentos es resultado del efecto de la temperatura, ya que hoy en día la mayoría de los medicamentos son preparados y empacados en un determinado laboratorio y de ahí enviados a lugares con muy diversos climas. Si no han sido consideradas las diferentes temperaturas que pueden enfrentar, los medicamentos son más vulnerables a la inestabilidad, por lo cual es conveniente estudiar las temperaturas a diferentes regiones (Sarabia, 2004).

Por ejemplo, la exposición al sol de un vehículo puede elevar su temperatura hasta 60 a 70°C. Además un vagón expuesto un día a pleno sol, demora una semana en volver a la temperatura ordinaria. También, el transporte por camión, somete la carga a temperaturas elevadas (se han encontrado temperaturas de hasta 60°C en la parte superior de la carga), de la misma manera que el transporte por barco (a veces hay una temperatura superior a los 70°C en el interior de la bodega) (Sbarbati, 1975).

Por esto es importante tomar en cuenta la validación y calificación del desempeño térmico para sistemas de transporte de acuerdo a lo descrito en la United State Pharmacopeia (USP) Edición 37 en la monografía <1079>. Los sistemas de transporte de medicamentos se deben monitorear continuamente mediante sistemas de monitoreo calibrados (verificación continua), o se deben calificar los sistemas de transporte y

basarlos en datos históricos relativos al proceso. No obstante, puede resultar aceptable el uso de datos de estabilidad de producto, así como una evaluación de riesgos de la cadena de suministro para justificar el transporte sin monitorear o calificar continuamente el sistema de transporte. Los estudios de transporte operativos y de desempeño deben constituir una parte genérica del protocolo formal de calificación que pueda usar análisis en ambientes controlados o de campo de prueba real, dependiendo del canal de transporte proyectado. Estos estudios deben reflejar configuraciones de carga, condiciones y extremos ambientales esperados reales. El análisis se debe llevar a cabo en sistemas de envasado térmico activo y pasivo. (Ver numeral 21.2 *Perfiles de temperatura para unidades de transporte refrigerado* página 140).

### **3.1.2.3 Cadena fría**

Muestras biológicas, reactivos, sueros, vacunas, insulina, algunos antibióticos, colirios y pomadas oftálmicas entre más de cien especialidades farmacéuticas necesitan conservarse entre 2°C y 8 °C para no perder sus propiedades, involucrando en esta conservación de la temperatura tanto a la compañía productora como a los distribuidores, a los farmacéuticos y a los pacientes.

Como se mencionó anteriormente muchos factores inciden sobre la estabilidad de un producto farmacéutico, como la actividad de los principios activos, la interacción potencial entre los principios activos y excipientes, el proceso de elaboración, la forma posológica, el tipo de recipiente, revestimiento, cierre y las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulación, cuando los medicamentos se someten a temperaturas más altas que las adecuadas, pueden verse afectadas las siguientes propiedades:

\*Químicas: Pueden producirse reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis, descarboxilación, racemización, evaporación de disolventes, polimerización, volatización de aceites esenciales y de destrucción de sustancias termolábiles (proteínas).

\*Físicas: Pueden alterarse algunas propiedades originales: apariencia, uniformidad, etc.

\*Terapéuticas: Pueden modificarse los efectos terapéuticos.

\*Toxicológicas: Pueden ocurrir cambios en la toxicidad por formación de productos tóxicos.

Las vacunas son productos inmunobiológicos compuestos por microorganismos (ya sean bacterias o virus) que pueden encontrarse en diversos estados:

\*Microorganismos vivos pero atenuados (microorganismos mutados que han perdido su actividad).

\*Microorganismos inactivados o muertos (inactivación por procedimientos físicos como el calor o por procedimientos químicos mediante uso, por ejemplo, del formaldehído).

\*Microorganismos no completos o partes de ellos, como los antígenos de superficie del VHA o del VHB, o bien polisacáridos capsulares (vacuna neumocócica), o polisacáridos conjugados a proteínas como la vacuna contra la meningitis tipo C.

Como consecuencia de esta composición biológica, estos productos requieren unas condiciones específicas de conservación, debiendo permanecer en todo momento dentro del rango de temperaturas comprendido entre 2°C y 8°C, a estos productos se los denomina comúnmente como termolábiles. Temperaturas superiores a dicho rango pueden producir la inactivación o pérdida de actividad de la vacuna y temperaturas inferiores pueden llegar a congelarla, produciéndose una pérdida total de actividad. Para conseguir que este rango de temperatura no se vea alterado, en ningún momento de la vida de la vacuna (desde su fabricación hasta su administración al paciente) se pone en marcha la denominada CADENA DE FRÍO.

Es una cadena de suministro de temperatura controlada. Una cadena fría que se mantiene intacta garantiza al consumidor que el producto de consumo que recibe durante la producción, transporte almacenamiento y venta no se ha salido de un rango de temperatura dada.

Las Cadenas de Frío se emplean tanto en el abastecimiento de productos farmacéuticos, así como también en la provisión de algunos alimentos y reactivos químicos y su temperatura se debe mantener desde el lugar de producción hasta el último eslabón de la cadena de distribución, el paciente.

(Ver numeral 21. *Estudio de condiciones ambientales para instalaciones y equipos* página 135, y numeral 17. *Buenas prácticas de almacenamiento* (Cadena de suministro) Pag 102).

#### **3.1.2.4 Variaciones de presión**

El transporte por vía aérea provoca en cada despegue una depresión que se mantiene durante el vuelo y retoma la presión normal al aterrizar. Esto puede repercutir sobre el cierre de los envases.

Las pruebas sobre los efectos del transporte aéreo en medicamentos pueden reemplazarse pasando sucesivamente los productos por una campana de vacío durante una hora a una presión de 600 mm y sacándolos por media hora. Este procedimiento se repite 5 veces. La presión indicada corresponde a la de un avión moderno, que vuela a 8000 m, cuya atmósfera en la cabina es llevada a las condiciones de presión de 2000 m de altura (Helman, 1981).

Los factores antes expuestos pueden desencadenar reacciones de degradación, que según el agente atacante, se pueden clasificar como: solvólisis (agua u otros disolventes), oxidación (oxígeno), fotólisis (luz), pirolisis (calor), etcétera.

Una explicación más detallada sobre cada una de estas reacciones se dará en la parte correspondiente a alteraciones químicas, así como la manera en que pueden evitarse o disminuirse los efectos nocivos de éstas sobre el producto.

## **3.2 FACTORES RELACIONADOS CON EL PRODUCTO**

Se necesita considerar la importancia de los diluentes, lubricantes, aglutinantes y desintegrantes sobre la estabilidad de los comprimidos, así como también la influencia de los excipientes considerados inertes sobre la estabilidad de otras formas farmacéuticas: soluciones, emulsiones, pomadas, etcétera (Sarabia, 2004).

Se ha comprobado que estos componentes inertes aceleran a menudo la degradación química del principio activo; modifican sus características farmacotécnicas, como el tiempo de disgregación, tiempo de disolución, friabilidad, dureza, entre otras, influyen de otra forma sobre la disponibilidad biológica del medicamento y modifican sus posibilidades de absorción, o provocan cambios organolépticos indeseables (Sbarbati, 1975).

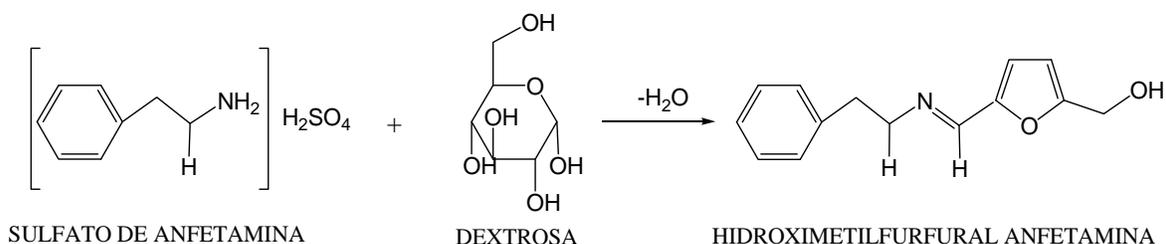
### **3.2.1 Propiedades físicas y químicas del fármaco y excipientes**

#### **3.2.1.1 Influencia del excipiente / Carácter higroscópico**

La higroscopicidad del excipiente es un factor de importancia. Cuando el excipiente no es higroscópico, su influencia en distintas condiciones de humedad resulta prácticamente nula. Por ejemplo, cuando la solubilidad de los excipientes en agua es baja, como la del carbonato de calcio, la humedad es absorbida solamente por el principio activo, el cual se encuentra en menor cantidad. Por el contrario, con excipientes muy solubles en agua o muy higroscópicos (sacarosa, glucosa, cloruro de sodio), el principio activo queda prácticamente disuelto en una solución saturada del excipiente, lo que ocasiona una drástica caída en la estabilidad del fármaco y gran sensibilidad del mismo a la humedad ambiente (Florence, 2006).

#### **3.2.1.2 Naturaleza química**

La naturaleza química del excipiente tiene mucha importancia, ya que pueden producirse reacciones entre éste y el principio activo. Así se ha observado interacción entre el sulfato de anfetamina y la dextrosa en solución. El producto responsable del oscurecimiento de la solución se identificó como hidroximetilfurfural-anfetamina, que resulta de una reacción de Schiff entre la amina y el grupo aldehído del hidrato de carbono.



**FIGURA 2. Reacción de Schiff entre el sulfato de anfetamina y la dextrosa.**

La mayoría de las reacciones de hidrólisis son susceptibles a catálisis ácida o básica y en consecuencia, compuestos que son fácilmente hidrolizables serán más estables en excipientes neutros que en ácidos o alcalinos. En un estudio de la aspirina con distintos excipientes, se encontró muy buena estabilidad con los compuestos neutros como el almidón o el talco, mientras que los excipientes básicos como el bicarbonato de sodio, trisilicato de magnesio o fosfato disódico aceleran notablemente la degradación, y en un año de exposición a la temperatura ambiente, el compuesto se convierte totalmente en ácido salicílico libre (Sbarbati, 1975).

### 3.2.2 Características del fármaco

#### 3.2.2.1 Efecto de la cristalinidad en la absorción del agua

La higroscopicidad de los materiales es una característica que en algunos productos da pésimos resultados, pues al atraer la humedad afecta la estabilidad de los productos.

En muestras de celulosa (Elcelma, Rehocel, Avicel) se encontró que a mayor cristalinidad había una menor capacidad de absorción del agua que se encontraba en el aire. De igual manera se estudiaron dos muestras de azúcar, una cristalina y la otra más o menos amorfa (vidrio), y se encontró que la primera, con una humedad relativa hasta del 70%, no absorbió humedad y mantuvo su peso constante, mientras que la muestra amorfa, expuesta a la misma humedad relativa, ya había absorbido agua en una cantidad de 300 mg/cm<sup>2</sup>. Dados que los ejemplos anteriores, es claro que a mayor cristalinidad menor será la capacidad de absorción de agua (Sarfraz K. , 2004).

### **3.2.2.2 Efecto de polimorfismo y los solvatos**

Algunas sustancias, como el carbono elemental y el fósforo, existen en más de una forma cristalina y se dice que son polimórficos. Los polimorfos se distinguen entre ellos por diversos criterios: temperatura de fusión, densidad, propiedades ópticas, eléctricas, estructura cristalina y solubilidad. Estas diferencias en sus propiedades físicas son tales, que a cada forma le confieren un comportamiento característico. Casi todos los compuestos orgánicos de cadenas largas exhiben polimorfismo.

Dependiendo del disolvente, temperatura y pH, estos compuestos pueden cristalizar en varios estados (formas inestables, semiestables o estables). Bajo ciertas condiciones, la transformación de un estado a otro puede ocurrir muy lentamente, así que pueden presentarse simultáneamente diferentes polimorfos en las preparaciones farmacéuticas. Las diferentes solubilidades y velocidades de absorción de los polimorfos pueden influir en el efecto terapéutico del medicamento (Pradeau, 2001).

Por ejemplo, la manteca de cacao (aceite de Teobroma) es una grasa natural polimórfica. Consiste principalmente de un glicérido y funde en un estrecho rango de temperatura (34-36°C). Puede existir en cuatro diferentes formas polimórficas de las cuales sólo una es estable. Esto es importante en la preparación de supositorios. Si se calienta a un punto donde quede completamente licuada (aproximadamente a 35°C), los cristales del polímero estable se destruyen y la masa no cristaliza hasta que se enfría a 15°C. Los cristales que forma son inestables y los supositorios funden a 25°C. Los supositorios de

manteca de cacao deben además prepararse a menos de 35°C. Cuando el líquido formado se enfría, el sólido es más estable y funde a 34°C. De ahí que actualmente ya no sea utilizada la manteca de cacao en la elaboración de supositorios (Sarabia, 2004).

El polimorfismo es frecuente en la química farmacéutica, 63% de los barbitúricos, 40% de las sulfonamidas y 67% de los esteroides (cortisona, metilprednisolona, prednisolona) son polimorfos (Pradeau, 2001).

Los diferentes polimorfos pueden tener varias velocidades de absorción en el organismo, lo que lleva a una disminución o aumento de la actividad biológica. En casos extremos, un polimorfo puede ser tóxico. Si surgiera una forma polimórfica desconocida durante el proceso de manufactura, podría tener gran impacto para la compañía productora, ya que la FDA no permite la comercialización de nuevas formas cristalinas si no se establecen sus características exactas.

El palmitato de cloranfenicol (CAPP) es un ejemplo de cómo el polimorfismo puede afectar el comportamiento de los fármacos. CAPP es un antibiótico de amplio espectro, que cristaliza en al menos 3 formas polimórficas y una amorfa. La forma A es la más estable y es la que se comercializa. Sin embargo, la forma B, es más activa que la forma A y puede ser peligroso administrarla. La forma polimórfica B puede originarse durante el proceso de fabricación o por las condiciones de almacenamiento (Bernstein, 1989).

Por lo anterior, es vital que los investigadores involucrados en la formulación de productos cristalinos sean capaces de seleccionar el polimorfo con las características correctas y así poder anticipar problemas tales como la cristalización de polimorfos indeseados. Para ello, deben establecerse las formas polimórficas probables (Knapman, 2000).

En referencia a los solvatos, en los Estados Unidos fue otorgada una patente para cristales de vitamina B<sub>12</sub> en forma de coenzima, la cual se presenta en forma de hidrato y con la propiedad de ser estable a la luz y al calor. En un experimento en que se sometió a la forma estándar se degradaba 25%.

Para medir el efecto de la temperatura se sometieron ambos productos a 85°C durante una hora y se encontró otra vez que mientras el hidrato A llegó a una concentración del 73%, el producto estándar se degradó hasta un 24%.

Aquí es conveniente señalar también que los productos amorfos, por ejemplo la penicilina G, tanto sódica como potásica, son menos estables químicamente que los correspondientes cristales. La penicilina potásica cristalina puede soportar sin descomposición el calor seco durante varias horas, mientras que bajo las mismas condiciones la presentación amorfa perdió considerablemente su actividad (Villafuerte, 2001).

### **3.2.2.3 Efecto de los sustituyentes**

Los efectos de los sustituyentes sobre la velocidad de degradación pueden dividirse fundamentalmente en dos tipos: efectos polares y efectos estéricos. Los primeros dependen de la clase de los respectivos orbitales electrónicos, y los segundos del tamaño o volumen que éstos ocupan en el espacio.

## **3.3 FORMA FARMACÉUTICA Y COMPOSICIÓN**

### **3.3.1 Formulaciones sólidas**

Las formulaciones sólidas son más frecuentemente administradas, un ejemplo son los comprimidos y las cápsulas. Los métodos utilizados para su producción en gran escala requieren otros materiales además de los principios activos, por lo tanto se deben considerar ciertos factores importantes en la formulación, a continuación se describen algunos.

#### **3.3.1.1 Influencia del lubricante**

Cuanto más neutro sea el carácter del lubricante, menos nocivo será su efecto. Se ha encontrado, por ejemplo, que el estearato de calcio, el ácido esteárico y el estearato de magnesio son inconvenientes para la aspirina, y tiene una acción proporcional a su

concentración, mientras que los aceites minerales y los ésteres glicéricos prácticamente causan descomposición.

Un lubricante ácido, en cambio, puede utilizarse para formulaciones con un fármaco de naturaleza ácida. Usando ácido esteárico como lubricante de grageas de sulfato de anfetamina no se produce decoloración por envejecimiento, pero esto no ocurre cuando este es reemplazado por lubricantes alcalinos, como estearato de magnesio o estearato de sodio. La alcalinidad del medio convierte parte de la sal en la base libre, la cual reacciona con la lactosa de la formulación, decolorándose (Sbarbati, 1975).

### **3.3.1.2 Influencia del recubrimiento**

La función del recubrimiento es proteger el medicamento de la acción de los agentes externos, sea durante el almacenamiento (humedad, oxígeno, otros gases) o la administración (saliva, jugo gástrico, etcétera), y su elección debe basarse en las propiedades del principio activo y en la función que ha de cumplir. Se ha informado, por ejemplo, que los supositorios que contienen vitamina B<sub>12</sub> son estables unos pocos meses, mientras que el periodo útil puede extenderse a dos años si se protege la vitamina por microencapsulación (Michael, 2001).

A fin de evitar reacción en el estómago y su disolución en el intestino delgado, se trataron cápsulas de gelatina con formaldehído para disminuir su disolubilidad. Las cápsulas frescas fueron muy efectivas, pero como el formaldehído seguía reaccionando con la gelatina, al pasar el tiempo, las cápsulas resultaban tan resistentes a la humedad y al ataque enzimático que se excretaban intactas.

De lo anterior se deduce la importancia de analizar la acción del recubrimiento desde los puntos de vista químico y físico (Sbarbati, 1975).

### **3.3.1.3 Influencia de los conservadores**

La efectividad de un conservador es importante en la selección de una fecha de vencimiento. Varios son los factores que influyen. Para la gran mayoría de los ácidos

orgánicos usados (ácido benzoico, ácido sórbico etcétera), la efectividad depende de la concentración del ácido no disociado, y ésta será mayor cuanto sea el pH.

La estabilidad del conservador también es función del pH. Por ejemplo, el clorobutanol se hidroliza fácilmente a valores de pH altos y, en consecuencia, no podría usarse en medios alcalinos. A pH 7.5 se degrada el 90% del conservador en sólo 11 días a la temperatura ambiente, y no se recomienda su uso a valores de pH mayores que 5.0.

El conservador puede interactuar asimismo con otros excipientes o con el fármaco, por ejemplo, el metil y el propilbarabeno interaccionan con macromoléculas hidrofílicas como las de los derivados de la celulosa (metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa), el PVP, los alginatos; los compuestos fenólicos pierden parte o la totalidad de su capacidad antiséptica.

Tanto la eficacia como la estabilidad de los agentes conservadores son muy sensibles a diversos factores y deberían controlarse en todos los estudios de estabilidad (Sbarbati, 1975).

### **3.3.2 Formulaciones líquidas**

Hay diversos factores dentro de la formulación susceptibles de acelerar o disminuir la velocidad de las reacciones e incluso, a veces, de inhibirlas. En el caso de las formas farmacéuticas líquidas, como inyectables, soluciones, emulsiones, colirios, jarabes entre otros, el pH del vínculo y su capacidad para regularlo son fundamentales. También influyen conjuntamente la fuerza iónica del medio y su constante dieléctrica, de modo que puede modificarse absolutamente la estabilidad de una formulación con un cambio en el excipiente que aumente o disminuya el pH, la fuerza iónica o la constante dieléctrica en la forma deseada, para lograr retrasar la velocidad de degradación.

No siempre estos parámetros son manipulables a voluntad (el pH, por ejemplo está muy condicionado a la forma de administración), pero es útil conocer a fondo su influencia sobre la estabilidad del principio activo a fin de lograr la formulación más estable, compatible con el resto de los requerimientos (Sbarbati, 1975).

### **3.3.2.1 pH**

La velocidad de degradación de muchos fármacos está estrechamente ligada al pH y quizá sea el factor más importante a tener en cuenta para asegurar su máxima estabilidad. Determinados fármacos pueden ser estables a un pH dado, pero en contacto con otros valores de pH pueden descomponerse. Se han publicado muchos perfiles de pH en función de la velocidad de degradación y pueden ser usados para determinar el pH de máxima estabilidad de un fármaco. Después de que se determina el rango de pH en que se estabiliza el fármaco, pueden prepararse soluciones amortiguadoras para mantener dicho pH durante la vida de anaquel esperada o durante el tiempo que dure la terapia en la cual sea utilizado (Helman, 1981).

### **3.3.3 Formulaciones sólidas y líquidas / incompatibilidades e interacciones**

Es atractivo pensar en una tableta como una aglomeración de partículas individuales, independientes unas de otras. Sin embargo, esto en realidad no es así. Por su naturaleza, las partículas están fundidas entre sí (por fracturas o deformaciones plásticas), y si el área de contacto creada se encuentra dos componentes diferentes de la tabla (uno es el fármaco), entonces hay posibilidad de interacción (Cartensen, 1990).

Por interacción se entiende cualquier efecto que se produce recíprocamente, entre dos o más componentes de un sistema y que pueden afectarlo, ya sea de forma positiva o negativa. Las interacciones que pueden conducir a incompatibilidades se producen por:

- \*Principios activos entre si

- \*Principios activos y excipientes

- \*Excipientes entre sí

- \*Principios activos y excipientes con los materiales de empaque

- \*Contaminantes de las sustancias utilizadas con principios activos y excipientes (Sarabia, 2004).

La incompatibilidad se define como una alteración degradativa de una forma farmacéutica, que puede ser provocada por interacciones entre dos o más componentes, durante un proceso que ocurre relativamente rápido (Reyes, 1998).

Las incompatibilidades se clasifican en:

**\*Incompatibilidades manifiestas:** Son las alteraciones que se perciben con los sentidos, como ocurre con las alteraciones de solubilidad y dispersión (por ejemplo turbidez, precipitación, coagulación, agregación), alteraciones de la viscosidad y la consistencia (por ejemplo, solidificación, fluidificación), y alteraciones de color, olor y sabor (por ejemplo desarrollo de gases, cambios de color).

**\*Incompatibilidades invisibles u ocultas:**

Son alteraciones no perceptibles por los órganos de los sentidos. Solo es posible detectarlas e investigarlas mediante ensayos adecuados de actividad y liberación, sobre todo, de los fenómenos físico-químicos que perjudican el valor del medicamento (como la formación de complejos solubles y asociados, o las adsorciones). Dos sustancias que sean incompatibles a concentraciones elevadas, pueden ser compatibles a concentraciones más bajas. Por otra parte, hay que tener en cuenta que al disminuir la concentración de las sustancias, algunas incompatibilidades manifiestas pueden transformarse en incompatibilidades invisibles u ocultas (Voight, 1982).

### **3.3.3.1 Interacción fármaco-agua**

El tipo más común de interacción que se registra en las formas farmacéuticas sólidas es la que se da entre el fármaco y el agua.

Esto es muy importante en el caso de los medicamentos efervescentes, tal como lo demuestra lo siguiente:

“El ácido tartárico y el bicarbonato de sodio son la combinación común en tabletas efervescentes. Cuando la tableta se adiciona al agua, al ácido y la base reaccionan

formando dióxido de carbono, el cual produce el efecto de burbujas deseado. Esta reacción no debe tener lugar antes de que la tableta llegue al consumidor, ya que si esta reacción ocurre en el estado sólido, entonces:

- (a) El dióxido de carbono se formará en el contenedor
- (b) La tableta se volverá blanda
- (c) Al “reconstituirla” el efecto de burbujas se verá disminuido, debido a que el dióxido de carbono se perdió durante el almacenamiento (Cartensen, 1990).



De lo anterior se desprende que este tipo de medicamentos deben guardarse en envases herméticamente sellados (el aluminio es muy popular para este efecto). No obstante, si la humedad no es lo suficientemente baja, ocurrirá la reacción y, en este caso, la presión interna provocará que la envoltura de papel aluminio se “infle”.

### 3.3.3.2 Interacciones fármaco-excipiente

La interacción entre el fármaco y los excipientes puede influir adversamente en la estabilidad de la forma farmacéutica, por ello debe hacerse un estudio de preformulación para evaluar las posibles interacciones y evitar el uso de excipientes “problema” (Mitcher, 1979, vol 41, N. 7).

La degradación del principio activo es un fenómeno resultante entre otros factores, de la interacción fármaco-excipiente. Hay otro fenómeno importante de interacción con el excipiente, que es la formación de complejos. Si bien esto no altera el contenido químico del fármaco en sí, puede modificar su disponibilidad biológica. Tal es el caso por ejemplo, del polietilenglicol 4000, que forma con el fenobarbital un complejo poco soluble y reduce así la velocidad de absorción del barbitúrico. En otras ocasiones, la acción del excipiente es beneficiosa, como en los complejos acetato de sodio-teofilina y riboflavina-

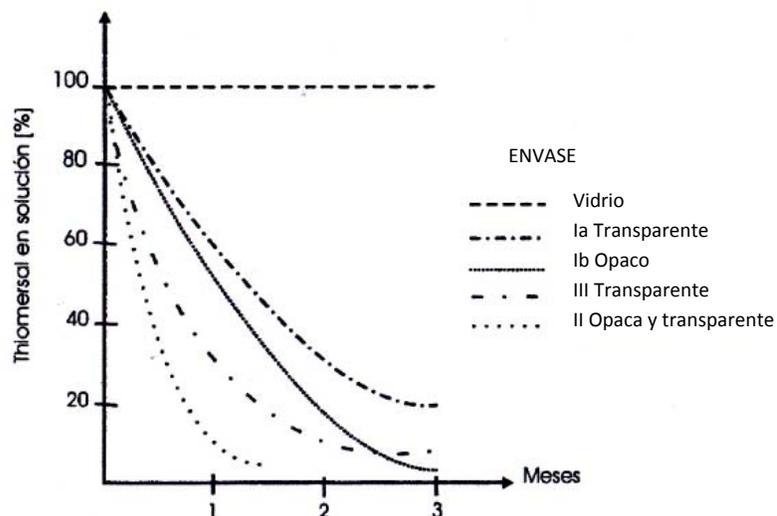
urea, o los compuestos de amonio cuaternario, en los cuales un salicilato o tricloroacetato aumenta su absorción gastrointestinal (Sbarbati, 1975).

El efecto de las interacciones fármaco-excipientes sobre la metodología analítica no puede ser ignorado. Frecuentemente, estas interacciones no sólo llevan a valores bajos en los estudios sino que también afectan la disponibilidad del fármaco para el paciente (Mollica, 1978).

### **3.3.3.3 Interacción fármaco-envase**

El alcalí de los envases de vidrio, los metales pesados de los envases metálicos, varios componentes de los tapones de los envases, etcétera, pueden penetrar en las preparaciones e inducir o acelerar reacciones de descomposición (Racz, 1989).

Muchos plásticos son capaces de ligarse por adsorción a medicamentos y excipientes (por ejemplo conservadores y antioxidantes). Por este motivo, pueden dar lugar a notables disminuciones de la actividad de medicamentos y excipientes, lo que frecuentemente, equivale a la pérdida total de sus efectos. Como por ejemplo puede citarse la adsorción de Thiomersal ([[(etilmercurio)tió]-2-benzoato de sodio), un conservador, en diversos tipos de polietileno (ver figura 3). En los casos desfavorables (curva II Opaca y transparente) al cabo del mes y medio aproximadamente, se ha perdido completamente la acción conservadora de dicha sustancia. El mismo comportamiento desfavorable registran las jeringuillas desechables de Nylon (Voight, 1982).



**Figura 3. Sorción de Thiomersal por polietileno a 50°C (Thiomersal 0.002% en solución isotónica, pH= 6.4).**

En el caso de las jeringuillas de un solo uso, se constató que debido al empleo de émbolos de nylon se absorbió ya el remanente de seguridad del conservador al cabo de una semana de almacenamiento. Por el contrario, reemplazando el nylon por polietileno o poliestirol no se producían pérdidas del mismo agente conservador.

Junto con la inactivación condicionada por adsorción, la aparición de incompatibilidades e inestabilidades puede atribuirse también a sustancias extractivas que, a partir de materiales plásticos, pueden pasar a las soluciones medicamentosas (Sasian, 1995).

### **3.4 PROCESO DE FABRICACIÓN / CONDICIONES AMBIENTALES Y PROCESOS TECNOLÓGICOS**

#### **3.4.1 Efecto sobre el estado cristalino**

Los materiales sólidos, en lo que se refiere a su grado de orden, pueden dividirse en tres grupos: materiales con regularidad y periodicidad en la orientación de las moléculas, los cuales corresponden al estado cristalino de la materia; materiales que demuestran nada más una periodicidad parcial, que corresponden al estado semicristalino o parcial-

crsitalino, finalmente, los materiales sin regularidad, o sea aquellos sin un orden intermolecular, estos están catalogados en el estado amorfo (Villafuerte, 2001).

Un nuevo concepto en relación con el grado de orden, derivado de la termodinámica, es la activación. Por activación se debe entender la transmisión de energía a un material a través de un procedimiento mecánico, proceso del cual resultará una estructura cristalina con un determinado grado de destrucción en su orden interno, estructura que por consiguiente tendrá más energía interna y será menos estable.

Para este proceso de activación deberá comprobarse si la modificación en las propiedades de los materiales tratados mecánicamente, se debe a un aumento o cambio de la superficie de las partículas o si realmente se debe a una activación (deterioro de la estructura cristalina), de los materiales.

Los cambios en la cristalinidad o grado de orden se han reconocido a través de la determinación de la densidad, del uso de la difracción de rayos X, de la espectroscopia infrarroja, de la obtención de fotografías con un microscopio electrónico, con el análisis térmico diferencial o calorimetría diferencial y también a través de métodos fisicoquímicos como la velocidad de hidrólisis y absorción de agua.

Entre los procedimientos que pueden generar una destrucción de la estructura cristalina se mencionan: la cristalización, el secado y la molienda.

### **3.4.2 Efecto de la cristalización**

Con la cristalización se generan forzosamente defectos en la estructura cristalina debido a la presencia de impurezas y cambios tanto en el proceso de enfriamiento como en la relación de las sobresaturaciones que se utilicen.

La cristalización de partículas en suspensión puede resultar en una distribución del tamaño de partícula diferente. Esto ocurre a menudo por fluctuaciones en la temperatura; incrementar la temperatura da como resultado una gran solubilidad (a

menudo con partículas pequeñas que se disuelven muy rápido) y disminuir la temperatura resulta en la cristalización del fármaco en solución en partículas que ya están presentes (Loyd, 2000).

### **3.4.3 Efecto del secado**

Durante el secado (por la evaporación del agua) se pueden generar defectos en la estructura cristalina, en especial el evaporar agua de cristalización, con lo cual se logra destruir de una manera considerable la estructura interna de los sólidos.

### **3.4.4 Efecto de la molienda**

Durante la molienda se presenta una cierta destrucción de la estructura interna debido a fenómenos de fricción, lo cual va acompañado por un aumento de volumen; la dimensión de este efecto depende en gran parte del material en sí, y será pequeña al principio, pero mayor cuando la molienda o tratamiento mecánico es más intenso.

Cuando hablamos de molienda, cabe hacer la aclaración de que en general es más conveniente hablar de tratamiento mecánico; entendiéndose bajo tratamiento mecánico no sólo la molienda sino también otros procesos como la compresión (Villafuerte, 2001).

La molienda es una operación en la cual se aplica una fuerza mecánica sobre un lecho o capa de polvos, la cual provoca frotamiento o fricción, procesos de ruptura y deformaciones. La ocurrencia de estos fenómenos conduce a la creación, multiplicación, corrimiento y transformación de los efectos en la red cristalina, en una escala microscópica. Smekal denominó esto como “fusión térmica” y realizó de esta manera la analogía entre presión, destrucción mecánica y amorfización térmica (pérdida de la estructura cristalina por fusión) (Perry, 2000).

Los efectos de la molienda sobre las propiedades físicas de los polvos han sido estudiados por algunos autores desde hace muchos años. Así por ejemplo, Bacon observó la

amorfización o deterioro de la red cristalina del grafito durante la molienda a través del análisis de rayos X. Gundermann reportó que el azúcar y la celulosa también mostraban amorfización después de largos periodos de molienda.

Junginger observó una transformación de sulfanilamida a través de la molienda, partiendo del polimorfo I. Llegó a obtener el polimorfo II en un 95% de rendimiento, o sea que en el equilibrio de la molienda quedó un 5% del polimorfo I, este equilibrio (95% - II con 5% - I) lo denominó equilibrio tribomecánico. En otro experimento con la misma sustancia en su forma polimórfica III, se demostró que con la molienda, había una transformación en un 100% hacia el polimorfo II. En este caso los números I, II, y III significan que el polimorfo I tiene el punto de fusión más alto que los demás, le sigue el polimorfo II y el polimorfo III es el que tiene el más bajo punto de fusión (Sarabia, 2004).

Resumiendo, el resultado del tratamiento mecánico de un material sólido presenta por un lado la alternativa de una transformación polimórfica y por otro lado la posibilidad de la activación o la amorfización.

### **3.4.5 Efecto de la esterilización**

Ante todo, debemos aclarar que, en lo que a estabilidad concierne, consideramos como producto terminado al medicamento envasado y esterilizado. En el desarrollo de un producto puede suceder que se hagan preparaciones piloto para los estudios de estabilidad y se envíen las muestras sin someterlas al proceso de esterilización pensando que no es importante para los objetivos de este estudio. Pero se debe tener presente que tanto las características químicas como físicas de un producto pueden variar después de someterlo a esterilización. Se ha encontrado, por ejemplo, que la esterilización por calor disminuía en 1.5 unidades el pH de la formulación de un antidepresivo. De modo que al estudiarse la estabilidad sin esterilizarlo, se hacía a pH 4.0 y no a pH 2.5, que era el obtenido después de la esterilización. Por ello debe comprenderse que los datos que se obtendrán en ambos casos no serán los mismos (Sarfaraz S. , 2004).

También la esterilización en frío por filtración aséptica se ha de efectuar antes del estudio de estabilidad, puesto que los agentes filtrantes pueden retener el material susceptible de producir reacciones de precipitación o adsorber ingredientes de la formulación. Así mismo, la filtración por membrana debe ser previa al estudio de estabilidad, ya que ésta impedirá la presencia de microorganismos, que pueden no sólo contaminar, sino hasta provocar reacciones que no ocurrirían en la formulación estéril.

Al elegir el proceso de esterilización es preciso tener en cuenta el o los principios activos que componen el medicamento y la forma farmacéutica en que se encuentran.

Es sabido que las reacciones de hidrólisis se aceleran por aumento de la temperatura, de manera que los fármacos muy sensibles a hidrólisis no podrán esterilizarse por calor cuando se encuentren en solución, si no están protegidos, por ejemplo vitamina B<sub>12</sub>, tetracina etc.

Además de la influencia de la temperatura sobre la degradación del fármaco en sí, la esterilización por calor puede modificar otros parámetros que, finalmente influirán sobre la estabilidad del principio activo. Los valores de pH, fuerza iónica, la constante dieléctrica, etcétera, son susceptibles de modificarse notablemente. Como dato, se puede mencionar que la ionización del agua a 120°C es 560 veces mayor que la temperatura ambiente.

Otro método que se utiliza, la esterilización por irradiación, exige especial cuidado no sólo por el problema de la estabilidad, sino también por el aumento de la toxicidad. Se ha informado, por ejemplo, que la estructura, de la penicilina se altera y que la actividad de la insulina prácticamente se destruye con la esterilización por irradiación, aún a la temperatura ambiente (Walsh, 2007).

Finalmente, merece especial atención la esterilización del agua usada para inyectables, ya que representa el componente mayor en gran número de formulaciones. Las condiciones en que el agua estéril es almacenada y manipulada, determinarán la naturaleza y la magnitud de la contaminación inorgánica, orgánica y bacteriana. Por ejemplo, el agua envasada en tanques de acero inoxidable contendrá vestigios de óxidos

como hierro, cromo y níquel. A medida que se retira el agua, va entrando aire al contenedor, sus gases son solubles en agua destilada, y además, se expone a la contaminación orgánica y microbiana.

La existencia de material inorgánico orgánico o microbiano altera también las propiedades físicas y químicas del agua. Se encontrarán entonces, diferencias en la estabilidad de las formulaciones según como estén preparadas, con agua recién destilada o con agua destilada y almacenada por distintos periodos (Sarabia, 2004).

### **3.5 NATURALEZA DEL CONTENEDOR Y ENVASE**

La finalidad del envase es proteger eficazmente el contenido farmacéutico de los factores degradantes externos e, indirectamente, también de los internos. En los casos en que se liberan componentes volátiles, que aceleran o catalizan la degradación, un envase que permita su eliminación será más eficaz para prolongar la estabilidad del producto que un recipiente hermético (Willig, 2001).

El envase así como también el proceso de envasado, condicionan la estabilidad y, en consecuencia, los estudios al respecto deben hacerse con el producto envasado en el mismo recipiente y con el mismo procedimiento de envase que será usado en escala industrial.

#### **3.5.1 Tipos de envase**

##### **3.5.1.1 Recipientes de vidrio**

A causa de sus características técnicas, el vidrio es el material de elección, siempre que se use el tipo adecuado para la formulación.

A continuación se muestra una tabla con los diferentes tipos de vidrio empleados en la fabricación de envases.

**Tabla 3. Tipos de vidrio empleados en la fabricación de envases para uso farmacéutico (USP, 38, 2015).**

TIPO DE VIDRIO	DESCRIPCIÓN
I	Altamente resistente, vidrio de borosilicato.
II	Vidrio de carbonato de calcio con un tratamiento en la superficie.
III	Vidrio de carbonato de calcio.
IV	Vidrio de carbonato de calcio, todo propósito.

La mayor interacción química proviene de la alcalinidad de algunos tipos de vidrio, y en algunos casos, se recomienda el depósito de una película de óxido de titanio u óxido de circonio en su superficie interior para prevenir el ataque químico. Mejor solución se ofrece, por cierto, el vidrio borosilicato, que es el que se recomienda para todos los inyectables.

Hay vidrios que se reciben un tratamiento especial para conferirles ciertas características, y en este caso las interacciones químicas con el producto envasado suelen ser distintas. El tratamiento con titanio, por ejemplo que se efectúa para aumentar la resistencia a los choques, incorpora titanio a la red cristalina (un vidrio neutro común contiene habitualmente silicio, calcio, sodio, aluminio, boro, y bario en distintas proporciones). Para proporcionarle color, se añaden al vidrio óxidos metálicos, que pueden ser de hierro, níquel, cobalto o manganeso, o metales como oro, plata y cobre. A fin de modificar la tensión superficial para facilitar el deslizamiento del líquido, suele aplicarse una capa de siliconas sobre la superficie.

Estos elementos son susceptibles a reaccionar con el producto envasado, especialmente si éste se encuentra en solución. Una solución ácida puede provocar la cesión de iones metálicos; una alcalina es capaz de atacar la red de sílice y producir pajuelas de vidrio, que pueden provocar lesiones graves cuando se encuentran en soluciones inyectables.

Para evitar esto, se aconseja incluir circonio en la composición del vidrio. Es recomendable el uso de sistemas amortiguadores en las soluciones a fin de prevenir cambios de pH por interacción con el envase, ya que una solución neutra puede volverse alcalina por la liberación de iones de sodio (Sbarbati, 1975).

#### **3.5.1.2 Recipientes de plástico**

Como consecuencia de la creación de más y mejores materiales (polietileno, poliestireno, cloruro de polivinilo, etcétera), la tendencia actual se orienta hacia el uso de recipientes de plástico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que muchos plásticos contienen componentes que se han añadido al producto por polimerización, como agentes plastificantes o estabilizantes, lubricantes, moldeantes, antiestáticos, etcétera, y pueden pasar el contenido del recipiente. Además de estas sustancias, el plástico tiene componentes de bajo peso molecular que son consecuencias del proceso de polimerización incompleto.

Todos los recipientes de plástico deben ser sometidos a una serie de ensayos físicos que permitan evaluar la interacción de sus componentes con los del preparado farmacéutico (Sbarbati, 1975).

#### **3.5.1.3 Recipientes metálicos**

Los envases de aluminio, estaño, plomo, etcétera, deben ser muy controlados en lo que atañe a su interacción con el fármaco; por lo general, su superficie interior se cubre con una película de material inerte. La desventaja del aluminio es su sensibilidad al ataque por ácidos y álcalis, por sales metálicas que son reducidas, o por el yodo, que reacciona con este metal en presencia de agua.

#### **3.5.1.4 Sistema de cierre del recipiente**

Tan importante como la calidad del material del recipiente es la del cierre o la tapa. Muchas veces se olvida que con respecto a la estabilidad, además del recipiente, hay que considerar su sistema de cierre.

En este aspecto, la ampollita cerrada a llama ofrece la máxima protección, pero se deben tener en cuenta los otros tipos de cierre. Es importante que no permita ninguna pérdida del producto, que impida en el mayor grado posible el intercambio con los agentes atmosféricos (humedad, oxígeno, anhídrido carbónico), y que no interaccione con ninguno de los componentes del producto. Puede ser de goma, plástico, corcho, metal, papel etcétera, y frecuentemente tiene un recubrimiento laminar que está en contacto directo con el preparado.

La goma tiene el problema de la posible interacción química con el producto envasado, hecho que puede ser muy grave en el caso de inyectables.

La estabilidad del conservador depende también del tipo de cierre y se han encontrado pérdidas totales en soluciones que contenían clorobutanol o alcohol bencílico, envasadas en recipientes cerrados con tapones de goma. El recubrimiento con politetrafluoretileno (teflón) aumenta la estabilidad, y ciertos productos que en 24 meses una pérdida superior al 30% de alcohol bencílico, mantienen prácticamente constante la concentración de éste cuando el cierre se protege con teflón (Winfield, 2000).

Algunas veces, el envase estrictamente cerrado ofrece menos protección al producto; son los casos en que se produce desprendimiento de agua o de otros componentes volátiles que facilitan la degradación. Se procura entonces que el cierre no sea hermético a fin de favorecer la eliminación de los vapores nocivos (Sbarbati, 1975).

### **3.5.1.5 Proceso de envasado**

Con respecto al proceso de envasado, interesa el control del contenido de humedad, de oxígeno, etcétera, ya que éstos son los agentes que condicionan la estabilidad.

En cuanto al contenido de humedad, éste suele ser fundamental, especialmente para ciertos antibióticos y, en estos casos, deberían realizarse controles de la estabilidad de

cada lote cuando no puede asegurarse una producción suficientemente controlada en el porcentaje de humedad del producto envasado (Sbarbati, 1975).

## **4. ALTERACIONES QUÍMICAS**

### **4.1 GENERALIDADES**

Las reacciones químicas que perjudican la conservación, como la hidrólisis, oxidaciones, reducciones, esterificaciones, descarboxilaciones, polimerizaciones etcétera, pueden presentarse en sistemas homogéneos (sistema multifase como por ejemplo, emulsiones, suspensiones y pomadas). Mientras en los primeros son posibles las investigaciones de cinética de reacción, en los sistemas multifase, a no ser que se trate de descomposiciones por mecanismos comprensibles a primera vista, el estudio de las reacciones no es viable o sólo condicionalmente. En estos casos, se recurre a procedimientos empíricos (observación de las alteraciones que se presentan durante el almacenamiento) para sacar conclusiones sobre la conservación (Sarabia, 2004). No obstante, la degradación de medicamentos en los sistemas homogéneos constituye también con frecuencia un proceso complejo de diversos tipos de reacciones que se dan como etapas sucesivas o como reacciones simultáneas (reacciones en paralelo) (Voight, 1982).

La mayor parte de las alteraciones de los principales activos se pueden clasificar en dos grandes grupos: la hidrólisis y la oxidación. Otro grupo que tiene importancia es la isomerización, especialmente la racemización. La última comúnmente puede tratarse como cualquier reacción térmica de primer orden, mientras otros tipos de isomerización son más difíciles de tratar. La descarboxilación hay que tomarla en consideración debido mayormente a que esa reacción de descomposición es la que ocurre en los ácidos p-amino salicílico y p-amino benzoico.

### **4.2 HIDRÓLISIS**

La hidrólisis es uno de los procesos de descomposición más frecuentemente encontrados. De hecho, solvólisis debería ser una terminología más apropiada, debido a que la descomposición también puede ocurrir en sistemas de disolventes no acuosos, a

diferentes velocidades. Algunos ejemplos de estos disolventes son el alcohol y la glicerina.

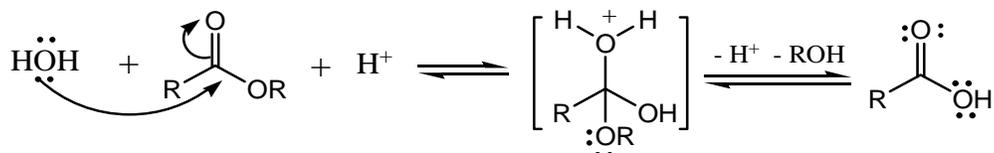
La presencia de un disolvente, como residuo de una granulaci3n o como una inclusi3n, puede remover mol3culas de los cristales y contribuir a su degradaci3n solvol3tica. En este caso los aspectos limitantes pueden ser la transferencia de humedad sobre o dentro del cristal.

Estos disolventes actúan como agentes nucleofílicos y atacan centros electropositivos en la mol3cula del fármaco. Las reacciones de solvol3sis más comúnmente encontradas en la inestabilidad de los fármacos son aquellas que involucran compuestos carbonilo lábiles tales como ésteres, lactonas y lactamas (Sarabia, 2004).

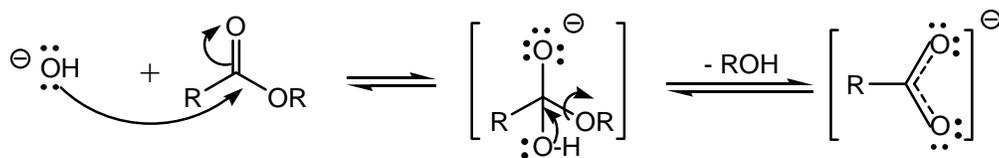
#### 4.2.1 Mecanismo de reacci3n

La hidrólisis de ésteres se produce por ruptura de la uni3n covalente de un átomo de carbono con otro de oxígeno. Este proceso que se cumple espontánea e inexorablemente, aunque casi siempre en forma lenta, es acelerado por la presencia de catalizadores. Hay que distinguir entre catálisis ácida y básica:

a) Hidrólisis de éster catalizada por ácido:



b) Hidrólisis de éster catalizada por base:



En tanto que la hidrólisis ácida constituye una reacción de equilibrio, las hidrólisis catalizadas por base se dan en un sentido solamente, debido a la formación de un anión ácido de carga estabilizada (Helman, 1981). A continuación se muestran los grupos funcionales susceptibles a hidrólisis:

**Tabla 4. Grupos funcionales susceptibles a hidrólisis (Lanchman, 1986).**

GRUPO FUNCIONAL	REACCIÓN GENERAL	PRODUCTOS	EJEMPLOS FARMACEUTICOS
Esteres	<p>Ácido acetilsalicílico + H<sub>2</sub>O → Ácido salicílico + Ácido acético</p>	El ácido y el alcohol correspondientes	Anestésicos locales (procaína, benzocaína, tetracaína,) salicilatos (á. acetilsalicílico), alcaloides, nitroglicerina
Amidas	<p>Clorfenicol + H<sup>+</sup>/OH<sup>-</sup> → 1-Hidroxi (4-nitrofenil)-2-amino-3-propanol + Ácido dicloroacético</p>	El ácido y la amina respectivos	<i>p</i> -acetamidofenol, glutamina, proterinas, tiacnamida, clorfenicol
Imidas	<p>Imida + H<sub>2</sub>O → Ac. Carboxílico + Amina</p>	El ácido y la amina correspondientes	Ciclohexamida, glutetimida, etosuximida
Halogenuros de alquilo	$R_1R_2R_3C X + H_2O \longrightarrow R_1R_2R_3OH + HX$ <p>Halogenuro de alquilo + H<sub>2</sub>O → Alcohol + HX</p>	El alcohol derivado de la sustitución del halógeno por radical oxidrilo	Gas de mostaza clorotrianiseno, clorfenicol
Compuestos de amonio cuaternario	$R_1R_2R_3R_4N^+X^- + H_2O \longrightarrow R_1R_2R_3N + R_4OH + HX$ <p>Halogenuro de alquilo cuaternario + H<sub>2</sub>O → Amina + Alcohol + HX</p>	Una amina y un alcohol	Cloruro, bromuro, yoduro de succincolina
Sulfamidas	$R_1SO_2NHR' + H_2O \longrightarrow RSO_2H + RNH_2$ <p>Sulfamida + H<sub>2</sub>O → Ác. Sulfónico + Amina</p>	El ácido sulfónico y la amina de los cuales provienen	Disulfonamida
Sulfonilureas	$RSO_2NHCONHR' + H_2O \longrightarrow RSO_2NH_2 + R'NH_2 + CO_2$ <p>Sulfonilurea + H<sub>2</sub>O → Sulfamida + Amina + CO<sub>2</sub></p>	La sulfamida y amina correspondiente	Cloropropamida
Compuestos heterocíclicos	<p>Diazepam + H<sub>2</sub>O → N-metil-2-amino-5-clorobenzofenona + Amina</p>	Está en función de si es aromático o no, o si el ciclo es resultado de la condensación (des hidrogenación) de grupos funcionales	Nafazolina, tiamina, lactonas (pilo-carpina, espironolactona) y lactamas (cefalosporinas, penicilinas)

## 4.2.2 Protección contra la hidrólisis

### 4.2.2.1 Ajuste del pH

Una de las medidas más importantes para la estabilización de los sistemas susceptibles de hidrólisis consiste en ajustarlos a un valor óptimo de pH, es decir, a un pH donde se encuentra, experimentalmente, el valor menor de la constante de velocidad para su descomposición.

El ajuste del pH se lleva a cabo siempre con soluciones amortiguadoras. Para su elección, hay que tener en cuenta que las reacciones de hidrólisis pueden experimentar una catálisis ácido-básica general por las sustancias amortiguadoras. En estos casos, la expresión de velocidad contendrá términos cinéticos adicionales que describan las reacciones aplicables entre diferentes especies moleculares del fármaco y los componentes de la solución amortiguadora. La eficiencia de la catálisis ácido o base general por los componentes de la solución amortiguadora se describe por la relación de Bronsted:

$$k_A = G_A K_A^\alpha \quad \text{y} \quad k_B = G_B K_B^\beta$$

Donde  $K_A$  y  $K_B$  son las constantes para la catálisis ácida o básica general respectivamente,  $K_A$  y  $K_B$  son las constantes de ionización ácido o básica,  $G_A$ ,  $G_B$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ , son constantes características de la reacción, el solvente y la temperatura.

Para seleccionar el pH óptimo, será necesario tener disponible una curva experimental de pH contra la velocidad de reacción, y así poder encontrar gráficamente el pH que dará la máxima estabilidad. Sin embargo, esto no siempre es posible por otras razones; la solubilidad del fármaco, que usualmente es pH dependiente, puede limitar el rango de pH a ser utilizado y entonces debe seleccionarse un pH comprometido, al cual la solubilidad y la estabilidad sean aceptables. De lo contrario el pH de máxima estabilidad puede quedar fuera del límite fisiológico aceptable (Sarabia, 2004).

Por ejemplo, el metilparabeno a 25°C tiene una vida media de 6,675 días a pH 6.0, 892 días a pH 8.0 y 412 días a pH 9.0. Si mantiene el pH entre 3.0 y 6.0 no muestra descomposición cuando se calienta dos horas a 100°C o 30 minutos a 120°C. La estabilidad de dicho éster se incrementa por la resonancia en el grupo hidroxilo de la posición *-para* (Banker, 1979).

#### **4.2.2.2 Solubilidad del principio activo**

Para retardar la hidrólisis se puede modificar la estructura química. En general, como sólo se hidroliza la fracción del fármaco que está en solución, se puede estabilizar un compuesto reduciendo la solubilidad. Esto se puede hacer agregando diversos sustituyentes a la cadena alquilo o acilo de los ésteres alifáticos o aromáticos o al anillo de un éster aromático.

De este modo, puede disminuirse la solubilidad de un principio activo mediante la formación de sales o derivados orgánicos poco solubles. Ejemplo de esto son: penicilina G benzotínica (sal), diterramicina de calcio (quelato), laurilsulfato de ilosona (sal y éster).

Estos compuestos poco solubles sirven también para disminuir el sabor amargo del principio activo, por que disminuye la concentración de la solución (Remington, 1987).

#### **4.2.2.3 Reducción de la concentración de agua**

Cuando la descomposición de un fármaco es resultado de una reacción de hidrólisis, un medio obvio y efectivo de estabilización es limitar el acceso del fármaco al agua. Esto es fácil de hacer empleando una forma de dosificación sólida, como por ejemplo con la aspirina, la cual normalmente está disponible en tabletas y cápsulas, precisamente porque es muy inestable en formulaciones líquidas.

Cuando lo anterior no es posible, el hacer cambios en la composición del disolvente de las formulaciones puede tener efectos significativos en la velocidad de reacción, aunque no pueden hacerse predicciones confiables. Para disminuir la velocidad de hidrólisis por ejemplo, parece razonable reemplazar el agua con un disolvente alcohólico. Puede ser un

método exitoso, pero uno debe estar consciente de las posibles complicaciones (por ejemplo alcoholólisis, en lugar de una reacción de descomposición hidrolítica).

Como ya se mencionó, se puede reducir la concentración de agua mediante otros disolventes como el sorbitol, alcohol, glicerina, propilenglicol; pero también, la adición de sales tales como gluconatos y tartratos, los cuales se hidratan bastante reducen la concentración efectiva de agua en la solución, puesto que la parte del agua que ha hidratado las sales no está libre para que pueda tomar parte en una reacción de hidrólisis (Connors, 1979).

#### **4.2.2.4 Control de la temperatura de almacenamiento**

La estabilidad siempre puede incrementarse por disminución de la temperatura, pero la formulación no debe ser congelada, a menos que una previa experimentación demuestre que el congelamiento no es perjudicial. Por otro lado, además de los posibles efectos físicos (por ejemplo, en las características de las emulsiones), algunas reacciones en realidad toman lugar más rápidamente en el estado sólido que en soluciones súper enfriadas, a la misma temperatura (Connors, 1979).

#### **4.2.2.5 Efecto de los tensoactivos**

La adición de sustancias tensoactivas ocasiona comúnmente una mejoría en la estabilidad de las preparaciones farmacéuticas que sufren hidrólisis.

Se puede imaginar que los fármacos van envueltos por las micelas del tensoactivo y así estéricamente impidan o dificulten su degradación.

Fármacos que se degradan por catálisis alcalina se ven mejor protegidos por tensoactivos aniónicos. Parece ser que las micelas cargadas negativamente construyen una barrera electrostática para los iones  $\text{OH}^-$ ; aunque la protección pudiera también explicarse por la formación de un complejo entre el fármaco y la fase micelar.

Cuando la concentración de tensoactivo es mayor será más estable del fármaco, aunque también es conveniente saber que existe una concentración límite, a partir de la cual ya no se observa ninguna mejoría (Villafuerte, 2001).

#### 4.2.2.6 Generalidades Tensoactivos

- **Clasificación de Tensoactivos**

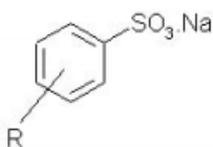
La clasificación se fundamenta en el poder de disociación del tensoactivo en presencia de un electrolito y de sus propiedades fisicoquímicas, pueden ser:

Iónicos: según la carga que posea la parte que presenta la actividad de superficie: (a) aniónicos, (b) catiónicos y (c) anfóteros No-iónicos.

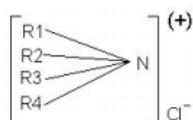
Los iónicos, con fuerte afinidad por el agua, motivada por su atracción electrostática hacia los dipolos del agua puede arrastrar consigo a las soluciones de cadenas de hidrocarburos, por ejemplo el ácido palmítico, prácticamente no ionizable es insoluble, mientras que el palmitato sódico es soluble completamente ionizado. Dentro de los que se ionizan en agua, se encuentran:

- Tensoactivos aniónicos En solución se ionizan, pero considerando el comportamiento de sus grupos en solución, el grupo hidrófobo queda cargado negativamente. Están constituidos por una cadena alquílica lineal o ramificada que va de 10 a 14 átomos de carbono, y en su extremo polar de la molécula se encuentra un anión. Representantes de este grupo son derivados del ión sulfato o de sulfonatos como es el dodecil sulfato de sodio o dodecil bencen sulfonato de sodio:

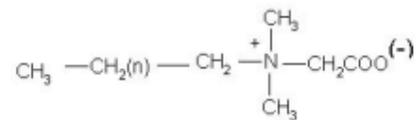
- Tensoactivos catiónicos Son cargado positivamente el grupo de este grupo se encuentra e compuestos cuaternarios de amonio o una amina grasa en medio ácido:



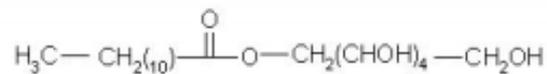
ón forman iones, resultando molécula. Como representante aniónico; en general, son



- Tensoactivos anfóteros ó anfotéricos Como su nombre lo indica, actúan dependiendo del medio en que se encuentren, en medio básico son aniónicos y en medio ácido son catiónicos:



- Tensoactivos no-iónicos Los surfactantes o tensoactivos no-iónicos son aquellos que sin ionizarse, se solubilizan mediante un efecto combinado de un cierto número de grupos solubilizantes débiles (hidrófilos) tales como enlace tipo éter ó grupos hidroxilos en su molécula. Como representantes están los alcoholes grasos o fenoles a los que se les agregan una o varias moléculas de óxido de etileno; ejemplo de ellos el nonil fenol etoxilado o el nonanol etoxilado. Laurato de sorbitán:



Las propiedades generales y comportamiento de los agentes tensoactivos se deben al carácter dual de sus moléculas (grupo hidrófilo y lipófilo); es así como el antagonismo entre estas dos secciones de su molécula y el equilibrio entre ellas es la que da al compuesto sus propiedades activas de superficie. El grupo hidrófilo ejerce un efecto solubilizante y tiende a llevar a la molécula a disolución completa. El grupo hidrófobo, en cambio, debido a su insolubilidad tiende a contrarrestar la tendencia del otro. Sí se logra el equilibrio adecuado entre los dos grupos se ve que la sustancia no se disuelve por completo, ni queda sin disolver del todo, concentrándose en la interfase con sus

moléculas orientadas de tal forma que los grupos hidrófilos se orientan hacia la fase acuosa, mientras que los hidrófobos hacia la no acuosa o a la fase vapor.

- **Constitución química**

Todos los agentes de superficie activa o tensoactivos contienen en su molécula, uno o varios grupos hidrofílicos, de tipo iónico y no iónico y generalmente una estructura hidrocarbonada lipofílica no polar. Es importante examinar algunos de los tipos más usuales de grupos lipofílicos y hidrofílicos que intervienen en la mayoría de los agentes tensoactivos comerciales.

- Grupos Lipofílicos

La parte lipofílica de la molécula puede estar constituida por una variedad de estructuras alifáticas o alifático-aromáticas, puesto que las materias primas utilizadas en su preparación son hidrocarburos alifáticos saturados o insaturados, ramificados o lineales e hidrocarburos aromáticos formados por anillos simples o condensados. Dentro de estos grupos alquílicos, los de mayor uso en la industria de productos de superficie activa, son los de cadena ramificada ya que tienen la ventaja de ser biodegradables lo que no ocurre con los lineales, por ejemplo:

- Cadenas alquílicas lineales de C8 a C18, derivados de ácidos grasos naturales. Estos se pueden usar como tal, o como intermediarios de síntesis de agentes tensoactivos.

- Cadenas alquílicas de C3 a C frecuentemente unidos a núcleos aromáticos como benceno o naftaleno.

- Cadenas alquílicas olefínicas de C8 a C18 o más, obtenidas por polimerización de propeno, isobuteno e isómeros de penteno y hexeno. Estas olefinas se utilizan ampliamente en la alquilación de fenol y benceno.

- Hidrocarburos lipofílicos derivados del petróleo, en el rango de C8 a C20 o más, a partir de fracciones de querosina, aceites ligeros y ceras de parafina:

- Obtención de alcoholes de alto peso molecular, por el proceso "oxo".

- Grupos Hidrofílicos

Los grupos hidrófilos pueden estar cargados eléctricamente, debido a la presencia de un par de iones de carga opuesta, o presentar cargas residuales, positivas o negativas que ponen de manifiesto la presencia de un dipolo. Es importante tomar en consideración los grupos hidrofílicos no-iónicos, conteniendo uniones etéreas, hidroxilos etc:

- Grupos ácidos, como carboxilos, monoéster sulfúrico, sulfónicos, fosfatos.

- Grupos básicos, como aminas primarias, aminas secundarias, aminas terciarias, derivados de amonio cuaternario.

- Grupos no-iónicos : -COO- ; -CONH- ; -NH- ; -O- ; -CH (OH)-

Los agentes tensoactivos aniónicos.- Están caracterizados por la existencia en su molécula de cationes orgánicos e inorgánicos (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Ba<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> y una parte hidrofílica que contiene los grupos aniónicos (-COO<sup>-</sup>, -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, -O<sup>2-</sup>, PO<sub>3</sub><sup>2-</sup> etc) unido a la fracción orgánica.

Dentro de esta clasificación, exceptuando los jabones, los alquil-aril sulfatos y alcoholes sulfatados son de la mayor importancia por su empleo en la formulación de detergentes de uso doméstico e industrial. Además de los productos anteriores, podemos citar otros agentes de superficie activa aniónica:

- Tipo sulfonato (SO<sub>3</sub>) ejemplos: alquil bencensulfonato de sodio Alquil sulfonato de sodio. Alfa olefin sulfonato de sodio

- Tipo sulfato (O – SO<sub>3</sub>) ejemplos: alquil sulfato de sodio Alquil etersulfato de sodio Monoglicérido sulfato de sodio Nonilfenileter sulfato de sodio.

- Tipo fosfato (O - P -O<sub>3</sub>) ejemplos: alquil fosfato de sodio. Ácido oleileter fosfórico alquil eter fosfato de sodio.

- Tipo sulfosuccinatos (C O - CH<sub>2</sub> - CH -SO<sub>3</sub> - CO<sub>3</sub>). Ejemplos: alquileter sulfosuccinato de sodio. Alquilmonoetanolamidasulfosuccinato disódico. Dialquilsulfosuccinato de sodio.

- Tipo sulfoacetato ejemplo: lauril sulfoacetato de sodio  $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{SO}_3^- \text{Na}^+$

- Tipo derivados de aminoácidos ejemplo: n- lauril sarcocinato de sodio  
Alquilamidopolipeptidato de sodio

- **Agentes Tensoactivos cationicos**

El término "surfactante catiónico" se refiere a los compuestos que contienen por lo menos una cadena de 8 a 25 átomos de carbono, derivada de un ácido graso o de un derivado petroquímico y un nitrógeno cargado positivamente, el anión suele ser un  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ . La mayoría de los agentes catiónicos están constituidos por una cadena larga de sales de amonio cuaternarios o sales de alquilaminas. La cadena larga constituye el grupo hidrofóbico, en tanto que el hidrofílico pequeño y altamente ionizado, lo constituye el nitrógeno tetravalente en forma de sales de amonio cuaternario. Estos surfactantes son de menor interés que los agentes aniónicos y no-iónicos pero reside su importancia por su eficiencia bactericida, germicida, algicida etc. En el catión, el radical R, representa la cadena larga (grupos alquílicos o arílicos); los otros radicales pueden estar reemplazados por átomos de hidrógeno u otros radicales alquílicos. Como ejemplos podemos citar: Cloruro de alquil dimetilbencilamonio, cloruro de cetil trietil amonio (Fonseca, 2004).

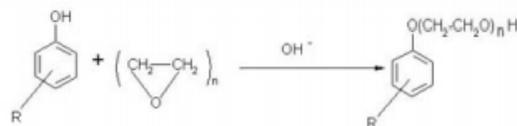
- **Agentes Tensoactivos no-ionicos**

El término "surfactante no-iónico" se refiere principalmente a los derivados polioxietilenados y polioxipropilenados, también se incluyen en esta categoría los derivados de anhídridos del sorbitán alcanolamidas grasas etc. Los surfactantes no-iónicos tienen la ventaja de que son estables con la mayoría de los productos químicos en las concentraciones usuales de empleo. Al no ionizarse en agua, no forman sales con los iones metálicos y son igualmente efectivos en aguas blandas y duras. Su naturaleza química los hace compatible con otros tensoactivos aniónicos, catiónicos y coloides

cargados positiva y negativamente. Estas características, los hace valiosos como materia prima para la formulación de diversos productos industriales como (Koop, 2006):

- Agricultura: concentrados emulsionables y polvos mojables.
- Latex: emulsionantes primarios y coemulsionantes.
- Curtido: desengrase, teñido, engrasado.
- Textiles: mercerizado, blanqueado, blanqueado, teñido, descrude.
- Procesos de metales: limpiadores alcalinos.
- Pinturas en emulsión: humectación y dispersión de pigmentos.
- Petróleo: tratamiento de pozos de gas, aditivos para lodos de perforación.
- Pulpa y papel: lavados de pulpa, desentintado de papel, humectantes y suavizantes.
- Química: intermediario de síntesis de otros surfactantes aniónicos y catiónicos.
- Limpiadores en general: limpiadores de pisos, detergentes de lavandería combinados en pequeña proporción con los tensoactivos aniónicos.

En los agentes no-iónicos el grupo hidrofóbico está formado por una cadena larga que contienen una serie de grupos débilmente solubilizantes (hidrofílicos) tales como enlaces etéreos o grupos hidroxilos en sus moléculas. La repetición de estas unidades débiles tiene el mismo efecto que un hidófilo fuerte, pero no hay ninguna ionización. Los primeros tensoactivos no-iónicos se obtuvieron en Alemania en 1930, por reacción de alcoholes grasos o alquilfenoles sustituidos con óxido de etileno en presencia de catalizadores básicos. La longitud de la cadena se puede variar controlando la reacción de óxido de etileno a alquilfenol sustituido como se indica en la siguiente reacción:



"n" puede ser de 1.5 a 30 o más. Esto hace posible una variedad de productos de diferentes propiedades y aplicaciones como humectante, detergente, emulsionante, dispersante etc. Prácticamente, cualquier compuesto hidrofóbico que contenga en su estructura grupos hidrofílicos, hidroxilos, aminos, o aminos con un hidrógeno lábil puede reaccionar con óxido de etileno para formar tensoactivos no-iónicos. Como ejemplo de ellos pueden ser:

- Alcoholes grasos polioxietilenados: alcohol laúrico etoxilado, alcohol oleílico.
- Alquil fenol polioxietilenados: nonilfenol etoxilado.
- Acidos grasos polioxietilenados: ácido oleico etoxilado.
- Derivados de óxidos de etileno y propileno: alcohol graso etoxilado ó propoxilado
- Amidas de ácidos grasos polioxietilenados: lauril dietanolamida polioxietilenada.
- Amino grasas polioxietilenadas: laurilamina polioxietilenada.
- Esteres de ácidos grasos: monoestearato de etilenglicol.
- Alcanolamidas: lauril monoetanolamida.
- Derivados de azúcar: monolaurato de sacarosa.
- Esteres de ácidos grasos derivados del sorbitol: laurato de sorbitán

- **Agentes Tensoactivos anfotericos**

Presentan en su molécula a grupos aniónicos y catiónicos, constituídos por una cadena grasa y un nitrógeno cuaternario conteniendo un radical aniónico, son productos completamente estables en sistemas ácidos y alcalinos, son básicos en el área cosmética por su inocuidad a la piel, también tienen aplicación en inhibidores de la corrosión y en neutralización de cargas. Ejemplo de ellos son las betaínas y derivados de imidazolinas: alquil dimetil betaína, alquil amida propil dimetil betaína. Finalmente cabe mencionar otra clasificación elaborada por el comité internacional de la detergencia en base decimal, que considera los siguientes aspectos:

- Grupo hidrófilo determinante.
- Grupo hidrófobo determinante.
- Caracteres complementarios de la parte hidrófoba.
- Caracteres complementarios del grupo hidrófilo determinante.
- **Efectos que producen los Tensoactivos** Son varios los efectos que producen debido a todas sus características antes descritas: naturaleza química, orientación, colocación en la interfases, formación de agregados etc. aquí citaremos algunos efectos como son: Efectos Detersivos, Efectos de Emulsificación, Efectos de Espumación, Efectos de Humectación.

#### 4.3 OXIDACIÓN

Uno de los principales problemas encontrados con las reacciones de oxidación es que algunos reactivos, tales como el oxígeno o los iones metálicos sólo requieren estar presentes en cantidades trazas para provocar problemas significativos en la estabilidad.

Otro aspecto importante de la descomposición oxidativa es la tendencia de muchos fármacos a formar productos coloreados o producir olores desagradables. No obstante, si ocurre un muy bajo nivel de degradación oxidativa, ésta puede ser química y terapéuticamente insignificante, pero el medicamento puede ser rechazado y no utilizado (Connors, 1979).

El problema de la oxidación se presenta en su mayoría con fármacos que son fenoles, aldehídos, olefinas y ésteres. Químicamente, la oxidación involucra la pérdida de electrones de un átomo o molécula. Cada electrón perdido es aceptado por alguna otra molécula o átomo, el cual termina por reducirse. En química inorgánica, la oxidación es acompañada por un incremento en la valencia positiva de un elemento, por ejemplo, hierro (2+) se oxida a hierro (3+). En química orgánica, la oxidación es sinónimo de la pérdida de hidrógeno (deshidrogenación) de una molécula. La reacción con oxígeno molecular se llama autooxidación. Por ejemplo, los compuestos con dobles enlaces generalmente captan oxígeno, como grasas no saturadas y vitamina A (la vitamina A tiene 5 dobles enlaces conjugados y por consiguiente es muy sensible a la oxidación) (Villafuerte, 2001).

#### **4.3.1 Mecanismo de la oxidación**

Las reacciones de oxidación son usualmente la suma de una serie de reacciones (reacciones en cadena). Frecuentemente las oxidaciones son catalizadas por iones metálicos  $M^{2+}$  (Cartensen, 1990).

La forma más común de oxidación que ocurre en fármacos es la autooxidación, a través de un mecanismo de radicales libres. La autooxidación se produce espontáneamente y en condiciones ordinarias aunque también puede actuar factores externos como luz, calor, radiaciones y agentes catalíticos que la aceleran.

El mecanismo de la autooxidación se lleva a cabo mediante reacciones en cadena, mismas que comprenden los siguientes pasos:

El primer paso de la autooxidación se denomina iniciación y toma un periodo de tiempo llamado periodo de inducción. La duración de este periodo depende de la reacción y de las condiciones de la misma (reacción 1).

El segundo paso es la propagación; ocurre la formación de hidroperóxidos y, como en el primer paso, puede ocurrir catálisis por metales pesados tales como hierro y cobre, provenientes de impurezas en las materias primas (reacciones 2, 3, y 4).

El paso final es la terminación. Las reacciones ocurren hasta que se rompe la cadena. La X en la reacción 7 representa un inhibidor de radicales libres tal como sulfito, tiourea, una amina aromática o un fenol. La terminación también puede ocurrir por acoplamiento (dos radicales se combinan para formar un no radical) (Helman, 1981).

El proceso en cadena de autoxidación, por radicales libres, puede describirse en la tabla por las siguientes reacciones:

**Tabla 5.**

$RH$	$\xrightarrow[\text{Catálisis}]{\text{Calor luz}}$	$R. + H$		Reacción 1
$R. + O_2$	$\longrightarrow$	$ROO.$		Reacción 2
$ROO. + RH$	$\longrightarrow$	$ROOH + R.$		Reacción 3
$ROOH$	$\longrightarrow$	$ROO. + H.$		Reacción 4
$ROOH$	$\longrightarrow$	$RO. + .OH$		Reacción 5
$2ROOH$	$\longrightarrow$	$ROO. + RO. + H_2O$		Reacción 6
$ROO. + X$	$\longrightarrow$	Productos reactivos	no	Reacción 7
$ROO. + ROO.$	$\longrightarrow$	Productos reactivos	no	Reacción 8

**Autooxidación reacciones en cadena.**

Los metales pesados (cobre, hierro, cobalto y níquel) catalizan la oxidación por acortamiento del periodo de inducción y también afectan la velocidad de oxidación por favorecer la formación de radicales libres (Mollica, 1978).

Son numerosas las sustancias químicas (materias primas, mezclas y productos terminados) susceptibles de alterarse por acción del oxígeno; están en primer lugar las grasas y aceites. En éstas el fenómeno se ha designado con el nombre de ranciamiento y, por los inconvenientes que origina, sigue justificando el estudio de procedimientos para evitarlo, mediante el empleo de inhibidores o antioxidantes y de rigurosas condiciones de almacenamiento (Helman, 1981).

Como consecuencia de las reacciones oxidativas se forman productos de degradación que, por lo general, carecen de actividad o la presentan muy reducida y que, además, pueden ser de naturaleza tóxica. Las sustancias de degradación producidas dan lugar a alteraciones de las características organolépticas, como sabor, olor y aspecto. Esto son, generalmente, monómeros de cadena corta que se crean por ruptura del hidroperóxido no volátil, primer producto de la oxidación (Voight, 1982).

### **4.3.2 PROTECCIÓN CONTRA LA OXIDACIÓN**

#### **4.3.2.1 Ajuste del pH**

Para la estabilización de los medicamentos susceptibles a la oxidación, tiene también una gran importancia el ajuste de pH a un valor lo más bajo posible. Cuanto más alto sea el pH de la solución, más alto será el potencial redox de oxidación, según la ecuación de Nerst, es decir, tanto más espontáneamente se darán las reacciones de oxidación (Voight, 1982).

#### **4.3.2.2 Exclusión de iones metálicos**

Los iones metálicos pesados, sobre todo los iones  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+/3+}$  y  $\text{Mn}^{2+}$ , poseen un marcado efecto catalítico prooxidativo, que ya se produce en presencia de trazas ( $10^{-10}$  mol/L). Los iones de metales pesados hacen su aparición en los medicamentos, por estar presentes en los aparatos de trabajo o en los recipientes utilizados para la fabricación de los fármacos y/o excipientes. Es difícil obtener los excipientes o principios activos libres de trazas metálicas; su concentración es, en general, de algunas ppm. Para evitar esto, pueden utilizarse aparatos de vidrio o de acero inoxidable.

Por ejemplo, el ácido ascórbico es destruido totalmente por iones cobre a los 30 minutos. En este caso, se forma un quelato de estructura quinónica; luego se desdobla por la escasa afinidad del cobre monovalente por los donadores de oxígeno. Por último, el  $\text{Cu}^+$  y el compuesto quinónico oxidados por el oxígeno (Helman, 1981).

Para la eliminación de trazas de iones metálicos, no son adecuadas las reacciones de precipitación que se utilizan comúnmente en los análisis inorgánicos. Su inactivación se consigue acomplejando los metales en forma de “quelatos”. Como secuestrantes de iones metálicos pesados, de importancia farmacéutica, que son capaces de abolir el carácter ionógeno de estas combinaciones, citaremos el ácido tartárico, ácido cítrico, 8-hidroxiquinolina, fosfatos, polifostato y el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). La sal disódica del EDTA se ha mostrado especialmente como activo anticatalítico.

El EDTA se usa como estabilizador en los casos en que los metales pesados (cobre, manganeso, hierro) causan o aceleran catalíticamente la oxidación de los principios activos en solución.

Como cada preparación presenta múltiples posibilidades de reaccionar, la adición de una cantidad apropiada de EDTA no puede calcularse y se determina mediante ensayos a concentraciones crecientes (Voight, 1982).

#### **4.3.2.3 Exclusión del oxígeno**

Salvo escasas excepciones, el desarrollo de las reacciones de descomposición oxidativa está relacionado con la presencia de oxígeno. Una protección eficaz consiste en la exclusión o restricción del acceso del aire.

Dentro de los métodos utilizados, la ebullición del agua es poco efectiva, pues más de la mitad del oxígeno del aire se disuelve reversiblemente durante el proceso de enfriamiento. La creación de una atmósfera de gas inerte sobre el preparado medicamentoso, o en el interior de su masa, da resultados satisfactorios. Como gases protectores se utilizan principalmente el dióxido de carbono y el nitrógeno.

El dióxido de carbono se considera más favorable que el nitrógeno, pues posee una solubilidad en agua sensiblemente mayor y, en consecuencia, puede desplazar rápidamente al aire que se encuentra en la solución. También puede considerarse como ventaja su mayor densidad en relación con el aire, por lo que puede desalojar fácilmente el aire de las ampollas. Desafortunadamente, el dióxido de carbono confiere reacción ácida a las soluciones acuosas, pudiendo producirse, a consecuencia de ello, descomposiciones y precipitados. Finalmente, hay que recordar que las soluciones parenterales ácidas sólo deben utilizarse al pH fisiológico de la sangre pH: 7.4. Por este motivo, el dióxido de carbono se utiliza en soluciones inyectables que deben aplicarse únicamente en pequeños volúmenes (mL).

Para disminuir en lo posible el efecto del aire atmosférico, las combinaciones autooxidables (grasas, aceites etéreos y geles-pomadas de carácter lipídico) se conservan en recipientes herméticamente cerrados y llenos hasta el borde. Por el mismo motivo, la superficie libre debe ser lo más pequeña posible (Sarabia, 2004).

#### **4.3.2.4 Protección de la luz**

Para excluir la luz están disponibles cuatro técnicas principales:

\*Envolver el envase con la etiqueta

\* Emplear envases recubiertos (algunos pueden incorporar materiales que absorban la radiación ultravioleta)

\*Empacar los envases en cajas de cartón

\*El uso de contenedores resistentes a la luz (Connors, 1979).

La desventaja de los envases de vidrio es su transparencia a la radiación visible y UV cercana. Si bien puede reducirse los efectos de estos agentes usando vidrio ámbar, ello no ofrece una protección total; los fármacos fotosensibles deben ser envasados siempre en recipientes opacos. Estos se consiguen con el estuche exterior de cartulina, en cuya etiqueta deberá constar la recomendación: “Protéjase de la luz” la que también deberá ser colocada sobre la etiqueta del recipiente para asegurar la conservación del producto hasta el momento de su uso.

Los recipientes de plástico opacos ofrecen mejor protección que el vidrio, y en algunos casos de fármacos fotosensibles, puede recomendarse su uso, especialmente si se trata de formulaciones sólidas (Sbarbati, 1975).

#### **4.3.2.5 Antioxidantes**

##### **Mecanismo de acción**

La protección más poderosa (pero también la más problemática) para los sistemas sensibles a la oxidación, consiste en la adición de antioxidantes. Estos elementos retardan la oxidación pero no la evitan, de ahí que reciban el nombre de inhibidores. Los inhibidores de la oxidación actúan al ceder electrones y átomos de hidrógeno, los cuales pueden ser tomados por radicales libres, impidiendo o rompiendo la reacción en cadena (Sarabia, 2004).

Los antioxidantes que se añaden para la estabilización deben tener un potencial redox sensiblemente inferior al del sistema medicamentoso que se pretende escoger. Por su bajo potencial redox es evidente que son preferentemente oxidados, de ahí que funcionen como donadores de hidrógeno, por lo que, de acuerdo con la ley de acción de

masas, el equilibrio del sistema medicamentoso se desplaza hacia la izquierda (Voight, 1982).

La condición fundamentalmente de los antioxidantes es actuar no sólo ante el oxígeno presente sino también ante los agentes sensibilizadores. Esta sensibilidad la poseen los hidrógenos del antioxidante que son más fácilmente captados por los factores energéticos que por los hidrógenos de la sustancia autooxidable. La energía necesaria para formar radicales libres en la sustancia antioxidante es menor que la que se requiere para el mismo fin en la sustancia autooxidable. Es decir, se trata de una reacción similar que se manifiesta en la sustancia protectora en lugar de la protegida, por ser aquella más lábil.

Los antioxidantes son sustancias con grupos OH y NH como pirogalol y otras aminas. Los compuestos polihidroxifenólicos sólo funcionan como antioxidantes cuando tienen los grupos OH en posición orto y para y no los que están en posición meta debido a que estos no pueden adquirir la estructura quinoide (Villafuerte, 2001).

#### **Características de un buen antioxidante (Helman, 1981)**

\*El antioxidante no debe ejercer influencia nociva alguna sobre la salud, aun cuando el producto que lo contiene se use en forma prolongada.

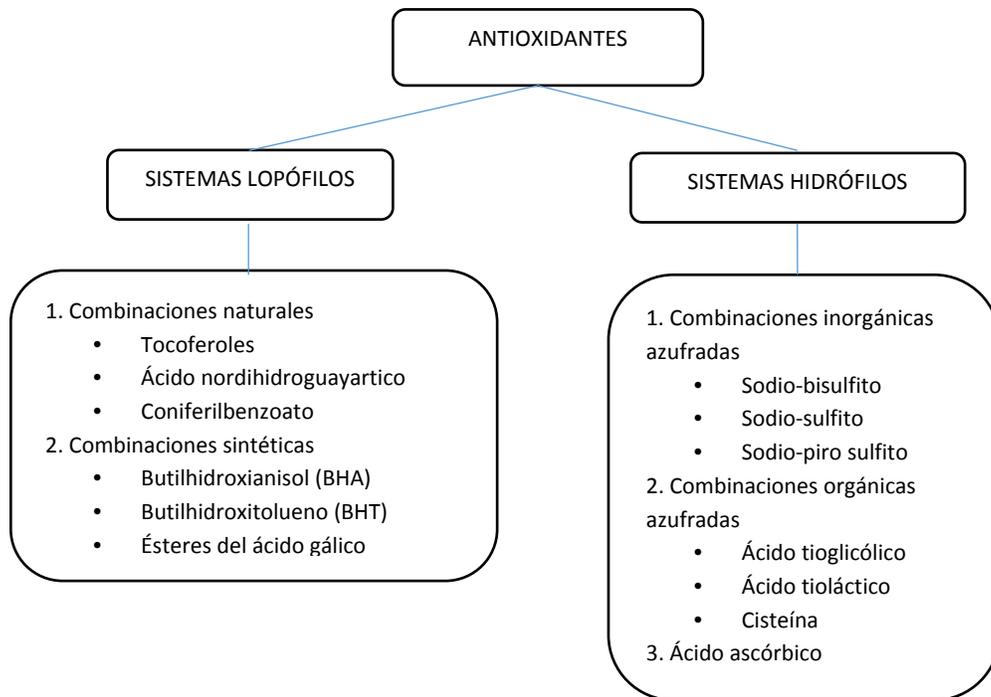
\*No debe influir en el color, aroma o gusto del medicamento o alimento.

\*Debe ser efectivo a bajas concentraciones.

\*Debe ser fácil de incorporar. Por ejemplo, para el caso del aceite de hígado de bacalao o preparados de vitamina A, suelen adicionarse 300 mg de galato de octilo (0.03%) por kilogramo de aceite preparado. El galato se disuelve en una pequeña cantidad de aceite que se calienta y luego se mezcla con el resto del aceite.

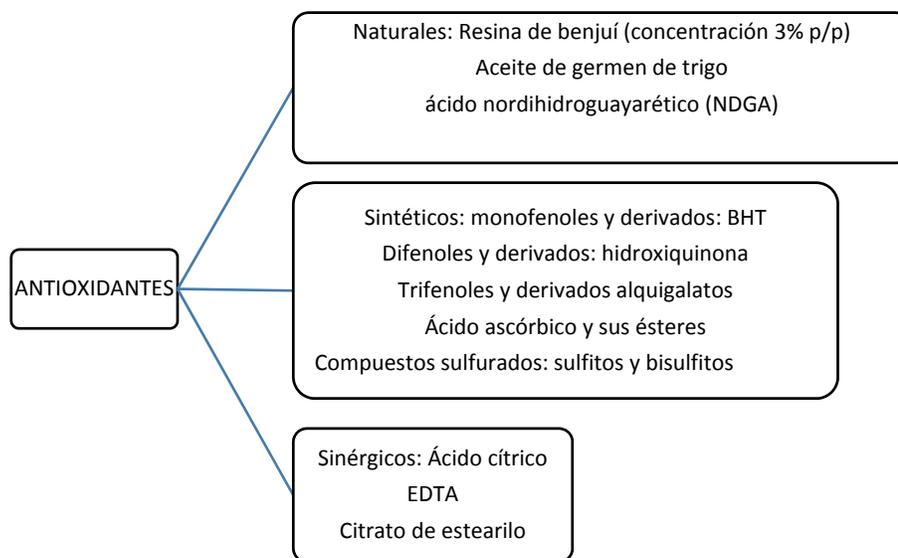
Según Voight, los antioxidantes deben ser física y químicamente inertes y carecer de acciones fisiológicas secundarias. Según el uso previsto, deberán cumplir diversos

requisitos en cuanto a propiedades organolépticas (aspecto, olor, sabor), en la siguiente figura se muestra la clasificación de los antioxidantes de acuerdo a Voight:



**FIGURA 4. Clasificación según Voight (Voight, 1982).**

En la siguiente figura se muestra otra clasificación de los antioxidantes según Jaminet:



**FIGURA 5. Clasificación antioxidantes Jaminet (Helman, 1981).**

### Condiciones para el uso de antioxidantes

\*Ser inocuos por sí o a través de su acción.

\*Deben figurar en la lista de excipientes autorizados por la institución correspondiente.

\*Deben emplearse en los productos específicamente mencionados.

\*Deben responder a las condiciones de designación, composición, identificación y pureza.

**Pueden agregarse antioxidantes para:**

\*Aumentar estabilidad o asegurar la conservación.

\*Incrementar la aceptabilidad

\*Facilitar la elaboración económica de productos con composición y calidad constantes (Helman, 1981).

No pueden agregarse antioxidantes para:

\*Enmascarar técnicas o procesos defectuosos.

\*Reducir el valor del producto.

\*Engañar al consumidor

**4.3.2.6 Efecto de los tensoactivos**

Se ha estudiado la oxidación del ácido ascórbico catalizada por cobre en la presencia de polisorbato 20 y 80 encontrando lo siguiente.

Cuando se usaban soluciones saturadas de ácido ascórbico conteniendo varias concentraciones de polisorbato 20, la velocidad de oxidación disminuía rápidamente con concentraciones de surfactante entre el 40 y 75%. La disminución en la velocidad de oxidación a elevadas concentraciones de surfactantes se atribuyó a que la difusión del oxígeno hacia el sitio de la oxidación disminuía debido a la alta viscosidad de la solución.

En presencia del polisorbato 80, también se encontró una disminución en la velocidad de oxidación del ácido ascórbico en soluciones que contenían hasta el 20% de surfactante, mientras que la velocidad de oxidación permanecía constante a concentraciones de

surfactante entre 10 y 30%. En este caso, la disminución de la velocidad de oxidación se atribuyó a un incremento en la concentración de micelas. Finalmente el aumento en la viscosidad producido por una alta concentración de polisorbato 80 no tuvo efecto significativo sobre la velocidad de oxidación del ácido ascórbico (Bennet, 2033).

#### **4.4 FOTÓLISIS**

La reacción fotoquímica es una fuente de degradación de los fármacos muy importante, no sólo en el tiempo de almacenaje, sino también en el proceso de elaboración. Consideraremos la luz (natural y artificial) como única fuente de radiación ultravioleta y visible.

Si la molécula que absorbe la radiación reacciona, se dice que la reacción es fotoquímica. Cuando las moléculas absorbentes no participan de modo directo en la reacción si no que transfieren su energía a otras moléculas que reaccionan, se dice que la sustancia absorbente es fotosensibilizante (Remington, 1987).

Una de las condiciones para que la reacción fotoquímica se produzca es que la molécula tenga niveles máximos de absorción en la zona de longitud de onda de la fuente de radiación.

La descomposición de los productos farmacéuticos resultante de la absorción de la energía radiante en forma de luz ha adquirido importancia debido a la estructura química compleja de los nuevos fármacos.

##### **4.4.1 Efecto de las moléculas de fármaco, después de la absorción de energía luminosa, sobre los sistemas biológicos**

Los productos de descomposición pueden tener un efecto fotosensibilizante. Este efecto ha sido demostrado para ciertos compuestos (clordiazepóxido, nitrazepam). La fototoxicidad se debe a un efecto biológico indeseado que ocurre cuando el fármaco es administrado en presencia de luz.

Esta reacción es inducida por moléculas que entran en estado excitado por radiación. Las reacciones inducidas pueden ser como sigue:

- a) La molécula se disocia o isomeriza dando los productos de descomposición
- b) Reacción con otra molécula
- c) Reacción en la cual la molécula donante transfiere la energía absorbida a otra molécula que entonces es excitada. La molécula aceptora excitada, junto con la molécula donadora, es capaz de reaccionar.

Los productos de descomposición de la fotólisis pueden causar efectos biológicos indeseados. Es posible que los productos de descomposición formados en bajas concentraciones pueden tener una actividad biológica mayor que el compuesto original. Consecuentemente, los productos de descomposición formados bajo la influencia de la radiación deben ser investigados completamente y definirse sus estructuras tan exactamente como sea posible (Racz, 1989).

#### **4.4.2 Uso del actinómetro**

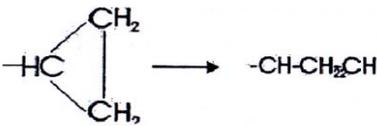
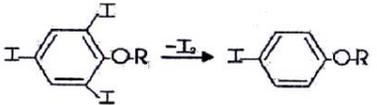
Cuando se lleva a cabo un experimento de fotólisis, uno debe saber el rendimiento por cuanto (por ejemplo, el número de moléculas descompuestas en relación con el número de cuantos absorbidos). El rendimiento del cuanto es medido con un actinómetro (un sistema fotosensible con un rendimiento de cuanto conocido). Un actinómetro simple y confiable es el del ácido cloroacético, este es fácil de usar. El producto se coloca en un contenedor, una ampollita transparente o un aparato diseñado especialmente (una solución de ácido cloroacético será estudiada bajo las mismas condiciones), entonces la solución se irradia por un período de tiempo dado, por ejemplo 5 minutos. El ácido clorhídrico formado en la solución ácido cloroacético es titulado, y se calcula el número de moles para convertirlo después a número de moléculas N (Sarabia, 2004).

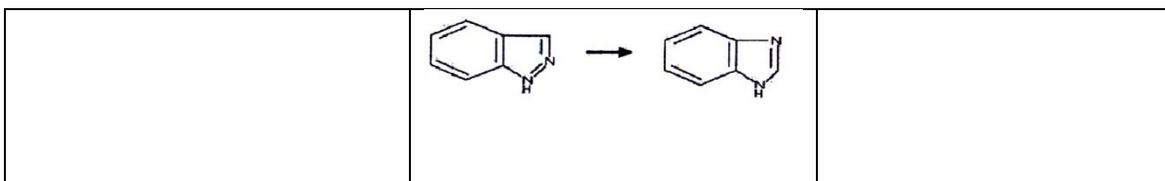
#### 4.4.3 Compuestos susceptibles de sufrir reacciones fotoquímicas

Los compuestos con grupos cromóforos, tales como nitro, nitroso, cetonas, sulfonas, dobles o triples enlaces conjugados, son sensibles a la radiación, cuanto mayor sea el número de esos compuestos cromóforos en la molécula y especialmente si están conjugados, es decir, si es posible la interacción entre los electrones móviles de cada grupo.

Las radiaciones catalizan: ruptura de enlaces, oxidaciones, isomerizaciones, polimerizaciones, reordenamientos y recemizaciones. Un ejemplo notable de la acción de la luz lo proporciona la cobamida, que se destruye completamente en muy corto tiempo de exposición (Sbarbati, 1975). La siguiente tabla muestra algunos ejemplos de compuestos sensibles a las reacciones fotoquímicas:

**Tabla 6. Compuestos sensibles a reacciones fotoquímicas (Sbarbati, 1975).**

COMPUESTOS	TIPO DE REACCIÓN REACCIÓN	EJEMPLOS
Heterocíclicos (pequeños)	Apertura del anillo 	Prazepán Escopolamina
Polihalogenados (especialmente poliyodados)	Fotólisis 	Ácidtriyodofenoxibutírico
Heterocíclicos	Reordenamiento	Benzopirrazol



#### 4.4.4 Efectos adversos atribuibles a la degradación fotolítica

Esta degradación es esencialmente un fenómeno de superficie. A los colorantes incorporados en los comprimidos puede solo afectarles la luz incidente, pero estos cambios de color sólo se producen sobre una pequeña fracción de la superficie. En el caso de comprimidos cuya cobertura contiene colorante, éste puede destruirse por exposición a los rayos luminosos. Los envases de polietileno no protegen a estas formas farmacéuticas del mismo modo que el vidrio ámbar.

Si un nuevo compuesto en estado sólido es sensible a la luz, requiere, sin duda, una cubierta protectora si se trata de comprimidos o una capa opaca de gelatina si va en cápsulas. Se hace así, no porque el cambio de color que se produce sea indicador de una degradación significativa, sino porque torna inaceptable su presentación. Esto último es importante debido a que, “al estudiar la estabilidad de un medicamento, en ocasiones se centra la atención en el contenido del principio activo y otros parámetros físicos y fisicoquímicos tales como dureza, desintegración y /o disolución. Sin embargo, el color es un atributo fácilmente evaluable por el consumidor, por lo cual variaciones en este aspecto pueden provocar el rechazo de un medicamento por el paciente, aun cuando sus otros parámetros permanezcan dentro de los límites permisibles” (Cabrera, 1993).

#### 4.4.5 Protección contra la fotodegradación

Prácticamente todos los fármacos usados en la preparación de formas farmacéuticas tienen niveles máximas de absorción en el ultravioleta (sea lejano o cercano), pero esta radiación es interferida por el recipiente en el que están contenidos. El vidrio transparente es susceptible a radiaciones por encima de 300 nm; el vidrio ámbar absorbe las radiaciones hasta 400 nm.

Afortunadamente, la actividad fotoquímica de las radiaciones disminuye al aumentar la longitud de onda, de modo que el recipiente puede ser un protector bastante eficaz contra este tipo de deterioro. Por ejemplo, la radiación infrarroja tiene gran longitud de onda y energía pequeña, por eso no origina reacciones fotoquímicas.

Las sustancias cuyo máximo de absorción se encuentra más cercano al de la luz visible serán más fotolábiles en un preparado farmacéutico. Generalmente son moléculas que contienen oxígeno, nitrógeno y/o azufre (Sbarbati, 1975).

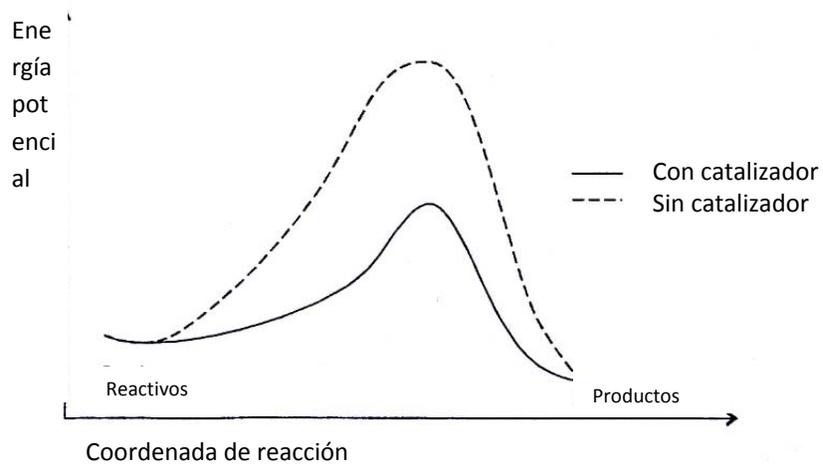
Por ejemplo, la infusión de nitroprusiato de sodio que se emplea para el tratamiento de la hipertensión aguda, si se expone a la luz artificial normal, tiene una vida media de tan solo 4 horas. Sin embargo, si la solución se protege de la luz, es estable por al menos 1 año (Frank, 1976).

#### **4.5 CATÁLISIS**

La velocidad de una reacción químicamente es frecuentemente acelerada por la presencia de sustancias que se llaman catalizadores. Un catalizador es una sustancia que influye en la velocidad de una reacción sin ser cambiado químicamente por ella. Cuando un catalizador disminuye la velocidad de una reacción, se denomina catalizador negativo. En realidad, un catalizador negativo puede cambiar permanentemente durante una reacción, por lo cual deben llamarse inhibidores en lugar de catalizadores (Villafuerte, 2001).

Se considera que la catálisis opera de la siguiente manera. El catalizador se combina con el reactivo, conocido como sustrato y forma un intermediario llamado complejo activado,

el cual se descompone para regenerar el catalizador y dar los productos. De este modo el catalizador disminuye la energía de activación cambiando el mecanismo del proceso y la velocidad, por consiguiente, se ve aumentada. La siguiente figura muestra un ejemplo del efecto de la catálisis.



**Figura 6. Efecto de la catálisis en la secuencia de la reacción.**

#### **4.5.1 Catálisis homogénea**

Es aquella donde el catalizador y los reactivos están en la misma fase por ejemplo: catálisis ácido-base.

#### **4.5.2 Catálisis heterogénea**

Es aquella donde el catalizador y los reactivos forman fases separadas en la mezcla. El catalizador puede ser un sólido finamente dividido tal como platino y níquel, o puede ser la pared del contenedor. La catálisis ocurre en la superficie del sólido y en este caso se denomina catálisis de contacto. Las moléculas reaccionantes son absorbidas en varios puntos o centros activos sobre la superficie del catalizador. La adsorción de las moléculas reaccionantes por el catalizador debilita los enlaces químicos de éstas y disminuye la energía de activación. Las moléculas activadas reaccionan y los productos de dicha respuesta difunden lejos de la superficie del catalizador (Snigh, 1999).

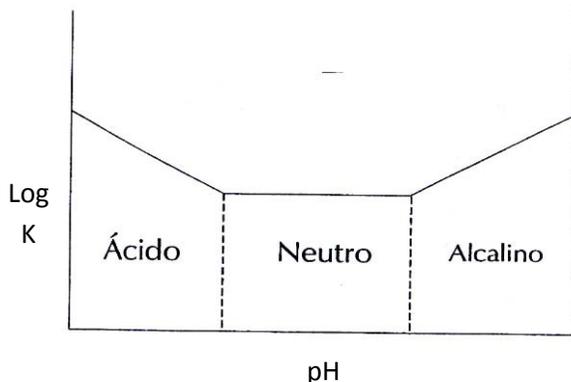
Los catalizadores pueden ser “envenenados” con sustancias extrañas que son absorbidas fuertemente en los centros activos de la superficie del catalizador donde estarían normalmente los reactivos durante la reacción. Se sabe que el monóxido de carbono envenena la acción catalítica del cobre en la hidrogenación del etileno. Otras sustancias conocidas como promotores, incrementan la actividad del catalizador. Por ejemplo, los iones cúpricos promueven la acción catalítica de los iones férricos en la descomposición del peróxido de hidrógeno. El mecanismo exacto de los promotores no está bien entendido, aunque se piensa cambian las propiedades de la superficie e incrementan la adsorción de los reactivos (Martin, 1983).

#### **4.5.3 Catálisis ácido-base específica**

Muchas reacciones en solución son catalizadas por iones hidrógeno u oxidrilo y muchos principios activos no son estables fuera de un margen estrecho de pH. La relación entre el pH y la estabilidad tiene que ser estudiada para cada sistema. La catálisis de una reacción química por iones hidrógeno y oxidrilo es conocida como catálisis ácido-base específica.

El esquema siguiente muestra la variación entre de  $\log K$  con el pH para una reacción del tipo más general, en la cual hay una reacción ácida en donde la catálisis se realiza principalmente por acción del  $H^+$ , y una región alcalina en donde la catálisis se realiza principalmente por acción del  $OH^-$ , separadas por una región en la cual la cantidad de

catálisis es despreciable comparada con la reacción espontánea (no catalizada) (Sarabia, 2004).



**Figura 7. Posible variación del logaritmo de la constante de velocidad con el pH para un fármaco que se descompone por ácidos y bases.**

#### **4.5.4 Catálisis ácido-base general**

Se sabe actualmente que no sólo los iones  $H^+$  y  $OH^-$ , sino toda clase de ácidos y bases en el sentido de la teoría de Bronsted-Lowry, pueden actuar como catalizadores. Por ejemplo, la molécula de ácido acético como ácido y el ion acetato como base.

Los amortiguadores actúan a veces como catalizadores ácido-base generales y por ello hay que tomar en cuenta esto en un estudio de catálisis ácido-base, donde se use un amortiguador para mantener constante el pH de la solución (Villafuerte, 2001).

#### **4.5.5 Utilidad de los perfiles de pH**

Se han publicado muchos perfiles de pH: estabilidad que pueden ser usados para determinar el pH de máxima estabilidad de un fármaco (punto isocatalítico). Después de que se determina el rango de pH donde es estable el fármaco, pueden prepararse soluciones amortiguadoras para mantener dicho pH durante la vida de anaquel esperada o durante el tiempo que dura la terapia en la cual sea utilizado (Loyd, 2000).

Para la estabilización, el punto isocatalítico tiene una importancia práctica grande. Si este pH óptimo de estabilidad concuerda con el pH fisiológico, se habrá conseguido la condición ideal para un medicamento parenteral. Desgraciadamente, el pH de máxima estabilidad pocas veces coincide con las exigencias fisiológicas. Sin embargo, es preciso elegir

El ácido acetilsalicílico tiene un intervalo isocatalítico muy amplio (entre pH 3 y pH 9) con una velocidad de hidrólisis mínima. La catálisis producida por los iones  $H^+$  es muy fuerte, por debajo de  $pH=3$ . La catálisis producida por los iones  $OH^-$  no comienza hasta un pH superior a 9, la siguiente figura muestra la gráfica de este ejemplo:

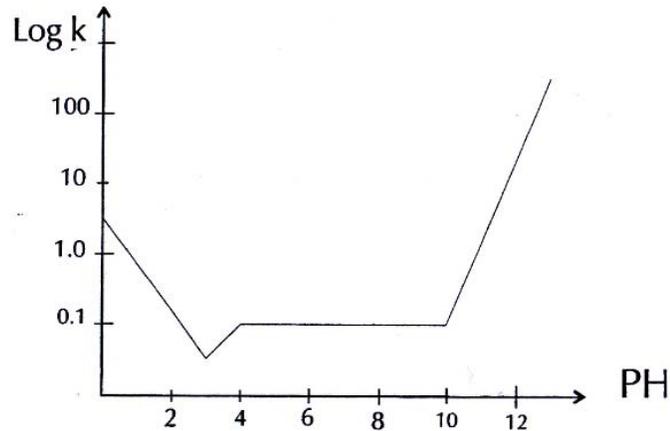


Figura 8. Influencia del pH sobre la velocidad de degradación del ácido acetilsalicílico.

La estabilidad de los anestésicos locales y de casi todos los ésteres y amidas, depende fundamentalmente del pH y a veces hay que transigir entre el pH óptimo para la estabilidad y el óptimo para la actividad farmacológica. Por ejemplo, varios anestésicos locales son más estables a un pH francamente ácido pero para que desplieguen su actividad máxima deben estar en solución neutra o ligeramente alcalina (Remington, 1987).

## 4.6 PIROLISIS

Se entiende por pirolisis la ruptura de una molécula por acción del calor, de manera que en los productos resultantes no aparece ningún grupo adicional (Voight, 1982).

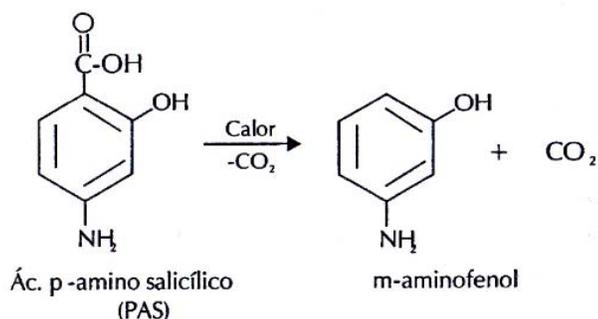


Las reacciones más comunes son la descarboxilación y la deshidratación.

### 4.6.1 Descarboxilación

La descarboxilación consiste en la pérdida de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) de una sustancia química, tales como los ácidos carboxílicos. La descarboxilación ocurrirá más fácilmente si el grupo R ( $\text{RCOOH}$ ) es un electroatrayente tal como -fenil,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}=\text{O}$  (Lanchman, 1986).

La degradación pirolítica en estado sólido mediante descarboxilación no suele ocurrir en farmacia porque esta reacción requiere calores de activación relativamente grandes (25 a 30 Kcal), aunque el ácido p-amino salicílico (PAS) sólido si experimenta degradación pirolítica a m-aminofenol y dióxido de carbono. La reacción, sigue una cinética de primer orden, depende mucho del pH y es catalizada por los iones hidronio. La reacción es la siguiente (Lanchman, 1986).



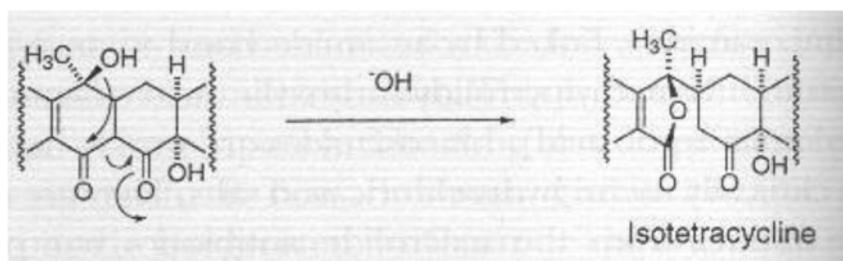
**Figura 9. Reacción de degradación del ácido p-aminosalicílico (PAS).**

Las descarboxilaciones dependen del pH. La estabilización es posible mediante el ajuste de la solución a un valor de pH correspondiente a la degradación, mínima protección contra la luz y evitando todo efecto térmico (reemplazando la esterilización habitual por una esterilización por filtración). Las descarboxilaciones son de gran importancia, sobre todo, como reacciones sucesivas a los fenómenos de degradación hidrolítica (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, derivados del ácido p-amino benzoico, derivados del ácido barbitúrico).

**4.6.2 Deshidratación**

La transferencia de fases del principio activo en el estado sólido puede alterar dramáticamente las propiedades farmacéuticas de la formulación. La fase sólida del fármaco administrada puede influir en propiedades importantes tales como la biodisponibilidad.

Un ejemplo de la deshidratación es la tetraciclina, que por pérdida de agua se transforma en anhidrotetraciclina o isotetraciclina.



**4.7 RACEMIZACIÓN**

La racemización, o la acción o proceso de pasar de un compuesto ópticamente activo a un compuesto racémico o mezcla ópticamente inactiva de las respectivas formas dextrógira (d) y levógira (l) es un factor primordial en estabilidad farmacéutica. Muchas

veces la forma “l” posee mayor actividad farmacológica que la “d”. Por ejemplo, (Voight, 1982). La l-adrenalina es 15 a 20 veces más activa que la d-adrenalina, en tanto que la actividad de la mezcla racémica es apenas mayor que la mitad en comparación con la forma l. Como en la nomenclatura actual se utiliza (+) para d y (-) para l, la l-adrenalina se designaría (-) –adrenalina.

En general, la racemización sigue una cinética de primer orden y depende de la temperatura, del disolvente, del catalizador y de la presencia o no de luz. La racemización dependería del enlace del grupo funcional con el átomo de carbono asimétrico y los grupos aromáticos tienden a acelerar el proceso (Remington, 1987).

## **5. ALTERACIONES FÍSICAS**

### **5.1 Alteración de la estructura cristalina**

Diversas sustancias medicamentosas muestran polimorfismo. Durante su almacenamiento y como consecuencia de variaciones ambientales, pueden producirse transformaciones polimórficas no perceptibles organolépticamente, pero que implican casi siempre alteraciones en los procesos de liberación y resorción. Como ejemplo de sustancias en las cuales es posible que se produzcan alteraciones de la estructura cristalina, tenemos: derivados del ácido barbitúrico, esteroides (cortisonas y prednisolona) y antibióticos (cloranfenicol, rifampicina) (Voight, 1982).

### **5.2 Alteración en la homogeneidad de la distribución**

Por efecto de la gravedad puede producirse separación de los componentes en los sistemas líquidos multifásicos que, al principio, sólo puede comprobarse microscópicamente por un cierto grado de irregularidad en la dispersión, pero pasado el tiempo, llegan a hacerse visibles macroscópicamente como sedimentación o separación de fases. Son ejemplos conocidos la ruptura de emulsiones y la aparición de sedimento de las suspensiones. Debido a estas alteraciones se pierde la posibilidad de hacer dosificaciones exactas de las sustancias activas.

### **5.3 Alteración de la consistencia o del estado de agregación**

Los medicamentos de consistencia plástica, como pomadas y pastas, sufren durante el almacenaje un endurecimiento que, en casos extremos, da lugar a su solidificación y, en consecuencia, a la imposibilidad de aplicarse. Pero también, los sistemas medicamentosos sólidos, como tabletas, grageas y supositorios, experimentan un progresivo endurecimiento que dificulta su posterior degradación o disolución, lo que produce una alteración de actividad no controlable.

### **5.4 Alteración del comportamiento en cuanto a solubilidad**

En los sistemas de dispersión molecular (por ejemplo, soluciones medicamentosas) pueden producirse alteraciones de la concentración debidas a pérdidas del disolvente (recipientes insuficientemente cerrados o permeables a los gases) o de variaciones de temperatura; puede sobrepasarse así el límite de solubilidad y dar lugar con ello a la separación de las sustancias disueltas (cristalización, precipitación). Este peligro se presenta especialmente en el caso de soluciones cercanas al grado de saturación.

### **5.5 Alteración de las proporciones de hidratación**

Por toma o cesión del líquido, pueden resultar influidas decisivamente las proporciones de hidratación de las sustancias y, con ello, sus propiedades. El ejemplo más destacado es el de la fluidificación de los extractos secos, que se hacen untuosos debido a la marcada higroscopicidad de este tipo de preparados. Pero también muchos otros medicamentos y coadyuvantes son más o menos higroscópicos y muestran diverso contenido en agua, en función de la humedad ambiental existente (Bernstein, 1989).

### **5.6 Medidas de estabilización**

Para la estabilización de sistemas físicamente inestables, se utilizan métodos físicos y estabilizadores. Así por ejemplo, se puede evitar o retrasar la sedimentación de

suspensiones mediante una disgregación extremadamente fina de las sustancias, igualando la densidad de ambas fases o por adición de sustancias que aumentan la viscosidad. La ruptura de emulsiones puede disminuirse por homogeneización y adición de agentes emulsificantes adecuados en concentraciones óptimas. Las medidas de estabilización se eligen de acuerdo al tipo de medicamento, de la forma galénica y del destino de su utilización.

## **6. ALTERACIONES MICROBIOLÓGICAS**

Los medicamentos se contaminan por la presencia constante de microorganismos (bacterias, hongos y virus) en el ambiente, en los propios fármacos y excipientes, así como en los aparatos de trabajo utilizados. En el caso de los medicamentos multidosis esterilizados (colirios, gotas nasales y gotas óticas) también hay la posibilidad de una recontaminación durante el periodo de empleo de tales productos.

Según sea la composición y estado físico o coloide-físico, las formas de presentación medicamentosa simples están distintamente predestinadas a sufrir contaminación microbiana. Así, los medicamentos líquidos y semisólidos, sobre todo los sistemas que contienen agua, son especialmente propicios a una contaminación por microorganismos favorecida por la inevitable presencia de coadyuvantes necesarios para la formulación y que, frecuentemente, constituyen un buen medio de cultivo. Como ejemplo pueden citarse: jarabes, emulsiones, cremas, geles, gotas orales, nasales y oftálmicas, y medicamentos de aplicación parenteral. Los microorganismos dan lugar a diversas alteraciones indeseables en los productos farmacéuticos (Sarfaraz, 2004).

Junto con la aparición de mohos, turbidez, malos olores y fermentaciones, existe el peligro de la producción de sustancias metabólicas tóxicas (pirógenos). Además, las bacterias y hongos son capaces de producir alteraciones químicas en las sustancias

medicamentosas y coadyuvantes, o por lo menos, inducir las o fomentarlas (por ejemplo enranciamientos), lo cual puede conducir igualmente a una disminución o pérdida de la estabilidad.

## **6.1 Conservadores**

La medida antimicrobiana más eficaz que puede tomarse consiste en la esterilización y conservación del medicamento en recipientes de dosis unitaria, herméticamente cerrados o impermeables a los microorganismos, a prueba de recontaminación. En el caso de medicamentos multidosos esterilizados (gotas y pomadas oftálmicas) se requiere la presencia de agentes conservadores, para el mantenimiento del estado microbiano dentro de los límites aceptables, durante el almacenamiento y empleo de tales medicamentos. Y lo mismo puede decirse para el caso de preparaciones de dudosa o escasa pureza microbiológica (que ofrecen a los microorganismos condiciones adecuadas para su crecimiento) como ocurre con las pomadas que contienen agua, las lociones, las emulsiones, etcétera.

### **6.1.2 Mecanismo de acción de los conservadores**

La capacidad de las sustancias químicas para combatir a los microorganismos se basa en su toxicidad primaria, es decir, en su actividad cito tóxica en general, que se desarrolla en la pared celular, o también, en el interior de la célula. Según sea la concentración del conservador, pueden distinguirse diversas etapas:

1. A concentraciones muy pequeñas, tiene lugar la acumulación de la sustancia antimicrobiana en la membrana celular, lo cual aumenta la permeabilidad de la barrera citoplasmática sin que se presente un efecto perjudicial aún para la célula. Incluso, con frecuencia, puede verse aumentada la vitalidad de los microorganismos, al resultar mayor la permeabilidad de la membrana.
2. A concentraciones microbiostáticas, es decir, a concentraciones que bloquean el desarrollo microbiano, las alteraciones de la membrana celular son de naturaleza tóxica. Obviamente, el incremento de la permeabilidad da lugar a una

acumulación mucho mayor de la sustancia antimicrobiana en la membrana celular y, eventualmente, también en el interior de la célula.

3. A concentraciones microbicidas, es decir, a concentraciones que originan la muerte celular, la permeabilidad de las membranas celulares ha aumentado de tal manera que el agente conservador, pasando al interior de la célula produce una desorganización del sistema coloide-físico (desemulsificación, coagulación, precipitación), que en casos extremos, provoca autólisis (con la consiguiente liberación y salida de los componentes intracelulares).

A estos mecanismos de acción, válidos para todos los conservadores, hay que añadir determinadas reacciones específicas como, por ejemplo, en el caso de los conservadores que contienen mercurio, el bloqueo de sistemas de fermentos de importancia vital.

### **6.1.3 Requisitos que debe cumplir un conservador**

Para las sustancias químicas utilizadas en la estabilización microbiana de medicamentos, se han establecido los siguientes requisitos:

\*Tolerancia fisiológica. No se deben presentar signos tóxicos, alérgicos o de sensibilización a las concentraciones utilizadas.

\*Compatibilidad con los principios activos y coadyuvantes. No se debe producir inactivación o sólo insignificadamente, por los materiales de envasado, inclusive micelas tensoactivas-dependientes.

\*Estabilidad química. Es deseable una cierta estabilidad frente al calor.

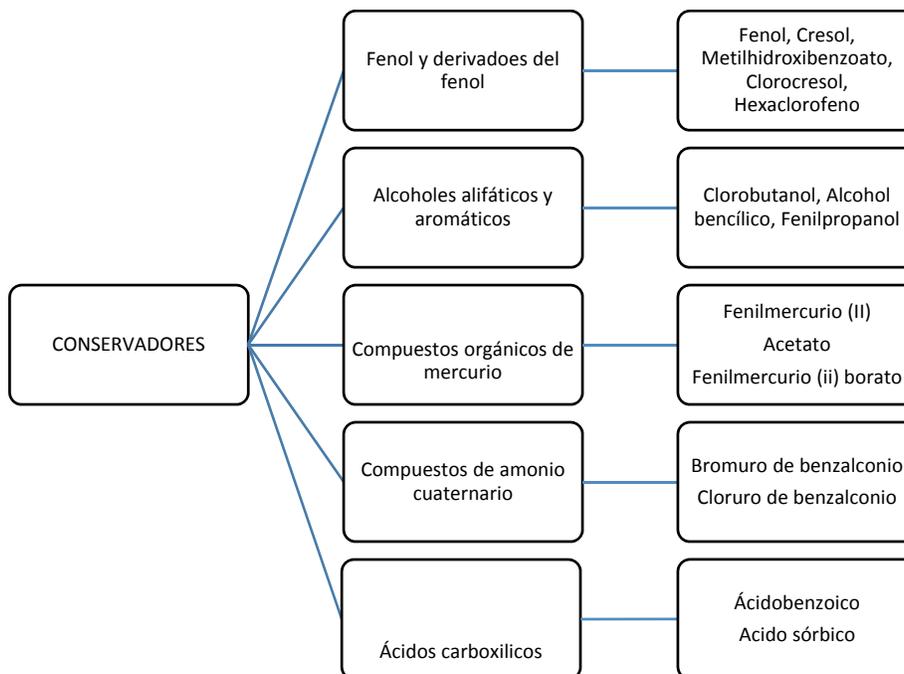
\*Olor y sabor. Los conservadores utilizados en preparaciones de administración oral deben ser insípidos e inodoros.

\*Espectro activo. Los conservadores deben ser activos como bacteriostáticos o bactericidas, y como fungistáticos o fungicidas. La actividad debe presentarse en breve y depender poco del pH (Sasian, 1995).

\*No deben usarse como un sustituto de las Buenas Prácticas de Fabricación o para reducir la población microbiana viable de un producto no estéril.

#### 6.1.4 Clasificación

Según estructura química, los conservadores utilizados en farmacia se clasifican en 5 grupos: (Voight, 1982).



**Figura 10. Clasificación según estructura química (Voight, 1982).**

## **7. OBJETIVO DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**

El objetivo de los estudios de estabilidad es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas y microbiológicas y biológicas del medicamento varían con el tiempo bajo influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad y luz. También busca establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad (NOM-073-SSA1-2005) (Q1A, 1994).

## **8. ¿POR QUE LLEVAR A CABO ESTUDIOS DE ESTABILIDAD?**

Hoy en día, el estudio y la determinación de la estabilidad de los medicamentos se ha convertido en una necesidad de la industria farmacéutica moderna, a fin de poder garantizar la venta de los productos en el mercado, con una vida útil adecuada que les permita permanecer en la red de distribución con la potencia requerida (Valdes, 1998).

Existen 3 razones por las que se deben realizar estudios de estabilidad de fármacos y medicamentos.

### **8.1 Razón sanitaria**

El hecho de que un fármaco sea inocuo no significa que sus productos de degradación también lo sean, por ello es necesario conocer si durante el proceso de envejecimiento del medicamento aparecen o no productos tóxicos de descomposición que pudieran afectar a la salud del paciente que lo reciba (Sbarbati, 1975).

### **8.2 Razón legal**

Hay una razón legal que exige que todos los medicamentos cumplan con las condiciones de identidad, efectividad, potencia, pureza e inocuidad durante el periodo en que se encuentran en el mercado y hasta el momento de ser usados. Esto es debido a que el medicamento puede sufrir modificaciones o descomposición con el tiempo y tener como resultado una pérdida de la actividad biológica o terapéutica, en su aceptación, o aumentar la posibilidad de producir efectos adversos (Roman, 1990).

### **8.3 Razón económica**

Un medicamento en malas condiciones, ya sea porque no tiene las dosis rotuladas y el médico no logra el efecto esperado, o porque sus características organolépticas no son óptimas y el mismo paciente lo rechaza, no es, ciertamente, una buena promoción para el producto (Sbarbati, 1975).

Se hace, pues, necesaria una evaluación de la estabilidad de cada forma farmacéutica que esté a la venta a fin de asegurar la identidad, efectividad, potencia, inocuidad y pureza del medicamento hasta el momento de su uso. Además, es preciso que se realicen controles de la estabilidad de la forma farmacéutica, tal cual sale a la venta, así como también del preparado, para establecer las condiciones de preparación y el periodo útil de ambas formas. Esto último debido a que muchos fármacos que se administran por vías parenterales son liofilizados, pues tienen estabilidad limitada en solución acuosa. Por lo tanto, al ser reconstituidos con agua estéril u otros disolventes empleados comúnmente o cuando son adicionados a fluidos biológicos intravenosamente, generalmente se degradan. Por ello deben llevarse a cabo estudios de estabilidad detallados en las preparaciones reconstituidas para evaluar el efecto del tiempo y las condiciones de almacenamiento (Mollica, 1978).

## **9. DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DEL PERÍODO ÚTIL (VIDA ÚTIL) Y LA FECHA DE CADUCIDAD**

Además de las razones, el propósito y la necesidad de un estudio de estabilidad, surge inmediatamente otro punto: la necesidad de un período útil claramente indicado en la

etiqueta, es decir, lo que se conoce como fecha de caducidad. Para ser precisos, se debe establecer primeramente qué se entiende por periodo de vencimiento.

El período de vencimiento o vida útil es el intervalo de tiempo en el que un medicamento o fármaco permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, en el envase de comercialización (NOM-073-SSA1-2005).

Muchas veces el período útil es definido como el tiempo en el cual el producto no ha perdido más de un 10% de fármaco, sin embargo esto no aplica cuando la  $DL_{50}$  (Dosis Letal 50) del o los productos de degradación es mayor a la  $DL_{50}$  del fármaco. En este caso se debe realizar una evaluación adecuada para determinar el porcentaje de degradación que se aceptará (Sbarbati, 1975).

Para sustancias que son efectivas en pequeñas cantidades, como para las vitaminas, se permite una adición extra de fármaco para compensar la falta de estabilidad del preparado. Esto recibe el nombre de sobredosis. La posibilidad de una sobredosis permitirá una durabilidad mayor de estas soluciones (Villafuerte, 2001).

Por otro lado, la fecha de expiración, fecha de vencimiento o fecha de caducidad es la fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el fin del período de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación y se toma en cuenta el período de caducidad (NOM-073-SSA1-2005).

La fecha de caducidad del producto es un atributo de calidad valioso y debe estar acompañada preferiblemente por las condiciones de almacenamiento previstas por el fabricante o por las especificaciones de la farmacopea (Valdes, 1998).

Queda pues perfectamente establecido que durante el período útil del medicamento deben conservarse, en general, las siguientes condiciones: (Sbarbati, 1975).

- a) Una concentración de principio activo no inferior al 90%
- b) La eficacia terapéutica
- c) La inocuidad

- d) Las características farmacotécnicas
- e) Los caracteres organolépticos

De acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura, la fecha de caducidad proporcionada “asegura que los medicamentos susceptibles a deterioro satisfacen estándares apropiados de identidad, potencia, calidad y pureza al tiempo de uso”.

Cuando el fármaco es comercializado en estado seco para su uso posterior en la preparación de un producto líquido, la etiqueta debe llevar información de la caducidad para el producto seco así como para el producto reconstituido (Mollica, 1978).

## **10. AJUSTES EN LA FORMULACIÓN (SOBREDOSIS)**

La sobredosis es una cantidad adicional, declarada, de fármaco que se coloca deliberadamente con el único objeto de prolongar el período útil del producto. Sin embargo, hay límites para aplicar sobredosis en el producto terminado. Una sobredosis del 10% es aceptable en todos los casos, con algunas excepciones. Un ejemplo es el ácido p-aminosalicílico (PAS), en el cual el producto de degradación (m-aminofenol) es mucho más tóxico que el fármaco, por lo que no puede administrarse más que el 1% de producto degradado y, lógicamente, no se puede aceptar ninguna sobredosis.

Para decidir cuándo se debe aplicar una sobredosis hay que considerar algunos puntos:

- 1) Si en dosis más elevadas el producto cambia sus características farmacológicas (por ejemplo, los antihistamínicos pueden tener efectos hipnóticos).
- 2) Si un aumento de la dosis puede generar aparición de efectos adversos (por ejemplo esteroides anticonceptivos, etc.)
- 3) Si los productos de degradación son más tóxicos que el fármaco original (por ejemplo, PAS, tetraciclinas, etcétera). Para la gran mayoría de los medicamentos

los productos de degradación son inactivos (por ejemplo vitaminas) o tienen un efecto similar (por ejemplo, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico).

- 4) Si el fármaco va a ser usado en un amplio rango de dosificación individual o en tratamientos relativamente prolongados (por ejemplo insulina, cardiotónicos, etcétera).

En general, puede decirse que la aplicación de sobredosis se justifica cuando:

- 1) No es posible estabilizar productos que contienen fármacos inestables
- 2) Existe una concentración del fármaco en límites aceptados
- 3) No hay limitaciones posológicas precisas que puedan hacer peligroso al medicamento en la primera parte del período de validez del producto
- 4) Se haya probado la falta de toxicidad en la dosis elevada, así como en los productos de degradación.

Cualquier sobredosis superior al 10% deberá justificarse en cada caso, de acuerdo a estos u otros puntos (Sbarbati, 1975).

## **11. NORMALIZACIÓN Y REGULACIÓN**

Actualmente, cada país posee una legislación referente a la estabilidad de los medicamentos, la cual generalmente se encuentra regulada por agencias gubernamentales asociadas con la industria farmacéutica, y se encarga de establecer los requerimientos mínimos que deben considerarse en los estudios de estabilidad (Sarabia, 2004).

De la misma manera, todos los medicamentos que se producen y circulan en México deben apegarse a una legislación que dictamina todo lo referente a estabilidad de productos farmacéuticos que pretendan ser comercializados. Tal legislación está establecida por la Secretaría de Salud (SSA) y, en caso particular de estabilidad medicamentos, a través de la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005.

Sin embargo, existen diferencias entre los estudios de estabilidad que se realizan en uno y otro país, lo que origina conflictos para la importación o exportación de medicamentos.

Para solucionar esta problemática, en noviembre de 1992, en Bruselas, Bélgica, se organizó la primera conferencia Internacional sobre Armonización (ICH por sus siglas en inglés) de los requerimientos técnicos sobre estudios de estabilidad de fármacos y medicamentos, en la que participaron la Unión Europea, la FDA de los Estados Unidos y la Koseisho japonesa. Ahí se mostró que una armonización incrementa el control sobre regulaciones farmacéuticas.

Uno de los objetivos de la armonización es identificar y reducir las diferencias entre agencias regulatorias sobre los requerimientos técnicos para el desarrollo de fármacos.

El propósito de la ICH es buscar las maneras de armonizar los requerimientos técnicos para la evaluación de fármacos y la recolección de datos en Europa, los Estados Unidos y Japón (Wechsler, 1992 ).

La FDA, a través del Acta Federal para Alimentos, Fármacos y Cosméticos, establece que “los fabricantes deben establecer controles para la elaboración, procesamiento, acondicionamiento y almacenamiento de medicamentos, para garantizar su seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza”. Los requerimientos para estos controles, también conocidos como BPM son establecidos y monitoreados por la FDA (Sarabia, 2004).

Las BPF garantizan que se emprende un programa documentado de pruebas encaminadas a establecer las características de estabilidad de los productos farmacéuticos. Los resultados de tales pruebas de estabilidad se usan para determinar las condiciones apropiadas de almacenamiento y la fecha de caducidad (Isidro, 1998).

## **12. NORMATIVIDAD APLICABLE A ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**

**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).**

Esta Norma Oficial Mexicana se emite con el objeto de establecer los requisitos de los estudios de estabilidad que deben efectuarse a los fármacos que se comercializan en México.

### **12.1 Campo de aplicación**

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional para: Fábricas o laboratorios de Materias Primas para Elaboración de Medicamentos o Productos Biológicos para Uso Humano y Fábricas o Laboratorios de Medicamentos o Productos Biológicos para Uso Humano.

### **12.2 Tipos de estudios de estabilidad de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005**

#### **12.3 Estudios de Estabilidad Acelerada**

Estudios diseñados bajo condiciones exageradas de almacenamiento controladas para evaluar las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del fármaco o del medicamento durante el período de reanálisis o de caducidad respectivamente (NOM-073).

#### **12.4 Estudios de Estabilidad a largo plazo**

Estudios diseñados bajo condiciones de almacenamiento controladas para evaluar las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del fármaco o del medicamento durante el período de reanálisis o de caducidad respectivamente (NOM-073).

#### **12.5 Programa anual de estabilidades**

Estudios diseñados para verificar la estabilidad del fármaco o del medicamento a partir de lotes de producción, bajo las condiciones de estabilidad a largo plazo (NOM-073).

#### **12.6 Zona climática**

Área geográfica clasificada por sus condiciones climáticas que prevalecen anualmente.

México: Zona climática II

**Tabla 6. Zonas Climáticas.**

Zona Climática		Condición de almacenamiento
I	Temperatura moderada	21 °C / 45 % HR

II	Mediterránea, subtropical	25 °C / 60 % HR
III	Caliente y seco	30 °C / 35 % HR
IV	Caliente y húmedo	30 °C / 70 % HR

### **13. FÁRMACO NUEVO (INGREDIENTE ACTIVO NUEVO)**

**13.1 Selección de lotes.** Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes piloto del fármaco fabricados por la misma ruta de síntesis y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción (NOM-073).

**13.2 Sistema contenedor-cierre:** El conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen a la forma farmacéutica. Incluye tanto el envase primario como el secundario, si éste cumple la función de proporcionar protección adicional al producto.

**13.3 Parámetros a evaluar y metodología analítica.** El protocolo del estudio debe incluir los parámetros o atributos de calidad (especificación) que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad y/o eficacia.

Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

**13.4 Condiciones del estudio.** Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco; aplicar la siguiente tabla:

**Tabla 7. Condiciones generales fármaco nuevo.**

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C/75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C/65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C/60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C/65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

\*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C/60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C/65% ± 5% HR.

\*\*Si 30°C ± 2°C/65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25°C ± 2°C/60% ± 5% HR, y ocurren cambios significativos durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo pruebas adicionales a la condición intermedia y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, a menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio bajo esta condición al momento de solicitar el registro del medicamento, y continuar el estudio hasta 12 meses.

En este caso, se considera cambio significativo a cualquier no cumplimiento de las especificaciones de estabilidad establecidas.

La estabilidad a largo plazo para un fármaco con un periodo de reanálisis propuesto de al menos 12 meses, debe continuar con una frecuencia de análisis de cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo año y después anualmente.

### 13.5 Fármacos para almacenarse bajo condiciones de refrigeración:

**Tabla 8. Condiciones de refrigeración.**

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	25°C ± 2°C/60% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo	5°C ± 3°C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

Cuando ocurran cambios significativos entre los 3 y 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, el periodo de reanálisis propuesto debe estar basado en los datos de estabilidad a largo plazo.

### 13.6 Fármacos para almacenarse bajo condiciones de congelación:

**Tabla 9. Condiciones congelación.**

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad a largo plazo	-20°C ± 5°C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

Para evaluar el impacto de las excursiones cortas, fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a 5°C ± 3°C o a 25°C ± 2°C, durante un periodo apropiado, según sea el caso.

## **14. FÁRMACO CONOCIDO (INGREDIENTE ACTIVO CONOCIDO)**

**14.1 Selección de lotes.** Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo de acuerdo a alguna de las dos opciones siguientes:

**Opción 1:** En dos lotes de producción fabricados por la misma ruta de síntesis y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción, bajo las condiciones de estudio indicadas en 6.4, y someter un lote de producción después de aprobado el registro aplicando el mismo protocolo.

**Opción 2:** Tres lotes piloto fabricados por la misma ruta de síntesis, bajo las condiciones de estudio indicadas.

En esta opción los tres primeros lotes de producción deben ser sometidos a estudios de estabilidad a largo plazo utilizando el mismo protocolo.

### **14.2 Sistema contenedor-cierre (sistema de envase)**

Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre (sistema de envase) o representativo al propuesto para su almacenamiento y distribución.

### **14.3 Parámetros a evaluar y metodología analítica**

El protocolo del estudio debe incluir los parámetros o atributos de calidad (especificación) que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad y/o eficacia.

Las pruebas deben cubrir en su caso parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

**14.4 Condiciones del estudio.** Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco; aplicar los cuadros siguientes:

**Tabla 10. Condiciones generales fármaco conocido.**

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C/75% ± 5% HR	3 meses	0, 1 y 3 meses
Estabilidad a condición intermedia **	30°C ± 2°C/65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C/60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C/65% ± 5% HR	6 meses (opción 1) 12 meses (opción 2)	0, 3 y 6 meses 0, 3, 6, 9 y 12 meses

\*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR.

\*\*Si 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR, y ocurren cambios significativos durante los 3 meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo pruebas adicionales a la condición intermedia y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, a menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio bajo esta condición al momento de solicitar el registro, y continuar el estudio hasta 12 meses.

En este caso, se considera cambio significativo a cualquier no cumplimiento de las especificaciones de estabilidad.

La estabilidad a largo plazo para un fármaco con un periodo de reanálisis propuesto de al menos 12 meses, debe continuar con una frecuencia de análisis de cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo año y anualmente después del periodo de reanálisis propuesto.

## 15. MEDICAMENTOS NUEVOS

**15.1 Selección de lotes.** Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes del medicamento, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes pilotos; el tercero puede ser de menor tamaño. Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del ingrediente activo (NOM-073).

**15.2 Sistema contenedor-cierre.** Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su almacenamiento y distribución.

**15.3 Parámetros a evaluar y metodología analítica.** El protocolo del estudio debe incluir los parámetros y especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento. Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

**15.4 Solicitud de registro** Someter los datos obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a lo indicado en el cuadro correspondiente y los datos de la estabilidad a largo plazo disponibles al tiempo de hacer el trámite de solicitud de registro.

**15.6 Condiciones del estudio.** Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento; aplicar las condiciones siguientes:

### 15.6 Caso general:

**Tabla 11. Condiciones generales medicamento conocido.**

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	40°C ± 2°C/75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses

Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C/60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

\*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR

\*\*Si 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25°C ± 2°C/60% HR ± 5%, y ocurren cambios significativos durante el estudio de estabilidad acelerada, se debe llevar a cabo el estudio a condición intermedia y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, a menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio al momento de solicitar el registro y continuarlo hasta 12 meses.

Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada a:

- Cinco por ciento de variación de la potencia inicial, o bien el no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos.
- Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación
- Cuando se excedan los límites de pH, cuando aplique.
- Cuando se excedan los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación, cuando aplique.

Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas.

Medicamentos contenidos en envases permeables y semipermeables.

Para parenterales de gran y pequeño volumen y preparaciones líquidas para aplicación oftálmica, ótica y nasal envasados en bolsas de plástico, contenedores de plástico semi-rígidos, ampollitas de plástico, frascos ampulla y frascos de plástico con o sin gotero, los cuales pueden ser susceptibles a la pérdida de humedad, seguir la siguiente tabla:

**Tabla 12. Condiciones almacenamiento.**

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C/no más de 25% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C/35% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C/40% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

\*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 40% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR.

\*\*Si 30°C ± 2°C/ 35% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Para líquidos en frascos de vidrio, frascos ampulla o ampollitas de vidrio selladas, los cuales proveen una barrera impermeable a la pérdida de agua, seguir la siguiente tabla:

**Tabla 13. Condiciones de almacenamiento.**

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C/ humedad ambiente o 75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C/ humedad ambiente o 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / humedad ambiente o 60% ± 5% HR o 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

	30°C ± 2°C / humedad ambiente o 65% ± 5% HR		
--	---	--	--

\*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / humedad ambiente o 60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C / humedad ambiente o 65% ± 5% HR.

\*\*Si 30°C ± 2°C/ humedad ambiente o 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

En el caso de que exista una pérdida de más de 5% de agua del valor inicial, durante los tres primeros meses del estudio de estabilidad acelerada, presentar los datos de estabilidad a largo plazo.

Para contenedores menores o igual a 1 mL, una pérdida de agua de más de 5% del valor inicial, durante los tres primeros meses del estudio de estabilidad acelerada, es aceptable si se justifica.

Para medicamentos a almacenarse en condiciones de refrigeración, seguir la siguiente tabla.

**Tabla 14. Condiciones climáticas de refrigeración medicamento nuevo.**

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	25°C ± 2°C/60% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo	5°C ± 3°C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

Para medicamentos a almacenarse en condiciones de congelación seguir el siguiente esquema:

**Tabla 15. Condiciones climáticas de congelación medicamento nuevo.**

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad a largo plazo	-20 ± 5°C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

Para evaluar el impacto de las excursiones cortas, fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  o a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , durante un periodo apropiado, según sea el caso.

## 16. MEDICAMENTO CONOCIDO

**16.1 Selección de lotes.** Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes del medicamento, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes pilotos; el tercero puede ser de menor tamaño. Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del ingrediente activo (NOM-073).

**16.2 Sistema contenedor-cierre.** Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su almacenamiento y distribución.

**16.3 Parámetros a evaluar y metodología analítica.** El protocolo del estudio debe incluir los parámetros y especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento. Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

**16.4 Solicitud registro:** someter los datos obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a lo indicado en el cuadro siguiente y los datos de la estabilidad a largo plazo disponibles al tiempo de hacer el trámite de solicitud de registro.

**16.5 Condiciones del estudio.** Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento; aplicar cualquiera de las condiciones siguientes:

**16.6 Caso general:**

**Tabla 16. Condiciones climáticas generales medicamento conocido.**

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C/75% ± 5% HR	3 meses	0, 1 y 3 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3, y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

\*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR.

\*\*Si 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ HR} \pm 5\%$ , y ocurren cambios significativos durante el estudio de estabilidad acelerada, se debe llevar a cabo el estudio a condición intermedia y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, a menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio al momento de solicitar el registro y continuarlo hasta 12 meses.

Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada a:

- Cinco por ciento de variación de la potencia inicial, o bien el no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos.
- Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación.
- Cuando se excedan los límites de pH, cuando aplique.
- Cuando se excedan los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación, cuando aplique.

Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas.

Para estos casos, el periodo mínimo del estudio de estabilidad acelerada es de 3 meses y la frecuencia de análisis es 0, 1 y 3 meses.

## **17. BUENAS PRÁCTICAS DE ALMACENAMIENTO**

Constituyen un conjunto de normas mínimas obligatorias que deben cumplir los almacenes de importación, distribución y dispensación de productos farmacéuticos y afines, respecto a instalaciones, equipos, procedimientos, operativos, destinados a garantizar el mantenimiento y características de las propiedades de los productos.

Almacenamiento es la conservación de insumos, producto a granel y terminado en áreas con condiciones establecidas.

En la United State Pharmacopeia (USP) Edición 38, monografía <1079> Buenas Prácticas de Almacenamiento en el tema Mapeo de Temperatura, se describe, como su nombre lo dice las buenas prácticas de almacenamiento y distribución para asegurar que los productos farmacéuticos (medicamentos) lleguen al usuario final (profesionales de la salud, pacientes y consumidores) con la calidad intacta.

Las buenas prácticas de almacenamiento y distribución se aplican a todas las organizaciones e individuos implicados en cualquier aspecto del almacenamiento y la distribución de todos los medicamentos incluyendo, entre otros, lo siguiente:

\*Fabricantes de medicamentos para uso humano y veterinario cuya fabricación puede implicar operaciones en las instalaciones del titular de la solicitud (es decir, instalaciones que pertenecen al titular de una Solicitud de Medicamento Nuevo aprobada o Solicitud Abreviada de Medicamento Nuevo) o en las de un contratista a nombre del titular de la solicitud.

\*Operaciones de almacenamiento por parte del fabricante o de un contratista designado por el titular de la solicitud

\*Operaciones de reenvasado en las que el medicamento puede ser propiedad de una organización distinta al fabricante principal.

\*Operaciones de laboratorio realizadas en las instalaciones del fabricante o contratista.

\*Consultorios médicos y veterinarios.

\*Farmacias incluyendo, entre otras, farmacias de venta al por menor, de preparación magisterial, de especialidad, de orden por correo, de hospitales y de residencias para ancianos.

\*Importadores y exportadores de registro.

\*Distribuidores de venta al por mayor, compañías de distribución implicadas en servicios automotrices, ferroviarios, marítimos y aéreos.

\*Proveedores externos de servicios logísticos, fletes tercerizados y consolidadores.

\*Profesionales de la salud que dispensan o administran el medicamento al usuario final.

\*Distribuidores por correo, incluyendo el Servicio Postal de EE.UU. (U.S. Postal Service o USPS) y demás servicios de transporte, incluyendo los servicios de transporte expedito.

Esta información se aplica a todos los medicamentos independientemente de los requisitos ambientales de almacenamiento o distribución.

Los procesos de almacenamiento y distribución pueden implicar un complejo desplazamiento de productos alrededor del mundo así como diferencias en los requisitos de documentación y manejo, y en la comunicación entre diversas entidades en la cadena de suministro. La transformación de las buenas prácticas en un buen almacenamiento y distribución ayuda a solventar dichos desafíos y establece un estado de control.

Las buenas prácticas de almacenamiento y distribución facilitan el desplazamiento de medicamentos a través de una cadena de suministro que se controla, mide y analiza para lograr el mantener la integridad del medicamento en su sistema de envasado durante el almacenamiento y la distribución.

### **17.1 Cadena de suministro**

Es un subsistema dentro del sistema organizacional que abarca la planificación de las actividades involucradas en la búsqueda, obtención y transformación de los productos. Incluye la coordinación y colaboración de los socios, o flujo de los insumos o productos, sean estos proveedores, intermediarios, funcionarios o clientes. En cada etapa interesa la medición correcta del flujo para evitar mermas y desperdicios.

En esencia, la Cadena de suministro integra la oferta y la demanda tanto dentro como fuera de la empresa. Por ello se habla de “cliente interno”, y de demanda y oferta interna, para establecer los pasos y acciones específicos en la cadena productiva. Se trata

de una función de integración que liga las funciones y los procesos del negocio para convertirlo en un modelo de negocio coherente y de alto rendimiento.

En la cadena de suministro ha evolucionado de ser instalaciones dedicadas a almacenar a convertirse en centros de servicio.

## **17.2 Almacenes**

La gestión de almacenes se define como el proceso de la función logística que trata la recepción, almacenamiento y movimiento dentro de un mismo almacén hasta el punto de consumo de cualquier material –materias primas, semielaborados, terminados, así como el tratamiento e información de los datos generados. La gestión de almacenes tiene como objetivo optimizar un área logística funcional que actúa en dos etapas de flujo como lo son el abastecimiento y la distribución física, constituyendo por ende la gestión de una de las actividades más importantes para el funcionamiento de una organización.

Logística es la planificación, organización y control de una serie de actividades de transporte y almacenamiento que facilitan el movimiento de los materiales y producto desde su origen hasta el consumo de los mismos con el fin de satisfacer las necesidades de los clientes

Las instalaciones que almacenen productos y dispositivos deben contar con una infraestructura, equipamiento e instrumentos que garanticen el almacenamiento adecuado de los mismos. No deben estar ubicados en mercados de abasto, campos feriales, ferias y predios destinados a casa habitación. El almacén debe ser exclusivo para los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.

Las instalaciones deben ubicarse, diseñarse, construirse, adaptarse y mantenerse de acuerdo con las operaciones del sistema de almacenamiento, de modo que permita una limpieza adecuada, mantenimiento efectivo a fin de evitar cualquier condición adversa que afecte la calidad de los productos y dispositivos, y la seguridad del personal.

Se debe asegurar que las instalaciones dedicadas al almacenamiento de productos y dispositivos termo-sensibles cumplan con las Buenas Prácticas de Almacenamiento y cuenten con todas las áreas necesarias, separadas, delimitadas e identificadas para la manipulación de productos termo-sensibles, así como con el equipamiento acorde a su necesidad:

\*Los establecimientos farmacéuticos y almacenes aduaneros que brindan servicios de almacenamiento, son los responsables de custodiar la documentación técnica de los productos que almacenan.

\*Cada establecimiento debe contar con servicios higiénicos de fácil acceso y proporcional al número de usuarios, así como de vestidores y casilleros, los cuales deben ubicarse fuera del almacén. Adicionalmente, fuera del almacén, puede tenerse salas de descanso y alimentación, las cuales corresponde a áreas auxiliares.

\*contar con espacios de carga/descarga deben estar separados de las áreas de recepción y almacenamiento, y deben proteger los productos de condiciones climáticas adversas o de cualquier otro riesgo que pudiera afectar la calidad de los mismos. Los productos y dispositivos deben ser transferidos al área correspondiente, en el menor tiempo posible desde su carga/descarga, de acuerdo a sus condiciones de almacenamiento, registrando este hecho en el formato respectivo, indicando fecha y hora.

Debe haber un flujo secuencial en el almacén, y el espacio interior debe tener una efectiva disposición, de modo que se permita realizar todas las operaciones de forma precisa, segura y sin interferencias entre ellas, incluyendo la limpieza y la inspección. Las áreas del almacén deben tener dimensiones apropiadas que permitan una organización correcta de los productos y dispositivos, se evite confusiones y riesgos de contaminación.

Las áreas del almacén se debe tener en consideración:

- a) Volumen útil y cantidad de productos a almacenar;
- b) Frecuencia de adquisiciones y rotación de los productos; y,

c) Requerimiento de condiciones especiales de almacenamiento:

\*Cadena de frío, temperatura, luz y humedad, entre otros.

El flujo del almacén no debe ser interferido por ninguna actividad operativa o administrativa.

Las instalaciones del almacén deben ser limpiadas y, donde sea aplicable, desinfectadas de acuerdo a procedimientos detallados por escrito. Se deben mantener registros de cada una de estas operaciones.

- Las zonas adyacentes al almacén deben ser mantenidas limpias sin acumulación ni formación de polvo u otros agentes contaminantes.

En el almacén, debe indicarse la prohibición de fumar, comer, beber, mantener plantas, medicamentos personales o cualquier objeto extraño al área, así como objetos personales. Asimismo, debe restringirse el acceso al almacén solo a personas autorizadas.

- Cuando el almacén se ubique a partir del tercer piso de una edificación, debe contar con un montacargas, ascensor u otro medio, dependiendo del peso y volumen de los productos y dispositivos a trasladar, así como de productos especiales, como sensibilizantes, citotóxicos y otros.

Las instalaciones deben estar diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra la entrada de insectos, aves, roedores y otros contaminantes. El control de roedores y plagas debe estar documentado.

Los conductos de aire, gas, electricidad, aire acondicionado distribuidos a través de un falso techo, deben estar debidamente protegidos. Si se contara con drenajes estos deben estar debidamente protegidos y con la precaución que no sean fuentes de contaminación y/o peligro para el personal.

Las áreas del almacén deben garantizar la iluminación que permita que se realicen con exactitud y seguridad todas las operaciones. Las lámparas (bombillas, fluorescente, u

otros) deben estar diseñadas o construidas de tal manera que se evite la acumulación de polvo.

- Se debe contar con ventilación natural o artificial que permita una adecuada circulación de aire para crear mejores condiciones de trabajo.
- De existir ventanas el número será mínimo y deben protegerse para evitar el ingreso de polvo, insectos, roedores, aves u otros agentes contaminantes, así como el ingreso de luz solar que dañe al producto.

El suministro eléctrico de las instalaciones, así como la iluminación, temperatura, humedad deben ser los adecuados, de tal forma que no afecten a los productos y dispositivos durante su almacenamiento; asimismo, debe proveerse un ambiente confortable para el personal. Se considera un lugar seco cuando la humedad no excede de 40%, debiendo encontrarse el almacén con una humedad relativa dentro de 65% +/- 5% o de acuerdo a la naturaleza de los productos o dispositivos a almacenar.

En caso de corte de suministro eléctrico, la empresa debe contar con algún sistema que lo sustituya a fin de mantener las condiciones de almacenamiento que los productos requieren mientras se restablece el suministro de energía eléctrica.

Paredes, techos y pisos, entre otros, deben ser de superficie lisa y de fácil limpieza; los pisos suficientemente nivelados para el transporte seguro de los productos y dispositivos, y los techos deben ser de un material que no permita el paso de los rayos solares ni la acumulación de calor. El piso del almacén no debe ser de madera.

Los registros de temperatura deben ser almacenados y fácilmente recuperables;

- Los registros de temperatura deben examinarse por lo menos una vez cada 24 horas o como se indique en el protocolo de calificación del equipo.

La puerta de ingreso debe brindar seguridad a los productos y equipos. Dentro del almacén no se acepta puertas, divisiones u otras estructuras de vidrio. El diseño del almacén debe facilitar el tránsito de personal, de los productos/dispositivos y equipos.

- Se debe restringir el acceso de personas no autorizado.

Debe contar con equipos, mobiliarios y materiales necesarios para garantizar el mantenimiento de las condiciones, características y propiedades de los productos y dispositivos.

El almacén debe disponer, al menos, de los siguientes recursos:

- a) Tarimas o parihuelas de plástico, madera tratada o metal;
- b) Racks, estantes, anaqueles;
- c) Materiales de limpieza

Vestimenta de trabajo y, cuando se requieran, implementos de protección personal: cascos, zapatos con puntera de metal, mascarillas, guantes y otros, de acuerdo a las sustancias o productos que se manejan; botiquín de primeros auxilios; y mobiliario e implementos de oficina.

Los equipos usados para almacenar productos/dispositivos deben ser calificados asegurando un control continuo de la temperatura. Debe existir un procedimiento y programa de calibración de los instrumentos de medición.

Los productos y dispositivos deben ser colocados sobre tarimas o parihuelas, estantes u otros, nunca directamente sobre el piso; los mismos que deben estar separados de las paredes y techos, de modo que permita la limpieza, inspección y facilite la ventilación.

#### AREAS DE ALMACEN

- a) Recepción;
- b) Cuarentena;
- c) Muestras de retención
- d) Aprobados;
- e) Rechazo;

f) Devoluciones;

g) Embalaje;

h) Despacho;

i) Administrativa (si la ubicación del almacén se encuentra en lugar distinto a la oficina administrativa).

Deben tomarse las precauciones en la instalación de los equipos para evitar desconexiones accidentales de la fuente de energía.

Debe contar con monitores de temperatura calibrados en forma periódica (por lo menos una vez al año).

Los equipos de refrigeración deben estar ubicados en una zona de poca variación de temperatura externa y protegida de la luz solar directa.

Debe evitarse que existan lugares escondidos o lugares que faciliten la anidación de insectos o infestación de plagas.

Debe estar construida con materiales y acabados robustos, con aislamiento y fáciles de limpiar.

Se debe contar con un procedimiento para verificar diariamente el funcionamiento de la unidad de refrigeración con las temperaturas programadas. La frecuencia puede ser diferente si ésta ha sido considerada en el protocolo de calificación.

- Debe tener procedimientos de manipulación, almacenamiento y disposición de productos termo-sensibles que aseguren el mantenimiento de la cadena de frío.

Área de embalaje

Esta área debe estar claramente separada, delimitada e identificada y estar destinada a la preparación de los productos/dispositivos de acuerdo a la orden de compra, guía de remisión u otro documento similar que contenga información necesaria del producto/dispositivo con la cual se pueda realizar una trazabilidad.

Los embalajes deben ser ordenados para su adecuada conservación durante el transporte, en particular para los productos/dispositivos termo-sensibles y frágiles.

Embalaje aislante. El embalaje aislante para productos/dispositivos termosensibles debe estar diseñado considerando los siguientes aspectos:

Perfil de temperatura de las condiciones típicas externas, que el embalaje de productos/dispositivos debe soportar durante su transporte, considerando los cambios estacionales (invierno –verano).

- Las condiciones de conservación requeridas por el producto/dispositivo;

Tipos de transporte (aéreo, terrestre, u otros) incluyendo duración del tránsito, modo y rutas.

Los componentes del embalaje que influyen en la conservación de la cadena de frío, deben estar determinados y pueden ser:

- Cajas térmicas aislantes: Que pueden ser de diferentes materiales, generalmente son de poliestirenoexpandido o de espuma de uretano.

- Refrigerantes: Paquetes de refrigerantes que tienen un punto de congelación específico y que deben ser acondicionados o equilibrados para alcanzar la apropiada temperatura superficial antes de su uso.

- Otros materiales que se consideren necesarios para evitar efectos adversos, tales como: separadores internos, cajas corrugadas, entre otros.

Las especificaciones técnicas de cada componente deben estar definidas,

- incluyendo límites y tolerancias.

- La configuración del embalaje debe estar definido, es decir la forma en que se

- debe armar el embalaje determinando la ubicación de los componentes y los productos, el cual debe quedar establecido en un procedimiento.

Para productos o dispositivos sensibles a la congelación, especialmente aquellos que declaran en su rótulo la recomendación de "Evitar congelamiento", se debe evitar el contacto directo del paquete refrigerante congelado con el producto.

Los embalajes deben tener un rótulo que indique las condiciones de distribución.

Para sistemas de embalaje aislante calificados, el monitoreo de temperatura debe ser periódico; caso contrario, ante la ausencia de la calificación, el monitoreo de temperatura debe ser permanente.

Realizar la calificación de los embalajes para asegurar que el sistema diseñado cumple con los requisitos pre-establecidos para mantener la cadena de frío durante el tiempo de transporte.

Para el embalaje de los productos/dispositivos se debe considerar la protección mínima contra los riesgos ambientales y físicos de rutina, debiendo evaluar los factores de desempeño del embalaje expuestos a golpes, vibraciones y otros elementos de tránsito debidamente documentados. Como por ejemplo, los problemas de fragilidad se pueden corregir con modificaciones el embalaje que pueden incluir la colocación de trozos de algodón, envolturas con burbujas de aire, papel picado o fuertemente arrugado, entre otros, para proteger el contenido de cualquier desplazamiento e impacto por caída.

### **17.3 CÁMARAS Y CUARTOS CLIMÁTICOS**

Las cámaras climáticas son equipos especializados que conservan, de manera constante, las condiciones climáticas de Humedad, Temperatura y Luz requeridas de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005 y la ICH Q1 para la realización de las pruebas de estabilidad. Una cámara climática debe satisfacer todos los requisitos importantes desde la programación hasta la documentación, debe calificarse de acuerdo a las condiciones de operación a las cuales se está operando, asegurando un control continuo de temperatura y humedad, debe existir también un procedimiento y programa de calibración de los instrumentos de medición, todo esto para garantizar resultados fiables en los estudios de estabilidad.



**Figura 11. Cámara Climática para estudios de Estabilidad.**



**Figura 12. Cuarto climático.**

Dependiendo de las necesidades de cada cliente se utilizan también cuartos climáticos que operan de la misma manera, deben contar con suministro de agua, sistema de refrigeración y pantallas de monitoreo que indique las condiciones climáticas minuto a minuto.

Las cámaras y cuartos climáticos:

\*Deben estar equipados con unidades de climatización o refrigeración con la capacidad de mantener la temperatura dentro de los rangos definidos en toda el área donde se almacenarán los productos termo-sensibles. Preferiblemente debe estar equipado con un circuito de descongelamiento automático, el cual debe tener un mínimo efecto en la temperatura dentro de la unidad durante el ciclo de descongelación. Debe contar con un sistema de acceso controlado y cierre hermético para refrigeradoras o congeladoras

\*Debe ser un equipo cuyo diseño se ajusta al propósito de conservar productos termo-sensibles, se debe conservar los registros de temperatura.

\*Debe estar equipado con un sistema de monitoreo continuo de temperatura calibrado, con sensores localizados en puntos de temperaturas extremas o peor caso determinados en el mapa o perfil de temperatura.

\*Debe estar equipado con alarmas visuales y audibles que indiquen las excursiones de temperatura o las fallas del equipo, durante las 24 horas del día. Preferiblemente, debe ser un sistema de alarma con marcado automático a teléfonos con sistema de alerta a personas claves.

\*Sistema capaz de mantener en forma continua la temperatura de los límites programados para el volumen validado:

-Sensores con exactitud de  $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ;

-Sensores calibrados;

-Sensores localizados en áreas donde se espera que ocurra una gran variabilidad en temperatura (en la zona más fría y más caliente

\*Con cierres herméticos o sellos y con acceso controlado como haya sido calificado

\*Componentes claves de sistema de refrigeración y control termostático de la unidad de refrigeración (Controlador)

\*Proveer de un sistema de control de temperatura termostático a las cámaras de refrigeración, refrigeradoras y conservadoras.

\* Los registros de temperatura deben examinarse por lo menos una vez cada 24 horas o como se indique en el protocolo de calificación del equipo.

\*En el caso de los cuartos climáticos las paredes, techos y pisos, entre otros, deben ser de superficie lisa y de fácil limpieza; los pisos suficientemente nivelados para el transporte seguro de los productos y dispositivos, y los techos deben ser de un material que no permita el paso de los rayos solares ni la acumulación de calor.

\*En caso de corte de suministro eléctrico, la empresa debe contar con algún sistema que lo sustituya a fin de mantener las condiciones de almacenamiento que los productos requieren mientras se restablece el suministro de energía eléctrica.

\*Se debe contar con ventilación natural o artificial que permita una adecuada circulación de aire para crear mejores condiciones de trabajo.

*(Ver numeral 21.1 Mapeo de condiciones ambientales de cámaras refrigeradas, depósitos y/o almacenes Pag. 136).*

## **18. COMITÉ INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (ICHQ1)**

### **18.1 Historia y objetivos**

Al igual que muchos tipos de industrias a nivel mundial, el registro de productos farmacéuticos ha presentado un patrón similar: iniciación, aceleración, racionalización y armonización.

En diferentes lugares y tiempos, se han establecido controles que regulan la comercialización de los medicamentos con base a sucesos que marcaron la historia de la industria farmacéutica. En Estados Unidos en 1930 un trágico error en una formulación de un jarabe para niños obligo a establecer un sistema de regulación a través de la FDA (Food and Drug Administration). En Japón, las regulaciones gubernamentales establecieron que todos los medicamentos debían ser registrados antes de salir a la venta en los años 50's. En muchos países de Europa y Estados Unidos, el punto crucial

fueron las malformaciones provocadas por la Talidomida. Esta tragedia ocurrida en 1960, reveló que muchas de las nuevas drogas sintéticas que revolucionaron la medicina en ese tiempo, tenían tanto efectos curativos como efectos dañinos.

En muchos países, entre 1960 y 1970 se dio un rápido avance en leyes, regulaciones y guías para reportar y evaluar datos en seguridad, calidad y eficacia de nuevos productos, independientemente de haber o no iniciado con anticipación el control de medicamentos.

La industria farmacéutica a nivel mundial, al mismo tiempo, comenzó a internacionalizarse y visualizó un mercado global, pero el registro de medicamentos era aún responsabilidad nacional. La armonización de los requerimientos de regulación fue pionera en la Comunidad Europea, en los años 80's, pues marcó el desarrollo de un solo mercado farmacéutico.

Los sucesos observados en Europa demostraron que la armonización era factible, al mismo tiempo, existían discusiones bilaterales entre Europa, Japón y Estados Unidos sobre las posibilidades para la armonización. En la Organización Mundial de la Salud (WHO) la Conferencia de Autoridades Regulatorias de Drogas (ICDRA) en París en 1989, estableció un plan de acción comenzando a materializar la idea. Poco después, las autoridades se acercaron a la Federación Internacional de Manufactureros Farmacéuticos (IFPMA) para discutir una iniciativa reguladora industrial sobre armonización internacional y así la ICH fue concebida.

El nacimiento de la ICH tuvo lugar en una junta en abril de 1990, organizada por la Federación de Asociaciones de la Industria Farmacéutica Europea (EFPIA) en Bruselas. Representantes de las agencias regulatorias y asociaciones industriales de Europa, Japón y de Estados Unidos se reunieron principalmente para planear una Conferencia Internacional pero discutieron las implicaciones y términos de referencia para la ICH. El comité dirigente de la ICH que fue establecido en esa junta se reúne desde entonces por lo menos dos veces al año y la sede es rotada entre las tres regiones.

En la primera reunión del comité dirigente de ICH los términos de referencia fueron agregados y se decidió que los tópicos seleccionados para la armonización deberían dividirse en Seguridad, Calidad y Eficacia para reflejar los tres criterios los cuales son las bases para la aprobación y autorización de nuevos productos medicinales. También se agregaron los Grupos de Trabajo Expertos (EWGs) para evaluar y discutir los aspectos científicos y técnicos de cada tópico de armonización.

Las guías ICH están divididas en cuatro categorías principales y los códigos son asignados de acuerdo a estas categorías:

- a) Q (Calidad) refiere lo relacionado al Aseguramiento de Calidad farmacéutica y química. Por ejemplo: Q1A Pruebas de Estabilidad y Q3 Impurezas.
- b) S (Seguridad) refiere lo relacionado a estudios preclínicos in vitro e in vivo. Por ejemplo: S1 Pruebas Carcinogenicidad y S2 Pruebas de Genotoxicidad.
- c) E (Eficacia) refiere lo relacionado a estudios en sujetos humanos. Por ejemplo: E4 Estudios Dosis-Respuesta, Pruebas de Carcinogenicidad, E6 Buenas Prácticas Clínicas.
- d) M (Multidisciplinario) refiere lo relacionado a aspectos que incluyen más de una categoría:
  - M1 Terminología médica.
  - M2 Normas electrónicas para transmisión de información reguladora.
  - M3 Coordinación de estudios preclínicos en relación con ensayos clínicos.
  - M4 Documento técnico común.
  - M5 Elementos de datos y normas para diccionarios de medicina.

El 1º. De Enero de 1998 entra en vigor, en la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, la directriz principal ICH Q1A, elaborada por el Comité Internacional de Armonización, relativa a “Los Procedimientos de los Estudios de Estabilidad de Nuevos Principios Activos y Medicamentos”. Este documento unifica los requerimientos mínimos de datos sobre estabilidad exigidos para el registro y comercialización de nuevos principios activos y medicamentos, por las autoridades de la Unión Europea, Estados Unidos y Japón.

A esta primera directriz han seguido otras quince guías, también relacionadas con los requisitos de los estudios de estabilidad de medicamentos de uso humano. Todos estos documentos elaborados por la ICH fueron concebidos para su aplicación en estas tres áreas de comercialización (Unión Europea, Japón y Estados Unidos), pero en la práctica han sido adoptados por las Autoridades Reguladoras de terceros países, en muchos casos en vías de desarrollo. Para estos países, las guías ICH son documentos que suponen una reglamentación contrastada y revisada por expertos de numerosos países que garantiza la calidad del producto.

El país que adopta la normatividad ICH debe pertenecer a una de las zonas climáticas consideradas en dichas guías (zona I o II) para exigir el mismo protocolo de estudios de estabilidad, ya que la estabilidad depende de las condiciones de conservación de los medicamentos y varía en función de la zona climática.

Este interés de terceros países por la normativa elaborada ha llevado recientemente al ICH a publicar un nuevo documento: ICH Q1F, donde se definen las condiciones de almacenamiento de las muestras en los estudios de estabilidad cuando se pretende comercializar el medicamento en cualquiera de las otras dos zonas climáticas (zona III y IV) y donde, además se propone condiciones únicas de almacenamiento de las muestras para los estudios de estabilidad que permitirían la comercialización con garantías de un medicamento en cualquier región del mundo.

La ICH propone como condiciones de almacenamiento generales de las muestras, cuando se necesita la comercialización en las zonas climáticas III y IV, 30° C y 65% HR.

De esta forma, si se desea comercializar un principio activo o un medicamento en el ámbito mundial, el estudio a largo plazo a 30° C y 65% HR resultaría una alternativa al estudio a 25° C y 60% HR definido únicamente para las zonas I y II, ya que no sería necesario.

En el documento del ICH se indica que en aquellos casos en los que no se pueda demostrar que un producto que es estable cuando se almacena 30° C y 65% HR, puede ser apropiado proponer un período de validez menor, sustituir el envase primario por uno que garantice la protección del contenido frente a los agentes medioambientales, o incluir una leyenda en el etiquetado que advierta sobre las precauciones a tomar para su conservación ([www.sefly.org](http://www.sefly.org)).

Para garantizar la estabilidad del medicamento durante estancias cortas en condiciones más extremas, por ejemplo, durante la distribución, el ICH recomienda realizar un estudio, por ejemplo, sobre un lote del medicamento y con una duración de hasta tres meses, a una temperatura de 50°C y humedad ambiental, para abarcar ambientes especialmente calurosos y secos; y a una temperatura 25°C y una humedad relativa del 80%, para abarcar condiciones de humedad ambiental especialmente altas.

La normatividad elaborada por Comité Internacional de Armonización relativa a los estudios de estabilidad de medicamentos establece, en su directriz principal, ICH Q1AR, Relativa a los procedimientos los Estudios de Estabilidad de Nuevos Principios Activos y Medicamentos Derivados, la necesidad de aportar datos sobre estudios de estabilidad a largo plazo y estudios acelerados para solicitar la autorización para la comercialización de un nuevo medicamento.

El objetivo de los estudios de estabilidad a largo plazo es establecer el periodo de validez y las condiciones de conservación del medicamento y, por lo tanto, las condiciones de almacenamiento de las muestras para el estudio de estabilidad se corresponderán a las condiciones propuestas de conservación del medicamento.

La normatividad contempla dos situaciones:

-Medicamentos que se van a conservar abajas temperaturas (en refrigerador o congelador): las condiciones de conservación estarán perfectamente definidas y serán independientes del lugar de comercialización del medicamento.

-Medicamentos que se van a conservar en condiciones medioambientales: las condiciones de conservación del medicamento dependerán del lugar de comercialización. Las condiciones de almacenamiento se calculan a partir de datos de humedad y de temperatura de diferentes ciudades de la zona climática en las que se requiera la comercialización de los medicamentos.

La normatividad contempla una situación especial: en el caso de medicamentos líquidos acuosos con envases semipermeables que se van a conservar en condiciones medioambientales, las condiciones de almacenamiento han de garantizar la estabilidad del medicamento en ambientes de baja humedad relativa.

Sin embargo no especifica condiciones de almacenamiento especiales para medicamentos sólidos en envases semipermeables que se van a conservar en condiciones medioambientales. No obstante, en estos medicamentos la humedad ambiental puede condicionar su contenido en agua y a su vez su estabilidad física, química, biológica o microbiológica.

### **Objetivos de las ICH:**

El objetivo principal de la ICH es proporcionar los requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro en Japón, Estados Unidos y la Unión Europea.

Otro de los objetivos de la armonización es identificar y reducir las diferencias entre agencias regulatorias sobre los requerimientos técnicos para el desarrollo de los fármacos (Sarabia, 2004).

## 19. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA NOM-073-SSA1-2005 ESTABILIDAD DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS Y Q1 ESTABILIDAD (ICH)

NOM-073-SSA1-2005	Q1 ESTABILIDAD (ICH)
<b>PAISES DONDE APLICA</b>	
Rige a productos fármacos y medicamentos producidos y comercializados en México.	Rige a productos farmacéuticos producidos y comercializados entre Japón, Estados Unidos y países de la Comunidad Europea. Algunos otros países como Canadá, Brasil y Argentina la han adoptado para simplificar las verificaciones.
<b>OBJETIVO</b>	
Su objetivo es proporcionar evidencia documentada de cómo un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales para establecer fecha de caducidad, fecha de reanálisis y condiciones de	Su objetivo es definir los requisitos de estabilidad tanto para nuevos fármacos como productos farmacéuticos existentes para su registro y comercialización entre los países que lo integran.

almacenamiento.	
<b>ZONA CLIMÁTICA</b>	
Aplica para zona climática II.	Aplica para zona climática I y II, Q1F para fármacos comercializados en zona III y IV.
<b>CARACTERÍSTICAS Y SELECCIÓN DE LOTES</b>	
FÁRMACOS NUEVOS: Mínimo tres primeros lotes piloto que fueron fabricados por la misma ruta de síntesis y que simulen el proceso de manufactura utilizado en lotes de producción.	FÁRMACOS: Mínimo tres lotes primarios, realizados a escala piloto por la misma ruta sintética, método de manufactura y procedimiento que los utilizados en lotes de producción.
FÁRMACOS CONOCIDOS: A) Mínimo dos lotes de producción fabricados, misma ruta de síntesis y bajo las condiciones de estudio indicadas; someter un tercer lote cuando la producción sea continua. B) Tres lotes piloto fabricados, misma ruta de síntesis, bajo las condiciones de estudio indicadas, estos lotes deben ser sometidos a estudios de largo plazo utilizando el mismo protocolo.	Para pruebas de estrés se considera un lote durante la etapa de desarrollo, se confirma con otro y se evalúan dos lotes más si el estudio confirmatorio es ambiguo.
MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO: Mínimo tres lotes del medicamento, fabricados con la misma fórmula cualitativa y método de fabricación que se usará en lotes comerciales. Dos de tres deben ser pilotos, el tercero de un tamaño menor. Si es posible utilizar diferente activo.	MEDICAMENTOS: Mínimo tres lotes primarios deben ser manufacturados con la misma fórmula, proceso, empaque y calidad que los lotes de producción. Dos de los tres lotes deben ser al menos piloto y el tercero de menor tamaño. Usar diferentes lotes de principio activo. Para pruebas de estrés se considera un lote durante la etapa de desarrollo, se confirma con otro y se evalúan dos lotes más si el estudio confirmatorio es ambiguo.
<b>SISTEMA CONTENEDOR-CIERRE</b>	
Los estudios de estabilidad serán llevados a cabo en el mismo sistema contenedor -cierre o representativo al propuesto para su almacenamiento y distribución.	
<b>NOM-073-SSA1-2005</b>	<b>Q1 ESTABILIDAD (ICH)</b>
<b>TIPOS DE ESTUDIOS Y CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO</b>	
<b>a) ESTABILIDAD ACELERADA</b>	
FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS NUEVOS 40°C+/-2°C/75% HR +/-5% con periodo mínimo de análisis de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6 meses.	FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS 40°C+/-2°C/75%HR +/- 5% en periodo mínimo de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6

FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS CONOCIDOS 40°C+/- 2°C /75%HR +/-5% con periodo mínimo de análisis de 3 meses y frecuencia de 0, 1 y 3 meses.	meses.
FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS EN REFRIGERACIÓN 25°C+/-2°C/60%HR +/-5% con periodo mínimo de análisis de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6 meses.	FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN 25°C+/-2°C/60%HR +/-5% periodo mínimo de análisis de 6 meses y frecuencia de 0,3 y 6 meses.
MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO PARA LÍQUIDOS ENVASADOS EN PLÁSTICO (semipermeable) 40°C+/-2°C/no más de 25%HR en periodo de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6 meses.	MEDICAMENTO EN ENVASE SEMIPERMEABLE 40°C+/-2°C/no más de 25%HR en un periodo de 6 meses y frecuencia de 0,3 y 6 meses.
MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO PARA LÍQUIDOS ENVASADOS EN VIDRIO (impermeables) 40°C+/-2°C/humedad ambiente o 75%HR +/- 5% en un periodo de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6 meses.	MEDICAMENTO EN ENVASE IMPERMEABLE no requiere condiciones de temperatura y humedad especiales.
<b>b) ESTABILIDAD A LARGO PLAZO</b>	
FÁRMACO NUEVO, MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO 30°C+/-2°C/65%HR +/-5% o 25°C+/- 2°C/60%HR +/-5% en un periodo de 12 meses y frecuencia de 0, 3, 6, 9 y 12 meses.	FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS 30°C+/- 2°C/65%HR +/- 5% o 25°C+/-2°C/60%HR +/-5% en un periodo de 12 meses. Frecuencia cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses después del segundo y después anualmente. El fabricante decide la opción.
FÁRMACO CONOCIDO 1) 30°C+/- 2°C/65%HR +/-5% en un periodo de 12 meses y frecuencia de 0, 3, 6, 9 y 12 meses o 2) 25°C+/-2°C/60%HR +/-5% en un periodo de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6 meses. El fabricante decide la opción.	
MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO PARA LÍQUIDOS ENVASADOS EN PLÁSTICO (semipermeable) 25°C+/-2°C/40%HR +/-5% o 30°C+/- 2°C/35%HR +/-5% en un periodo de 12 meses y frecuencia de 0, 3, 6, 9 Y 12 meses. El fabricante decide la opción.	MEDICAMENTO EN ENVASES SEMIPERMEABLES 25°C+/-2°C/40%HR +/-5% o 30°C+/-2°C/35%HR +/-5% en un periodo de 12 meses. Frecuencia cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses después del segundo y después anualmente. El fabricante decide la opción.
MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO PARA LÍQUIDOS ENVASADOS EN VIDRIO (impermeables) 25°C+/-2°C/humedad ambiente o 60%HR +/-5% o 30°C+/-2°C/humedad ambiente o 65%HR +/- 5% en un periodo de 12 meses y frecuencia de 0, 3, 6, 9 Y 12 meses. El	MEDICAMENTO EN ENVASE IMPERMEABLE no requiere condiciones de temperatura y humedad especiales.

fabricante decide la opción.	
FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN 5°C+/-3°C un periodo mínimo de análisis de 12 meses y frecuencia de 0, 3, 6, 9 y 12 meses.	FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN 5°C+/-3°C en un periodo de 12 meses. Frecuencia cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses después del segundo y después anualmente
FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN CONGELACIÓN -20°C+/-5°C un periodo mínimo de análisis de 12 meses y frecuencia de 0, 3, 6, 9 y 12 meses.	FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN CONGELACIÓN -20°C+/-5°C en periodo de 12 meses. Frecuencia cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses después del segundo y después anualmente.
<b>c) ESTABILIDAD INTERMEDIA</b>	
FÁRMACO Y MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO 30°C+/-2°C/65%HR +/-5% en periodo de 6 meses con frecuencia de 0,3 y 6 meses. Si se elige la misma temperatura y humedad en el estudio de largo plazo, no es necesario la condición intermedia.	FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS 30°C+/-2°C/65%HR +/- 5% en periodo de 6 meses. Frecuencia de análisis 4 puntos en periodo de 12 meses por cambios significativos (condición acelerada). Misma temperatura y humedad en largo plazo, no es necesario la condición intermedia.

NOM-073-SSA1-2005	Q1 ESTABILIDAD (ICH)
<p>MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO PARA LÍQUIDOS ENVASADOS EN PLÁSTICO (semipermeable) 30°C+/- 2°C/35%HR +/-5% en un periodo de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6 meses. Si se elige la misma temperatura y humedad en el estudio de largo plazo, no es necesario la condición intermedia.</p>	<p>MEDICAMENTO EN ENVASE SEMIPERMEABLE 30°C+/- 2°C/35%HR +/-5% en un periodo de 6 meses. La frecuencia de análisis consta de 4 puntos si el periodo del estudio es de 12 meses por cambios significativos en la condición acelerada. Si se elige la misma temperatura y humedad en el estudio de largo plazo, no es necesario la condición intermedia.</p>
<p>MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO PARA LÍQUIDOS ENVASADOS EN VIDRIO (impermeables) 30°C+/- 2°C/humedad ambiente o 65%HR +/- 5% en un periodo de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6 meses. Misma temperatura y humedad en el estudio de largo plazo, no es necesario la condición intermedia.</p>	<p>MEDICAMENTO EN ENVASE IMPERMEABLE no requiere condiciones de temperatura y humedad especiales.</p>
<b>CONDICIONES DE STRESS</b>	
<p>No lo indica</p>	<p>FÁRMACOS se realizan incrementos de temperatura en rangos de 10°C, humedad (75% o más), cuando sea apropiado oxidación y fotólisis. En soluciones o suspensiones evaluar hidrólisis por cambios de pH.</p>
	<p>MEDICAMENTOS exposición directa a la radiación del producto farmacéutico.</p>
<b>PRODUCTOS IMPORTADOS</b>	
<p>El periodo de caducidad tentativo debe ser confirmado con estudios de largo plazo, en muestras conservadas y analizadas en México.</p>	<p>No se considera pues las guías solo están elaboradas para cubrir la comercialización de los países miembros de la ICH.</p>
<b>EVALUACIÓN DE DATOS DE ESTABILIDAD</b>	
<b>a) DISEÑO DE PRUEBA</b>	
<p>No se presenta una descripción detallada de los métodos de análisis para evaluar los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad.</p>	<p>Se presenta una amplia descripción del tratamiento de los datos obtenidos y de las diferentes situaciones en los estudios de estabilidad.</p>
<p>Diseño de análisis completo: análisis de todos los parámetros en todas las condiciones del protocolo.</p>	<p>Diseño de estudio completo: se analizan las muestras de cada combinación de todos los factores de diseño en todos los tiempos.</p>
<p>Diseño por categoría: evalúa los extremos de ciertos factores de diseño (ejemplo: concentración del fármaco, tamaño del contenedor-cierre, cantidad de unidades).</p>	<p>Bracketing: Diseño de un programa de estabilidad en el cual solo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo: concentración y tamaño de empaque), son analizadas en todos los tiempos como en un diseño completo.</p>
<p>Diseño factorial fraccionado: sólo un grupo de muestra son seleccionadas como representativas.</p>	<p>Maxtrixing: técnica estadística que se emplea para llevar a cabo estudios de estabilidad en los que en cada tiempo de toma de muestras, solamente se analiza una fracción</p>

	<p>del total de muestras sometidas a las condiciones definidas para el estudio, de manera tal que en el siguiente tiempo de análisis se selecciona otro grupo de muestras diferentes y así sucesivamente hasta el final del estudio.</p>
--	--

NOM-073-SSA1-2005	Q1 ESTABILIDAD (ICH)
<b>CAMBIOS SIGNIFICATIVOS EN ESTABILIDAD ACELERADA</b>	
Si ocurren durante los primeros 6 meses de estabilidad acelerada, deben llevarse a cabo pruebas adicionales a la condición intermedia (duración del estudio 12 meses).	
<b>CAMBIOS SIGNIFICATIVOS</b>	
Para fármacos nuevos y conocidos se considera cambio significativo a cualquier incumplimiento de las especificaciones.	Para fármacos se considera cambio significativo a cualquier incumplimiento de las especificaciones.
Para medicamentos nuevos y conocidos, se considera cambio significativo a:	Para medicamentos se considera cambio significativo a:
5% de variación de la potencia inicial o bien el incumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos.	
Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación.	
Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas.	Cualquier incumplimiento en los criterios de aceptación de apariencia, propiedades físicas y pruebas de funcionalidad, en algunos considerar atributos físicos (p.e. punto de fusión en óvulos).
Cuando se excedan los límites de pH, cuando aplique.	
Cuando excedan los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación, cuando aplique.	
Cuando no cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas.	
<b>CAMBIOS QUE IMPLICAN UN NUEVO ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b>	
Cambios en componentes o composición de la formulación.	No lo indica
Cambios en el tamaño de lote.	
Cambio en el equipo de manufactura.	
Cambio en el proceso de manufactura.	
Cambio de fármaco.	
Cambio del sistema contenedor-cierre	
Niveles de cambio:	
1. Aquel que no produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación.	
2. Aquel que puede producir un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación.	
3. Aquel que produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación.	
<b>PARÁMETROS A EVALUAR POR FORMA FARMACÉUTICA</b>	
<b>a) TABLETA Y GRAGEA</b>	
Apariencia, color, olor, ensayo, desintegración, disolución, dureza y humedad.	Apariencia, friabilidad, dureza, color, olor, humedad, valoración y disolución.
<b>b) CÁPSULA</b>	
Apariencia, color, olor, ensayo pH, límites microbianos (inicio y final), desintegración, disolución y humedad.	Valoración, humedad, color, olor del contenido, apariencia, forma y disolución.

NOM-073-SSA1-2005	Q1 ESTABILIDAD (ICH)
<b>c) POLVO</b>	
Polvos para reconstituir de uso oral: apariencia, color, olor, ensayo, conservadores, límites microbianos (inicio y final), humedad, resuspendibilidad y tiempo de reconstitución.	Polvos para reconstituir: apariencia, valoración, color, olor y humedad. Después de la reconstitución: apariencia, pH, redispersabilidad y valoración a lo largo del periodo de almacenamiento recomendado.
Polvos para reconstituir de uso parenteral: apariencia, color, ensayo, conservadores, esterilidad/pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicio y final), humedad, resuspendibilidad y tiempo de reconstitución.	
Polvos de uso tópico y para inhalación: apariencia, color, ensayo, conservadores, límites microbianos (inicio y final) y humedad.	
NOTA: cuando se reconstituyan los polvos, se deberán realizar las pruebas correspondientes a soluciones o suspensiones, durante el periodo y condiciones de uso indicadas en la etiqueta.	
<b>d) SUPOSITORIO Y ÓVULO</b>	
Apariencia (incluyendo consistencia), color, olor, ensayo, límites microbianos (inicio y final), conservadores y pérdida de peso.	Valoración, reblandecimiento y disolución.
<b>e) GEL, CREMA Y UNGÜENTO</b>	
De uso tópico: apariencia (incluyendo consistencia), color, olor, ensayo, pH, viscosidad, límites microbianos (inicio y final), conservadores y pérdida de peso.	Para ungüentos, cremas, lociones y geles: apariencia, claridad, color, homogeneidad, pH, resuspendibilidad (lociones), consistencia, distribución del tamaño de partícula, valoración y pérdida de peso.
De uso ótico u oftálmico: apariencia (incluyendo consistencia), color, olor, ensayo, pH, viscosidad, conservadores, pérdida de peso, esterilidad (inicial y final) y material particulado.	Preparaciones oftálmicas (cremas, ungüentos, soluciones y suspensiones): apariencia, olor, consistencia, pH, resuspendibilidad, tamaño de partícula, homogeneidad (suspensiones, cremas y ungüentos), valoración y esterilidad.
<b>f) SOLUCIÓN, SUSPENSIÓN Y EMULSIÓN</b>	
Solución y suspensión oral, tópica y nasal: apariencia, color, olor, claridad de solución (sólo en soluciones), pH ((1) en suspensiones), ensayo, conservadores (inicio y final) (4), límites microbianos (inicio y final), pérdida de peso (2) y sólo para suspensiones resuspendibilidad y volumen de sedimentación.	Soluciones y suspensiones orales: apariencia (precipitación y claridad), color, olor, valoración, pH, redispersabilidad, disolución (suspensiones) y claridad (soluciones).

<b>NOM-073-SSA1-2005</b>	<b>Q1 ESTABILIDAD (ICH)</b>
Solución oftálmica, ótica y parenteral; suspensión oftálmica y parenteral: apariencia, color, olor, claridad de solución (solo en soluciones), pH en suspensiones), ensayo, conservadores (inicio y final), esterilidad (inicio y final), pirógenos y endotoxinas bacterianas (inicio y final), pérdida de peso y solo para suspensiones resuspendibilidad, viscosidad y volumen de sedimentación.	
Emulsiones orales, tópicas y parenterales: apariencia, color, olor en parenterales, pH, ensayo, conservadores (inicio y final), pérdida de peso y viscosidad. Para emulsiones orales y tópicas: límites microbianos (inicial y final) y para emulsiones parenterales: esterilidad/pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial y final).	Emulsiones: apariencia (como separación de fases), color, olor, valoración, pH y viscosidad.
<b>g) OTRAS FORMAS FARMACÉUTICAS</b>	
Aerosoles para inhalación: apariencia, ensayo, contenido de agua, límites microbianos (inicial y final), conservadores, pérdida de peso y tamaño de partícula.	Inhaladores y aerosoles: valoración, dosis, liberada por disparo, número de dosis, color, claridad (soluciones), distribución del tamaño de partículas (suspensiones), pérdida de propelente, presión, corrosión de válvula y diseño del atomizador. Ausencia de <i>S.aureus</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>E.coli</i> y familia <i>Salmonella</i> .
Spray nasal, solución o suspensión: apariencia, pH, ensayo, límites microbianos (inicial y final), conservadores, pérdida de peso y tamaño de partícula.	Además para aerosoles: apariencia, olor, valoración, presión, pérdida de peso, peso neto dispensado, velocidad de liberación y diseño de atomizador.
Aerosol tópico: apariencia, ensayo, contenido de agua, límites microbianos (inicial y final), conservadores, ensayo para cosolventes, pérdida de peso y tamaño de partícula.	Parenterales de pequeño y gran volumen: valoración, apariencia, color, partículas, pH, esterilidad y pirogenicidad. Polvos: apariencia, color, olor, pH, valoración, dispersabilidad, partículas, conservadores y esterilidad.  Suspensiones: además distribución del tamaño de partículas, redispersabilidad y propiedades reológicas.  Emulsiones: además separación de fases, viscosidad, tamaño y distribución media de glóbulos dispersos.  Aditivos: compatibilidad, pH, color, claridad, partículas e interacción con el empaque.

Transdérmicos: apariencia, ensayo, límites microbianos (inicial y final), adhesividad, velocidad de liberación y pérdida de peso.	Dispositivo intrauterino y dispositivos vaginales regulados con fármacos de liberación: DIU deflexión de los brazos horizontales y otras partes del armazón, fuerza tensil, integridad del empaque.
Implantes de aplicación subcutánea, dispositivos vaginales e intrauterinos que liberan fármaco: apariencia, esterilidad (inicial y final), ensayo, límites microbianos (inicial y final) y velocidad de liberación.	Si el dispositivo contiene un fármaco de liberación se debe incluir la evaluación de los siguientes parámetros: valoración, productos de degradación, velocidad de liberación del fármaco in vitro.

<b>NOM-073-SSA1-2005</b>	<b>Q1 ESTABILIDAD (ICH)</b>
Para formas farmacéuticas no incluidas, las pruebas físicas, químicas, microbiológicas y biológicas para el estudio deben ser indicativas de estabilidad. Si no existe información en FEUM recurrir a regulación internacional.	Nuevas formas de dosificación, considera un producto farmacéutico diferente que contiene el mismo fármaco. Incluye productos con diferente vía de administración (oral a parenteral), diferente forma de dosificación por la misma ruta (cápsula por tableta) o nuevo sistema de liberación/funcionalidad (tableta de liberación inmediata por tableta de liberación prolongada) . Deben seguir el protocolo original, puede considerarse 6 meses de la condición acelerada y de largo plazo para el sometimiento del registro.
Productos biológicos: determinación de la potencia.	Productos biológicos: determinación de la potencia.
<b>PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN</b>	
Vigilar que no rebase lo establecido en FEUM, considerar regulación internacional si no hay información disponible.	Se debe considerar la guía Q3 donde se encuentra todo lo relacionado a Impurezas.
<b>MEZCLAS</b>	
Para medicamentos que pueden o deben ser mezclados con otro medicamento o sustancia, el estudio de estabilidad se realizará en la mezcla de acuerdo a lo indicado en la etiqueta.	No lo indica.
<b>PROGRAMA ANUAL DE ESTABILIDAD</b>	
Un año después de fabricados los 3 primeros lotes de producción modificar la estabilidad y someter un lote de cada concentración en cada sistema contenedor -cierre a largo plazo.	No lo indica.
<b>REPROCESO O RETRAJO DE MEDICAMENTOS O FÁRMACOS</b>	

Si existe deberá estar reportado y firmado por el responsable sanitario, si implica cambios significativos confirmar la estabilidad del lote con una análisis adicional al tiempo de estabilidad acelerada para confirmar especificaciones.	No lo indica.
<b>MÉTODOS ANALÍTICOS</b>	
Si cambia, demostrar equivalencia de ambos mediante el proceso de validación.	Indica usar métodos analíticos validados para evaluar los medicamentos o fármacos.
<b>ANÁLISIS</b>	
Realizar análisis por duplicado con base a criterio y reportar con métodos indicativos de estabilidad.	No lo indica.
En estabilidad a largo plazo y programa anual puede aplicarse el análisis reducido si se justifica.	Análisis reducido solo si se justifica.
<b>VIDA ÚTIL TENTATIVA</b>	
Si son satisfactorios los estudios de estabilidad acelerada y de largo plazo, se otorgarán 24 meses de vida útil tentativamente.	No lo indica.
<b>INFORMACIÓN DEL PROTOCOLO DE ESTABILIDAD</b>	
Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica, presentación y concentración. En el caso de medicamentos, fabricante y grado técnico del (los) fármaco (s) y aditivos. Tipo, tamaño y número de lotes; Descripción del sistema contenedor -cierre; Condiciones del estudio; Parámetros de prueba; Tiempos de muestreo y análisis; Especificaciones para estabilidad; Referencia de los métodos analíticos por parámetro y su validación, si procede; Nombre y firma del responsable sanitario.	No lo establece como tal pero señala los requerimientos necesarios para el diseño de los estudios de estabilidad.  Para productos farmacéuticos: pruebas de fotoestabilidad, selección de lotes, contenedor, especificaciones, frecuencia de análisis, condiciones de almacenaje, compromiso de estabilidad y evaluación.  Para fármacos: Pruebas de estrés, selección de lotes, contenedor, especificaciones, frecuencia de análisis, condiciones de almacenaje, compromiso de estabilidad y evaluación.
<b>INFORME DEL ESTUDIO</b>	
Debe contener la siguiente información: Nombre del fabricante del (los) fármaco (s) y/o medicamento; Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica, presentación y concentración; Descripción del sistema contenedor-cierre; Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento y fecha de inicio y término del estudio; Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento y fecha de inicio y término del estudio; Cromatogramas o espectrogramas representativos de los lotes montados en estabilidad al	No lo indica

inicio y fin del estudio, si procede; Conclusiones; Propuesta del periodo de estabilidad; Nombre y firma del responsable sanitario.	
--	--

**20. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-2006 publicada el 30 de Junio de 1998).**

**20.1 Objetivo**

Esta Norma establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación.

## **20.2 Campo de aplicación**

Esta Norma es de observancia obligatoria, para todos los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación, así como los laboratorios de control de calidad, almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración

Debido a que este trabajo habla acerca del almacenamiento en cámaras y cuartos climáticos para la estabilidad de fármacos y medicamentos, se debe hacer referencia a los aspectos de la **NOM-059-SSA1-2013** que se aplican para garantizar el almacenamiento en estos equipos, en caso particular es la validación, la cual es la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez (NOM-059-SSA1-2013).

## **20.3 Validación y Calificación**

### **20.3.1 Generalidades**

Un elemento esencial para el cumplimiento de las BPF es la validación, que nos permite demostrar que la fabricación de los medicamentos cumple las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, para asegurar la calidad de los medicamentos.

### **20.3.2 Impacto de la validación**

El fabricante debe determinar el impacto de los elementos de la fabricación en la calidad del producto, utilizando la gestión de riesgos como una herramienta para establecer el alcance de la calificación y validación.

### **20.3.3 Requisitos**

Un requisito esencial para la validación es la calificación de todos los elementos involucrados en el proceso, sistema o método a validar.

#### **20.4 PMV (Plan Maestro de Validación)**

Debe existir un plan escrito para el desarrollo de las actividades de calificación y validación, el cual debe ser autorizado por el mayor nivel jerárquico de la organización y por el Responsable Sanitario, en el que debe quedar establecido el alcance, las responsabilidades y las prioridades de la calificación y validación.

El PMV debe contener:

- \*Política de validación.
- \*Estructura organizacional para las actividades de validación.
- \* Responsabilidades.
- \*Comité de validación.
- \*Listado de las instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar.
- \*Formatos o referencia cruzada a protocolos y reportes.
- \*Matriz de capacitación y calificación.
- \*Control de cambios.
- \*Referencia a documentos aplicables.
- \*Métodos analíticos.
- \*Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto.
- \*Sistemas críticos.
- \*Equipo de producción y acondicionamiento.
- \*Procesos o métodos de limpieza.
- \*Procesos de producción y acondicionamiento.
- \*Mantenimiento del estado validado.

\*Debe incluir un programa de actividades, el cual deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.

## **20.5 Protocolos de calificación y validación**

Se debe contar con protocolos escritos donde se especifique cómo se realizará la calificación y validación, éstos deben especificar las etapas críticas e incluir los criterios de aceptación.

## **20.6 Reportes de calificación y validación**

Se debe contar con reportes escritos de la calificación y validación que demuestren la rastreabilidad al protocolo correspondiente, éstos deben incluir los resultados obtenidos, las desviaciones observadas y conclusiones. Cualquier cambio al protocolo durante la ejecución debe documentarse y justificarse.

### **20.6.1 Calificación**

Es la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.

La calificación se debe efectuar mediante las siguientes cuatro etapas consecutivas:

- 1)** Deben contar con calificación de diseño basada en los requerimientos de usuario.
- 2)** Deben contar con calificación de instalación con base en los requisitos del fabricante.
- 3)** Deben contar con calificación de operación basada en las condiciones e intervalos de operación establecidas por el fabricante y usuario.
- 4)** Deben contar con calificación de desempeño que demuestre que el equipo y sistema cumple con los requisitos previamente establecidos en condiciones de uso rutinario y dentro de los intervalos de trabajo permitidos para cada producto.

No se podrá continuar con la siguiente etapa de calificación, sin antes haber concluido satisfactoriamente la precedente.

Los instrumentos críticos de medición involucrados en la calificación, deben estar calibrados.

## **20.7 Validación de sistemas computacionales**

Los sistemas computacionales que impactan en la calidad del producto deben estar validados.

Deben contar con un sistema de protección, integridad y respaldo de la información.

El acceso a éstos debe ser controlado.

Cuando un sistema computarizado genere registros electrónicos y/o emplee firmas electrónicas, éstos deben ser considerados en la validación:

Son considerados registros electrónicos los documentos y registros que son creados, modificados, mantenidos, archivados, recuperados y/o transmitidos a través de sistemas electrónicos.

### **20.7.1 Para firmas electrónicas:**

Estas deben ser únicas para cada persona e intransferibles.

Cuando el uso de firmas electrónicas sea adoptado, se debe establecer la fecha a partir de la cual las firmas electrónicas son vigentes y equivalentes a las firmas autógrafas.

Las firmas electrónicas deben contar con al menos dos elementos distintos tales como un código de identificación y una contraseña.

Mantenimiento del estado validado.

Debe ser revisado periódicamente el estado validado y fundamentarse en una evaluación de análisis de riesgo. Debe incluir una revisión a las instalaciones, sistemas, equipos y procesos.

Cuando un cambio afecte la calidad o características del producto, debe llevarse a cabo una nueva calificación y/o validación.

## **20.8 Guías para la calificación y validación**

Se podrán utilizar como apoyo para realizar la calificación y validación, las guías nacionales e internacionales descritas en la bibliografía de esta Norma.

## **21. ESTUDIO DE CONDICIONES AMBIENTALES PARA INSTALACIONES Y EQUIPOS**

Debido a que no existe ninguna normatividad nacional o internacional que indique cuantos sensores se deben colocar en un equipo o área durante la realización de perfiles térmicos como parte de la calificación o mapeo de estos y no existe un cálculo que se pueda aplicar de manera general basado en el volumen o área geométrica de los equipos o áreas; se toma como lineamiento las recomendaciones que hace la Farmacopea de los Estados Unidos.

De acuerdo a lo descrito en la United State Pharmacopeia (USP) Edición 38 en la monografía <1079> Buenas Prácticas de Almacenamiento en el tema Mapeo de Temperatura se menciona lo siguiente:

“Se debe diseñar un estudio de mapeo de temperatura para evaluar la uniformidad de la temperatura y su estabilidad con el paso del tiempo y a través de un espacio tridimensional. Para completar un perfil de temperaturas tridimensional se deben medir puntos en no menos de tres planos dimensionales en cada dirección/eje – de arriba hacia abajo, de derecha a izquierda, de adelante hacia atrás, en el lugar donde estará presente el producto.” (USP, 38, 2015).

### **21.1 Mapeo de condiciones ambientales de cámaras refrigeradas, depósitos y/o almacenes.**

El mapeo de condiciones ambientales de cámaras refrigeradas, depósito y/o almacén son parte de las actividades para la calificación de cámaras refrigeradas, depósitos y/o almacenes; por lo cual se debe contar con un protocolo y este debe encontrarse revisado y aprobado antes de su ejecución.

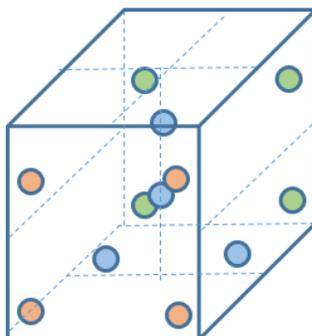
Se realizara el mapeo de las condiciones ambientales de depósitos y/o almacenes en tres periodos del año cubriendo las condiciones ambientales criticas las cuales se definirán con ayuda del usuario (se recomienda considerar las estaciones de verano e invierno), y el tiempo de monitoreo de cada periodo puede ser de 3 a 14 días de acuerdo a los requerimientos del usuario.

Se definirá los números sensores a utilizar de acuerdo al tamaño del recinto y procurando que el número de sensores utilizados cubra un espacio tridimensional, donde será colocado el producto (área útil).

- Recintos reducidos: para cámaras o habitaciones con dimensiones de 5 x 2 x 5m o menores, se requiere mapear 12 puntos. Se recomiendan los 8 vértices más un punto en el centro y otros 3 sensores distribuidos al centro.
- Recintos grandes: por ejemplo almacenes, los sensores deben situarse formando mallas cuadriculadas. Situándose en un nivel horizontal (una estantería), debe instalarse un sensor cada 5 – 10 m de profundidad. A nivel vertical, se recomienda situar sensores en el nivel más bajo y en el nivel más elevado. Para alturas superiores a 10 m se recomienda situar sensores cada 2.5 - 6 m en vertical.

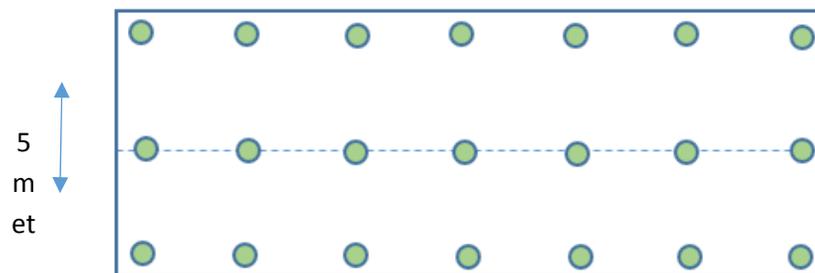
Ejemplos:

Recinto reducido



● Sensores frontales    ● Sensores centrales    ● Sensores del fondo

Recinto grande



Vista Superior

También debe de considerarse que debe situarse mínimo 3 sensores extra en los puntos sujetos a influencias externas, como pueden ser ventanas, muelles de carga, puertas, rejillas de ventilación...etc. Y finalmente tener un sensor más para determinar la temperatura y humedad ambiental fuera del depósito y/o almacén.

El tiempo de muestreo de registros de cada sensor deberá de realizarse de acuerdo a los requerimientos del usuario, se recomiendan registros de 5 a 10 minutos. Para las pruebas reto en cámaras refrigeradas se debe de programar los instrumentos para que registren cada minuto.

Para cámaras refrigeradas donde se deba realizar estudios con carga para las pruebas de desempeño se deberán de colocar cierta cantidad de los sensores (a consideración del Ingeniero de Validación y el usuario) dentro del empaque secundario para demostrar la penetración de la temperatura en el producto cuidando que el producto utilizado sea

similar al ocupado en las operaciones cotidianas y que el sensor no esté en directo contacto con el producto. Además debe de colocarse sensores en los puntos críticos (zona más fría y zona menos fría) determinados en el mapeo de temperatura sin carga para observar el comportamiento. Se recomienda que la carga sea pre-acondicionada a temperaturas de refrigeración antes de iniciar la prueba.

Para cámaras refrigeradas se deberán de aplicar pruebas reto, se considerara la prueba de fallo eléctrico donde se apagara el sistema de refrigeración de la cámara con las puertas cerradas y se repetirá con las puertas abiertas, con el fin de aportar datos para un plan de contingencia adecuado. También se realizara una prueba reto abriendo una de las puertas pero con el sistema de refrigeración funcionado para determinar cuánto tiempo tienen para realizar maniobras en la cámara. Ambas pruebas se deberán realizar sin carga considerándolo como el peor de los casos.

Se establecerán los criterios de aceptación de acuerdo a la normatividad vigente y los requerimientos del usuario para cámaras refrigeradas, depósitos y/o almacenes.

Tras finalizar el mapeo de las condiciones ambientales se realizara la evaluación de los resultados los cuales serán colocados en un reporte; el cual deberá contener como mínimo los siguientes datos;

- Para cámaras refrigeradas: La zona donde se registró la temperatura máxima registrada y la temperatura mínima registrada, la temperatura promedio registrada en durante el estudio, la desviación estándar y la Temperatura cinética media por sensor.
- Para depósitos y/o almacenes: El número de sensores requeridos en el depósito y/o almacén; como mínimo se requerirán 4 sensores los cuales deberán de ubicarse donde se detecte la temperatura máxima registrada, la temperatura mínima registrada, la humedad relativa máxima registrada y la humedad relativa mínima registrada dado que se consideraran como los puntos críticos. Se definirá

si se requieren más sensores donde se presenten zonas con excursiones fuera de los criterios de aceptación establecidos.

Se reportaran las zonas en donde se hallan detectado excursiones fueran de los criterios de aceptación tanto para cámaras refrigeradas, depósitos y/o almacenes.

Las desviaciones o no conformidades de las excursiones de temperatura y humedad registradas que se presente en el estudio deberán de justificarse conforme a lo recomendado en la bibliografía (FEUM y/o USP) para excusiones de temperatura se recomienda el uso de la temperatura cinética media, se puede utilizar otro criterio siempre y cuando tenga un fundamento científico y/o normativo. Todas las desviaciones o no conformidades deberán ser anotadas en el protocolo correspondiente.

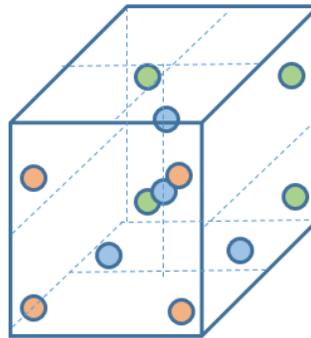
### **21.2 Perfiles de Temperatura para Unidades de Transporte Refrigerado.**

Los perfiles de temperatura son parte de las actividades de calificación de operación y desempeño de las unidades de transporte refrigerado, por lo cual se deberá realizar un protocolo para el perfil de temperaturas del de unidades de transporte refrigerado antes de iniciar las actividades; y este debe encontrarse revisado y aprobado antes de su ejecución conforme a lo establecido en el PNO correspondiente.

Se definirá los números sensores a utilizar de acuerdo al tamaño de la unidad de Transporte Refrigerado procurando que el número de sensores utilizados cubra un espacio tridimensional, donde será colocada la carga.

- Unidades de Transporte Refrigerado Pequeñas: para unidades como camionetas con capacidad de 1.5 a 3.5 toneladas se recomienda utilizar 12 sensores; distribuidos de la siguiente forma: colocar 8 sensores en los vértices, 1 sensor colocado en el centro y los otros 3 distribuidos al centro.

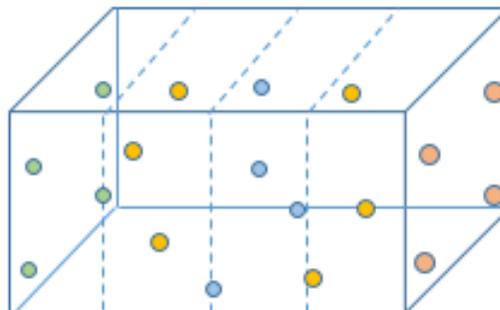
Ej.:



Sensores frontales
  Sensores centrales
  Sensores del fondo

- Unidades de Transporte Refrigerado Medianas: para unidades como Torton, se recomienda utilizar 18 sensores; distribuidos de la siguiente forma: 8 sensores en los vértices, 1 sensor colocado en el centro, 3 sensores distribuidos al centro y 6 sensores más distribuidos entre los sensores colocados al centro y los vértices.

Ej.:



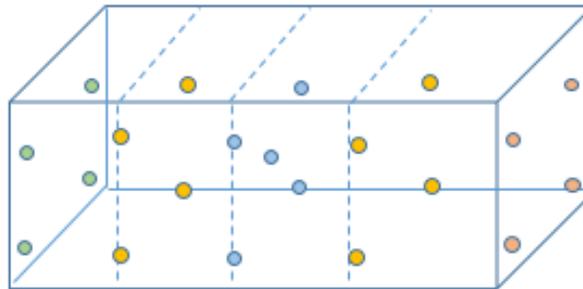
Sensores frontales

Sensores centrales

Sensores del fondo

- Unidades de Transporte Refrigerado Grandes: para unidades como Remolques se recomienda utilizar 21 sensores; distribuidos de la siguiente forma: 8 sensores en los vértices, 1 sensor colocado en el centro, 4 sensores distribuidos al centro y 8 sensores más distribuidos entre los sensores colocados al centro y los vértices.

Ej.:



Sensores frontales



Sensores centrales



Sensores del fondo

También debe de considerarse que debe situarse un sensor cercano al sensor de temperatura del equipo de refrigeración. Y finalmente tener un sensor más para determinar la temperatura ambiental fuera de la unidad de refrigeración durante el estudio.

Para las corridas que se realicen con carga para las pruebas de desempeño se deberán de colocar cierta cantidad de los sensores (a consideración del Ingeniero de Validación y el usuario) dentro del empaque secundario para demostrar la penetración de la temperatura en el producto cuidando que el producto utilizado sea similar al ocupado en las operaciones cotidianas y que el sensor no esté en directo contacto con el producto. Además debe de colocarse sensores en los puntos críticos (zona más fría y zona menos fría) determinados en el perfil de temperatura sin carga para observar el

comportamiento. Se recomienda que la carga sea pre-acondicionada a temperaturas de refrigeración antes de iniciar la prueba.

Para las pruebas reto realizadas se considerara la prueba de fallo eléctrico donde se apagara el sistema de refrigeración de la unidad con las puertas cerradas y se repetirá con las puertas abiertas, con el fin de aportar datos para un plan de contingencia adecuado. También se realizara una prueba reto abriendo una de las puertas pero con el sistema de refrigeración funcionando para determinar cuánto tiempo tienen para realizar maniobras en la cámara. Ambas pruebas se deberán realizar sin carga considerándolo como el peor de los casos.

La duración de cada corrida se establecerá de acuerdo a los requerimientos del usuario tomando en consideración el tiempo de su recorrido más largo. Ej.: si su recorrido más largo es de 21 horas la corrida puede realizarse de 24 horas.

El tiempo de muestreo de registros de cada sensor deberá de realizarse de acuerdo a los requerimientos del usuario, se recomiendan registros de 1, 5 o 10 minutos. Para las pruebas reto el tiempo de registro será de 1 minuto.

Los criterios de aceptación de acuerdo a la normatividad para la conservación de productos a temperatura de refrigeración controlada, se define como la temperatura mantenida termostáticamente entre 2.0°C y 8.0°C, permitiéndose experimentar desviaciones entre 0°C y 15.0°C durante el almacenamiento, transporte y distribución, de tal manera que la temperatura cinética media (TCM) calculada y permitida no es más de 8°C. Se permiten elevaciones pasajeras de temperatura hasta los 25°C si el fabricante así lo indica y siempre que dichas elevaciones no duren más de 24 horas, a menos que los datos de estabilidad o las instrucciones del fabricante indiquen algo diferente.

Tras finalizar el perfil de temperatura se realizara la evaluación de los resultados los cuales serán colocados en un reporte; el cual deberá contener como mínimo los siguientes datos;

- La zona donde se registró la temperatura máxima registrada y la temperatura mínima registrada, la temperatura promedio registrada en durante el estudio, la desviación estándar y la Temperatura media cinética por sensor.
- Se reportaran las zonas en donde se halla detectado excursiones fueran de los criterios de aceptación. para que sean considerados por el usuario.

Las desviaciones o no conformidades de las excursiones de temperatura registradas que se presente en el estudio deberán de justificarse conforme a lo recomendado en la bibliografía (FEUM y/o USP) mediante el uso de la temperatura cinética media, se puede utilizar otro criterio siempre y cuando tenga un fundamento científico y/o normativo. Todas las desviaciones o no conformidades deberán ser anotadas en el protocolo correspondiente.

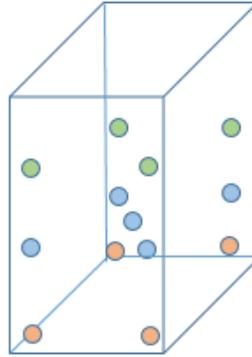
Es responsabilidad del Supervisor revisar y evaluar tanto el protocolo como el reporte emitido por el Ingeniero de validación.

### **21.3 Perfiles de Temperatura para Equipos.**

Los perfiles de temperatura son parte de las actividades de calificación de operación y desempeño equipos como refrigeradores, incubadoras, estufas entre otros, por lo cual se deberá realizar un protocolo para el perfil de temperaturas de los equipos antes de iniciar las actividades; y este debe encontrarse revisado y aprobado antes de su ejecución conforme a lo establecido en el PNO correspondiente.

El número de sensores a utilizar será de 13 sensores los cuales serán colocados en el equipo en tres niveles de forma tridimensional, cubriendo los vértices del y el centro del equipo.

Ej.:



● Sensores inferiores    ● Sensores centrales    ● Sensores superiores

También deberá colocarse un sensor cercano al sensor de temperatura del equipo y uno más fuera del equipo para medir la temperatura ambiental fuera del equipo.

Para equipos de refrigeración como Refrigeradores donde para las corridas con carga en las pruebas de desempeño se deberán de colocar cierta cantidad de los sensores (a consideración del Ingeniero de Validación y el usuario) dentro del empaque secundario para demostrar la penetración de la temperatura en el producto cuidando que el producto utilizado sea similar al ocupado en las operaciones cotidianas y que el sensor no esté en directo contacto con el producto. Además debe de colocarse sensores en los puntos críticos (zona más fría y zona menos fría) determinados en el perfil de temperatura sin carga para observar el comportamiento. Se recomienda que la carga sea pre-acondicionada a temperaturas de refrigeración antes de iniciar la prueba.

Para equipos de refrigeración para las pruebas reto realizadas se considerara la prueba de fallo eléctrico donde se apagara el sistema de refrigeración de la unidad con las puertas cerradas y se repetirá con las puertas abiertas, con el fin de aportar datos para un plan de contingencia adecuado. También se realizara una prueba reto abriendo una de las puertas pero con el sistema de refrigeración funcionado para determinar cuánto tiempo tienen para realizar maniobras en la cámara. Ambas pruebas se deberán realizar sin carga considerándolo como el peor de los casos.

La duración de cada corrida se establecerá de acuerdo a los requerimientos del usuario tomando en consideración el tiempo de uso del equipo. Ej.: si su uso es diario la corrida puede realizarse de 24 horas.

El tiempo de muestreo de registros de cada sensor deberá de realizarse de acuerdo a los requerimientos del usuario, se recomiendan registros de 1, 5 o 10 minutos. Para las pruebas reto el tiempo de registro será de 1 minuto.

Se establecerán los criterios de aceptación de acuerdo a la normatividad vigente y los requerimientos del usuario para el uso del equipo.

Tras finalizar el perfil de temperatura se realizara la evaluación de los resultados los cuales serán colocados en un reporte; el cual deberá contener como mínimo los siguientes datos;

- La zona donde se registró la temperatura máxima registrada y la temperatura mínima registrada, la temperatura promedio registrada en durante el estudio, la desviación estándar y la Temperatura cinética media por sensor.
- Se reportaran las zonas en donde se halla detectado excursiones fueran de los criterios de aceptación. para que sean considerados por el usuario.

Las desviaciones o no conformidades de las excursiones de temperatura registradas que se presente en el estudio deberán de justificarse conforme a lo recomendado en la bibliografía (FEUM y/o USP) mediante el uso de la temperatura cinética media, se puede utilizar otro criterio siempre y cuando tenga un fundamento científico y/o normativo.

Todas las desviaciones o no conformidades deberán ser anotadas en el protocolo correspondiente.

Es responsabilidad del Supervisor revisar y evaluar tanto el protocolo como el reporte emitido por el Ingeniero de validación.

## **22. DOCUMENTACIÓN DE ACUERDO A LA NOM-059-SSA1-2006**

Generalidades

La Gestión de Calidad debe estar soportada con un sistema de documentación y es esencial para evidenciar el cumplimiento de las BPF.

Debe estar escrita en idioma español y puede existir en papel, medios electrónicos o fotográficos.

Todos los documentos deben estar definidos en el sistema de gestión de calidad de la organización, el objetivo de contar con un sistema de documentación es el poder implementar, controlar, supervisar y registrar todas las actividades que impactan la calidad de los medicamentos. Se deben implementar los controles adecuados que aseguren la claridad, veracidad, exactitud, integridad, disponibilidad y legibilidad.

### **22.1 Tipos de documentos**

Los documentos que conforman el sistema de documentación incluyen pero no se limitan a:

- \*Manual de calidad.
- \*EMSF.
- \* Especificaciones y certificado de análisis.
- \* Orden maestra de producción.
- \* Orden maestra de acondicionado.
- \* Expediente de producción del producto.
- \* Métodos analíticos.
- \* Registro de muestreo.
- \*Otros documentos relacionados al cumplimiento de BPF.

### **22.2 Elaboración y Control de la documentación**

Todos los tipos de documentos deben estar definidos y declarados en el sistema de gestión de calidad.

Los requisitos deben aplicar por igual para todos los tipos de documentos y debe establecerse en el sitio un sistema que permita entender el manejo y control de los documentos.

Algunos documentos pueden existir en papel y medios electrónicos, en estos casos debe haber concordancia entre ambos sistemas para asegurar el manejo de documentos maestros y el uso de documentos electrónicos como formatos para el registro de actividades.

Se debe asegurar la integridad de los registros durante el periodo de resguardo.

Los documentos deben ser diseñados, elaborados, revisados y distribuidos bajo un sistema controlado.

La reproducción de documentos de trabajo que provengan de documentos maestros no debe permitir la introducción de algún error durante el proceso de reproducción.

Los documentos que contengan instrucciones deben ser aprobados y firmados por las personas autorizadas para tal fin, ser claros y contener fecha de emisión, vigencia y próxima revisión.

Los documentos que contienen instrucciones como los PNO, instructivos de trabajo, métodos de análisis o de prueba deben estar disponibles y de fácil acceso, el lenguaje utilizado en los mismos debe ser sencillo y claro.

Todos los documentos declarados en el sistema de gestión de calidad deben ser revisados periódicamente y mantenerse actualizados.

Los documentos no deben ser escritos a mano y cuando se requiera como en el caso del registro de actividades, éstos deben estar diseñados con los espacios necesarios para tal fin.

### **22.3 Buenas Prácticas de Documentación**

Los registros escritos a mano en documentos, deben realizarse de forma clara, legible e indeleble.

El registro de actividades debe realizarse al momento de la actividad.

Cualquier modificación al registro de una actividad o a un documento debe ser firmado y fechado y permitir la lectura de la información original. Cuando se requiera una explicación del motivo de la corrección debe documentarse.

#### **22.4 Resguardo de documentos**

Debe definirse claramente el lugar de resguardo de todos los documentos relacionados a la fabricación de los medicamentos. Deben implementarse medidas de control que aseguren la integridad de los documentos durante todo el periodo de resguardo y evaluarse.

Cualquier tiempo de resguardo distinto al mencionado debe fundamentarse con base en las disposiciones jurídicas aplicables.

Para otro tipo de documentación del establecimiento, el periodo de resguardo dependerá de la actividad de que se trate, en el caso de la documentación de soporte relacionada al expediente de registro del producto ésta debe mantenerse durante toda la vigencia del Registro Sanitario.

En el caso de los documentos de soporte de la validación de proceso y estabildades, entre otros, ésta debe conservarse por un periodo que cubra el tiempo de resguardo de todos los lotes liberados bajo los resultados de estas validaciones o estudios.

El sistema de gestión de calidad debe describir todos los documentos necesarios para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos.

#### **22.5 Aspectos generales de las buenas prácticas de documentación (BPD)**

En un sistema documental siempre se debe considerar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Documentación. Las BPD son un grupo de lineamientos que indican las bases mínimas para el desarrollo de un sistema documental adecuado (CIPAM) y que engloban diversos aspectos como:

- Ingresar la información en los documentos única e inmediatamente después de realizada una acción. El registro debe incluir la firma y fecha de la persona que realizó la acción.
- En los formatos de registro, se recomienda que haya un espacio para observaciones de hechos particulares. Las observaciones deben ser completas, claras y concisas, para evitar una mala interpretación. La persona que realiza la observación, al terminar de redactarla debe colocar su firma y la fecha.
- No se debe falsificar la información, como por ejemplo, firmar con una fecha anterior a la real o que firme otra persona que no sea quien realizó la actividad.
- Se deben utilizar únicamente bolígrafos con tinta del color autorizado por la empresa.
- No se debe usar lápiz, cinta adhesiva y/o líquidos correctores para corregir información de impacto en la calidad del producto.
- Se prohíbe escribir información relacionada con la calidad del producto sobre la mano, papeles sueltos o incluso, en el uniforme.
- En caso de documentos manchados, rotos o con muchos errores, no se debe transcribir la información de un documento a otro, a menos que lo autorice y verifique el responsable autorizado. El documento o página deteriorada se anexará junto con el documento al cual se transcribió la información y formará parte del documento. La página nueva será identificada como “duplicado”.

Para cancelar los espacios que no se utilicen, se debe cruzar el espacio con una línea recta horizontal o diagonal, anotar N/A (no aplica), firmar y fechar.

- Cuando haya correcciones en documentos de los que ya se obtuvieron copias, las copias también serán corregidas por la misma persona y/o algún responsable del área que corrigió el documento original, o bien, sacar nuevamente una fotocopia del documento original corregido y sustituirla.
- Las fechas registradas serán el reflejo de la secuencia de actividades.

- Las firmas y/o iniciales de todas las personas que participan en las operaciones registradas en documentos serán rastreables a un catálogo de firmas.
- No destruir documentos con datos originales, si no han cumplido con el tiempo de conservación establecido (Gilman, Manual de farmacología terapéutica, 1990).

## **22.6 Niveles de un sistema de documentación**

El sistema de documentación puede clasificarse en 5 niveles (CIPAM).

### **I. Nivel 1 (Documentos legales).**

El debe.

Son aquellos que se basan en las exigencias regulatorias como leyes, reglamentos, farmacopeas, normas, guías, decretos, acuerdos y reportes técnicos.

### **II. Nivel 2 (Documentos maestros).**

El porqué.

Reflejan los criterios de la empresa y engloban sus políticas, sirven de base para generar documentos de niveles menores. Como ejemplos están el expediente maestro de planta, el manual de calidad, el plan maestro de validación y los planes de calidad.

### **III. Nivel 3 (Procedimientos).**

El Quién, Qué y Cuándo.

Son documentos específicos para cada área o departamento que desglosan las actividades que en ella se realizan, por ejemplo los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's), protocolos, especificaciones, programas de mantenimiento y de calibración, descripciones de puesto.

### **IV. Nivel 4 (Instructivos).**

El Cómo.

Son documentos que incluyen actividades sencillas dirigidas generalmente a nivel operario como instructivos, guías de trabajo, instrucciones, lineamientos y listados de verificación.

## V. Nivel 5 (Registros).

La evidencia de que se realizó una actividad.

Son los documentos derivados de la ejecución de las actividades indicadas en los documentos de los niveles anteriores, por ejemplo bitácoras, certificados, etiquetas, historiales de producción de cada lote y formatos de registro.

Cada uno de estos niveles tiene un objetivo en particular y cada empresa los puede establecer según su criterio y definirlos en su Manual de Calidad o en el Plan Maestro de Documentación.

Para mostrar de una manera más explícita los objetivos del sistema de documentación, estos pueden establecerse de manera piramidal según los documentos técnicos, se muestran a continuación:



**Figura 13. Pirámide de la documentación.**

## 23. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La NOM-073-SSA1-2005 es la Norma oficial que actualmente rige la cuestión de estabilidad de medicamentos, sin embargo no se menciona la importancia del uso de equipos de almacenamiento y características que deben cumplir los mismos para ayudar a realizar los estudios, como vimos anteriormente una cámara de estabildades ayuda a mantener las condiciones de humedad y temperatura que rige la NOM-073-SSA1-2005 dependiendo del tipo de estabilidad y tipo de medicamento que esté bajo análisis, sin embargo es necesario mantener los equipos, cámaras y cuartos climáticos en óptimas condiciones para garantizar que realmente satisface las necesidades de temperatura y humedad, es por esto que debemos basarnos en otra Norma Oficial Mexicana importante, la NOM-059-SSA1-2013 Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, específicamente en la parte de validación y calificación, ya que estas validaciones y calificaciones se deben realizar a cámaras y cuartos climáticos periódicamente para garantizar su funcionamiento, se realizan respecto a lo que indica la NOM-059-SSA1-2013, se debe contar con un Plan Maestro de Validación, en el cual se detallan las validaciones que realizará la empresa que realiza estos servicios y periodicidad, contando con estos reportes se puede garantizar que los medicamentos o productos que se encuentran en almacenamiento en las cámaras y cuartos climáticos cumplen específicamente con las condiciones que indica la NOM-073-SSA1-2005 y por lo tanto no se encuentran bajo ningún tipo de riesgo que altere la calidad de los resultados de los estudios de estabilidad, refiriendose específicamente a condiciones de almacenamiento Temperatura y % Humedad.

Por otro lado, se realizó un análisis comparativo de la NOM-073-SSA1-2005 e ICH (Q1 ESRABILIDAD), del cual podemos ver que la NOM-073-SSA1-2005 compite a nivel internacional para garantizar a los mexicanos fármacos y medicamentos de calidad, siempre y cuando se cumpla al pie de la letra, sin embargo esta Norma podría beneficiarse con la inclusión de algunos puntos que la ICH establece en sus guías, proporcionando así resultados más completos para respaldar mejoras en el desarrollo,

producción y diseño del empaque primario y secundario del medicamento o fármaco , los puntos que podrían incluirse serían los siguientes:

\* Pruebas de estrés y fotoestabilidad (Guía Q1B). La NOM-073-SSA-1-2005 no menciona las menciona.

\* Tratamientos estadísticos para el análisis de los resultados y su correcta interpretación (Guía Q1E). La NOM-073-SSA-1-2005 no profundiza en el tema, solo lo menciona.

\*Análisis, evaluación y control de los productos de degradación o impurezas (Guía Q3). La NOM-073-SSA-1-2005 indica vigilar lo establecido en FEUM y hace referencia a la regulación internacional en caso de que no se encuentre la información disponible.

Son expertos del área que se reúnen continuamente para participar en las modificaciones de las Guías ICH y mejorar la regulación y a diferencia de México, ellos tienen un foro establecido en el cual sus opiniones son escuchadas, se exponen propuestas y se modifica con rapidez la regulación. México aún tiene pendiente ese punto de mejora en el cual solo expertos diseñen, planeen y establezcan regulaciones claras y confiables en reuniones frecuentes y de forma ágil.

Por otro lado la recién modificación de la Norma Mexicana relacionada a Estabilidad de Medicamentos y Fármacos NOM-073-SSA-1-2005, tiene un gran avance, ya que ha ampliado el marco regulatorio.

La versión actual de la norma tiene las siguientes mejoras: menciona lo relacionado a fármacos, especifica el tamaño de un lote piloto, especifica que es un cambio significativo en estabilidad, introduce especificaciones de estabilidad en envases semipermeables y permeables, para envases de vidrio, menciona los medicamentos en refrigeración, reduce la estabilidad de anaquel a un año especificando condiciones de estudio, introduce la posibilidad de análisis reducidos si son justificados y un aspecto muy importante, incluye estudios a 30°C/65%HR a largo plazo para facilitar el registro en otros países.

Las Guías ICH han sido evaluadas en varios artículos científicos en la Comunidad Europea y se ha concluido que no siempre los requerimientos de temperatura y humedad de los estudios de estabilidad son representativos de las condiciones reales en las cuales los medicamentos y fármacos son manejados, esto debido a los diferentes climas que presenta un país que está clasificado como zona climática II (por ejemplo España). México, clasificado al igual que los países que conforman la ICH en zona climática II, no está exento de estas diferencias debido a que la tiene una gran variedad de climas que van desde el intenso y seco calor del desierto en el norte del país hasta el frío y húmedo ambiente en el centro.

Esto significa que los estudios de estabilidad a nivel mundial deben ser perfeccionados para ser confiables y para que proporcionen resultados reales estableciendo un comportamiento más aproximado a la realidad del almacenamiento, distribución y conservación del producto.

## **24. CONCLUSIONES**

Se revisó la importancia del almacenamiento de medicamentos como producto terminado de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005, concluyendo que es importante que estos, de acuerdo a su tipo, cumplan con el periodo de almacenamiento a condiciones que marca la norma ya que de esto dependen en gran medida los resultados de los estudios de estabilidad que a su vez afectan directamente al paciente que los utiliza.

Se destacó la importancia de la aplicación de la ICH Q1 y se realizó la comparación con la NOM concluyendo que los estudios de estabilidad a nivel mundial deben ser perfeccionados para ser confiables y proporcionen resultados reales de acuerdo a las condiciones reales de clima que afectan a la distribución y conservación del producto.

Se vinculó la importancia de la aplicación de la NOM-059-SSA1-2006 y las buenas prácticas de documentación concluyendo que es necesario, en este caso cumplir con la parte de validación de las cámaras climáticas y documentación que lo avale para asegurar su correcta función en el almacenamiento de los medicamentos.

## 25. GLOSARIO

**Acabado sanitario.** A la terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza.

**Acción correctiva.** A las actividades que son planeadas y ejecutadas, con el fin de corregir una desviación o no conformidad.

**Acción preventiva.** A las actividades que son planeadas y ejecutadas, para eliminar la causa de una desviación o no conformidad u otra situación potencialmente indeseable y evitar su recurrencia.

**Amorfización térmica.** Pérdida de la estructura cristalina por fusión

**Aseguramiento de calidad.** Al conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.

**Auditoría.** Al proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluar las de manera objetiva con el fin de determinar el nivel en que se cumplen los criterios establecidos.

**Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos.** Son un conjunto de procedimientos y normas destinadas a garantizar en todo momento, la producción uniforme de lotes de medicamentos que satisfagan las normas de identidad, actividad y pureza.

**Cadena de suministro:** Se refiere a la secuencia continua de entidades que abarcan el ciclo de vida de almacenamiento y distribución de un producto hasta el usuario final.

**Caducidad.** Sinónimo de periodo de vencimiento o periodo útil.

**Distribución:** Se refiere a elementos tales como actividades de envío y transporte relacionadas con el desplazamiento y suministro de medicamentos.

**CAPA:** por sus siglas en inglés Corrective Actions/ Preventive Actions (Acciones correctivas, Acciones preventivas).

**Calibración.** A la demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones establecido.

**Calidad.** Al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

**Calificación.** A la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.

**Calificación de desempeño.** A la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.

**Calificación de diseño.** A la evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado.

**Calificación de instalación.** A la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas.

**Calificación de operación.** A la evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas.

**Concentración.** Cantidad de fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen.

**Control de cambios.** A la evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto.

**Descarboxilación:** reacción química en que se forma dióxido de carbono a través de la eliminación de un grupo carboxilo.

**Documentos maestros.** A los documentos autorizados que contienen la información para realizar y controlar las operaciones de los procesos y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.

**Dueño del proceso:** Es el responsable del proceso productivo al cual sirve el área, normalmente jefe / gerente del área a la cual sirve el sistema.

**Eficacia.** Al grado en que una intervención o tratamiento origina un resultado esperado en ciertas condiciones, medido en el contexto de un Ensayo Clínico o Preclínico Controlado

**Envase primario.** Recipiente o material que está en contacto con el medicamento

**Envase secundario.** Material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario.

**Estudios de estabilidad.** Pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.

**Estudios de estabilidad acelerada.** Estudios diseñados bajo condiciones exageradas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco o de un medicamento.

**Estudios de estabilidad a largo plazo.** Estudios diseñados bajo condiciones de almacenamiento controladas para evaluar las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del fármaco o del medicamento durante el periodo de reanálisis o de caducidad, respectivamente.

**FDA.** Food & Drug Administration. Agencia federal regulatoria con sede en Estados Unidos. Se formó en 1906 con el fin de regular y controlar todos aquellos parámetros y

procesos inherentes a los alimentos y los medicamentos, tales como especificaciones analíticas, características químicas, físicas y fisicoquímicas, condiciones de envasado.

**Fármaco.** Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

**Fármaco conocido.** Al fármaco que ha sido utilizado previamente en el país.

**Fármaco nuevo.** Al fármaco que no ha sido utilizado previamente en el país.

**Fecha de caducidad.** Fecha que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento.

**Fecha de reanálisis.** Fecha en la que un fármaco o un aditivo se analiza para asegurar que sigue siendo adecuado para su uso.

**Forma Farmacéutica.** Es la mezcla de uno o más fármacos con o sin aditivos, que permita su administración.

**Hidrólisis.** Reacción en que una molécula orgánica y agua reaccionan rompiendo un enlace covalente para formar dos moléculas orgánicas con grupos funcionales.

**Higrocron.** Es un sistema autosuficiente que mide temperatura y/o humedad y guarda los registros en una sección de memoria protegida. Los registros se realizan de acuerdo al intervalo de tiempo definido por el usuario.

**Ionógenos** (Electrolitos potenciales). Son sustancias que en estado puro no están ionizadas, o bien presentan una ionización despreciable. Estas sustancias por si solas, no producen un medio iónico, por lo que necesitan interaccionar con un ionóforo, o bien con otro ionógeno para generar un medio iónico adecuado.

**Ionóforos** (electrolitos verdaderos). Son sustancias que en estado puro están formadas por iones unidos por fuerzas electrostáticas, en una red cristalina bien definida. Estas sustancias no necesitan interaccionar con otras para estar en forma ionizada.

**Lote.** A La cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad

**Marketing.** Conjunto de técnicas y estudios que tienen como objeto mejorar la comercialización de un producto.

**Manual de calidad.** Al documento que describe el sistema de gestión de la calidad de acuerdo con la política y los objetivos de la calidad establecidos

**Medicamento.** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

**Medicamento conocido.** Es un medicamento que cuenta con registro en el país.

**Medicamento nuevo.** Al medicamento que no ha sido registrado previamente en el país.

**Muestra de retención.** A la cantidad suficiente de materias primas o producto para llevar a cabo dos análisis completos, excepto prueba de esterilidad y pirógenos.

**Muestra.** A la cantidad de material cuya composición es representativa del lote que va a ser examinado.

**Número de lote.** A la combinación numérica o alfanumérica que identifica específicamente un lote.

**Oxidación.** La oxidación es una reacción química muy poderosa donde un elemento cede electrones, y por lo tanto aumenta su estado de oxidación.

**Partes por millón.** Es una unidad de medida con la que se evalúa la concentración. Se refiere a la cantidad de unidades de una determinada sustancia (agente, etc) que hay por cada millón de unidades del conjunto.

**Periodo de reanálisis.** Al tiempo durante el cual un fármaco o aditivo que es conservado en las condiciones indicadas por el fabricante, permanece dentro de las especificaciones de calidad establecidas para su uso.

**Plan maestro de validación.** Al documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas.

**Polimerización.** Proceso químico por el que los reactivos, monómeros (compuestos de bajo peso molecular) se agrupan químicamente entre sí, dando lugar a una molécula de gran peso, llamada polímero, o bien una cadena lineal o una macromolécula tridimensional.

**Procedimiento normalizado de operación o Procedimiento.** Al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

**Programa Anual de Estabilidad.** Estudios diseñados para verificar la estabilidad del fármaco o del medicamento a partir de lotes de producción, bajo las condiciones de estabilidad a largo plazo.

**Protocolo de estabilidad.** Diseño del estudio relativo a pruebas y criterios de aceptación, características del lote, manejo de las muestras, condiciones del estudio, métodos analíticos y materiales de envase.

**Reacción adversa.** Reacción Adversa a Medicamentos, cuyo acrónimo es RAM, es «cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el

diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.

**Reducciones.** Reacción química por el cual un átomo o un ion ganan electrones. Implica la disminución de su estado de oxidación. Este proceso es contrario al de oxidación.

**RU:** Requerimiento de usuario.

**Sistema contenedor cierre.** Al conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen a la forma farmacéutica. Incluye tanto al envase primario como al secundario, si este último cumple la función de proporcionar protección adicional al producto.

**Temperatura de refrigeración:** Está definida como aquella que se mantiene a menos de 8°C; normalmente los productos que requieren de esta temperatura son conservados en un refrigerador cuya temperatura oscila entre los 2°C y 8°C.

**Temperatura de refrigeración controlada:** Esta temperatura se define como la temperatura mantenida termostáticamente entre 2.0°C y 8.0°C, permitiéndose experimentar desviaciones entre 0°C y 15.0°C durante el almacenamiento, transporte y distribución, de tal manera que la temperatura cinética media (TCM) calculada y permitida no es más de 8°C. Se permiten elevaciones pasajeras de temperatura hasta los 25°C si el fabricante así lo indica y siempre que dichas elevaciones no duren más de 24 horas, a menos que los datos de estabilidad o las instrucciones del fabricante indiquen algo diferente.

**Temperatura cinética media (TCM):** Se define como la temperatura única calculada en la cantidad de total de degradación durante un periodo particular es igual a la suma de las degradaciones individuales que ocurrirían a diversas temperaturas.

**Termocron.** Es un sistema autosuficiente que mide temperatura y guarda los registros en una sección de memoria protegida. Los registros se realizan de acuerdo al intervalo de tiempo definido por el usuario, tanto los valores de temperatura así como la forma

de un histograma.

**Usuario final:** Se refiere al paciente, así como al proveedor de cuidados de la salud que administra el producto farmacéutico al paciente.

**Validación.** A la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez.

**Zona climática.** Área geográfica clasificada por sus condiciones climáticas que prevalecen anualmente. Los Estados Unidos Mexicanos se consideran dentro de la Zona Climática II.

## 25.1 SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.

- $\pm$  más menos
- % por ciento
- °C grados centígrados
- HR humedad relativa
- HRA Humedad relativa ambiente

## 26. BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- \*Remington A. Farmacia, Vol. 2. Editorial Médica Panamericana Argentina. 1987.
- \* Agalleco James, Carleton Frederick. Validation of Pharmaceutical Process. 3ra Ed. Informa Healthcare. Londres 2008.
- \*Aguilar S.M. Tesis de licenciatura. 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, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM 1998.
- \*Aulton Michael E. Farmacia la Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas, Elsevier, España, 2004.
- \*Avendaño López Maria del Carmen, Introducción a la química farmacéutica, Mc Graw Hill 2da Ed. España 2001.
- \* Bagué Serrano Ana Julia; Álvarez Cruz Néstor Segundo, Tecnología Farmacéutica, editorial club univarsitario, España 2012
- \*Banker G. S., Rhodes C.T. Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker. USA. 1979.
- \*Bennet Bill, Cole Graham. Pharmaceutical Production. Chemical engineers. London 2003.
- \*Bernstein J. Polymorphism in drug design and delivery. Prog. Cli. Biol. Res, Vol. 289. 1989.
- \*Cartensen J. T., Drug stabilit. Principles and practices. Marcel Dekker, Inc. USA. 1990.
- \*CIPAM. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Documentación. Monografía técnica No. 13. Segunda Edición. México, D.F. 2004.
- \*CIPAM. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Buenas prácticas de validación. Monografía técnica No. 24. Primera Edición. México, D.F. 2006.

- \*Connors, K. A., Amidón G. L. Chemical stability of pharmaceuticals, John Wiley and Sons, 10 Ed. USA. 1979.
- \*Ekins Sean. Computation Toxicology. Wiley Interscience, USA 2007.
- \*Fonseca Gonzalez, L. Berrocal, Barrantes L. Cinética Química Aplicada. Procesos de descomposición de fármacos. Estabilidad de Medicamentos. Universidad de Costa Rica, 1ª Ed. 2004.
- \*Florence A, Attwood D. Physicochemical Principles of Pharmacy, 4ª Ed. USA 2006.
- \*Goodman y Gilman, Manual de farmacología y terapéutica. 1990
- \*Hernández Herrera Gonzalo, Moreno González Alfonso, Tratado de medicina farmacéutica, Panamericana, 2010.
- \*Helman J. Farmacotecnia teórica y práctica, tomo VII, Editorial continental México. 1987.
- \*Huber Ludwing. Validation and Qualification in Analytical Laboratories 2da Ed. Informa healthcare. USA 2007.
- \*Huynh-Ba, K. Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development. Regulations, Methodologies, and Best Practices, New York, USA, 2009.
- \* Informe de práctica profesional. “Desarrollo de un Sistema de Documentación para el manejo de desviaciones, cambios y procedimientos de fabricación”. Yazmín Selman Valdes. Facultad de Química. UNAM. 1998.
- \*Isidro S., Nieto M. Estabilidad del metronidazol (materia prima) en solución acuosa a diferentes pH's y temperaturas (tesis de licenciatura), Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan, UNAM 1998.
- \*John McMurry. Química Orgánica, México 2012.
- \* Laurence Brunton, John Lazo, Keith Parker. Goodman y Gilman Manual de farmacología y terapéutica 2005.
- \*Lachman L. The theory and practice of industrial pharmacy, Lea & Febiger, USA. 1986.
- \* Levin Michael. Pharmaceutical Process Scale Up. Marcel Dekker.USA 2001.
- \*Martin A. Physical pharmacy, Lea & Febiger, USA. 1983.
- \*Moreno González Lorenzo. Farmacología básica y clínica. México 2010.
- \*Nash R., Watcher A. Pharmaceutical Process Validation, 3ra Edition, Vol. 129. USA.2003

- \*Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.
- \*Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- \*Patrick, Graham L. An Introduction to medicinal chemistry, Oxford University, USA 2009.
- \*Perry Robert H., Green Donw. Chemical Engineers Handbook. Mc Graw Hill. USA 2000.
- \*Pradeau, D. Análisis químicos farmacéuticos de medicamentos, Limusa. 2001.
- \*Racz, I. Drug formulation, John Wiley & Sons, New York. 1989.
- \*Reyes, G. E. Evaluación por calorimetría diferencial de barrido del efecto lubricante y diluyente sobre el comportamiento térmico en una formulación para tabletas de furosemida, (tesis de licenciatura), Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. 1998.
- \*Román F. Innovación y desarrollo farmacéutico, Editorial Farmacéutica Mexicana. 1990.
- \*Rowe Raymond C. Sheskey Paul. Handbook of Pharmaceuticals Excipients. 6ta Ed. Pharmaceutical Press. USA. 2009.
- \*Sabine Koop Dr. Stability Testing of Pharmaceutical Products in a Global Environment, RAJ Pharma, 2006.
- \*Sarabia, Martínez Miriam, López Arellano Raquel. Estabilidad de Fármacos y Medicamentos. Primera edición, Universidad Nacional Autónoma de México. 2004.
- \*Sbarbati de Nudelman, N. E. Estabilidad de Medicamentos, El Ateneo, Argentina 1975.
- \*Selman Valdes, Yazmín. Informe de práctica profesional. "Desarrollo de un Sistema de Documentación para el manejo de desviaciones, cambios y procedimientos de fabricación". Facultad de Química. UNAM. 1998.
- \*Shayne C. Pharmaceutical manufacturing Hand Book. Wiley Interscience. USA 2006.
- \*Snigh S. Drug stability testing and shelf-life determination according to international guidelines, Pharmaceutical Technology. 1999.
- \*Sarfaraz K. Niazi. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation: Liquid Products Volume 3. CRC PRESS. USA 2004.

- \*Sarfraz K. Niazi. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation: Compressed Solid Products Volume 1. CRC PRESS. USA 2004.
- \*Sarfraz K. Niazi. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation: Uncompressed Solid Products Volume 2. CRC PRESS. USA 2004.
- \*Sarfraz K. Niazi. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation: Semisolid Products Volume 4. CRC PRESS. USA 2004.
- \*Sarfraz K. Niazi. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation: Over The Counter Products Volume 5. CRC PRESS. USA 2004.
- \*Sarfraz K. Niazi. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation: Sterile Products Volume 6. CRC PRESS. USA 2004.
- \*Sasian M. R. Interacción Producto-envase y la evaluación. 2ª Ed. Panamericana, México 1995.
- \*Sistemas de documentación aplicables a la industria farmacéutica. CIPAM. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Monografía técnica No. 25. Primera Edición. México, D.F. 2006.
- \*Stebbing, L. Aseguramiento de la Calidad. El camino a la eficiencia y la competitividad. Compañía Editorial Continental S.S. de C.V. México. 1991.
- \*Syed Imtiaz Haider, Pharmaceutical Master Validation Plan. St. Lucie Press. USA. 2002.
- \* Syed Imtiaz Haider, Validation Standard Operating Procedures. St. Lucie Press. USA 2002.
- \*Valdés J. R. La estabilidad de los productos farmacéuticos, Industria Médico Farmacéutica, México 1998.
- \*Villafuerte R. L. Durabilidad o estabilidad de medicamentos, Escuela Nacional de ciencias biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México 2001.
- \*Voight R., Bornschein M., Tratado de tecnología farmacéutica, Tomo II, Acribia España. 1982.
- \*Walsh Gary, Pharmaceutical Biotechnology Concepts and applications. John Wiley. Inglaterra 2007.
- \*Willig Sidney H. Good Manufacturing Practices for pharmaceuticals. 5ª Ed. Marcel Dekker, New York. 2001.

\*Winfield, A. J. Richards, Pharmaceutical Practice, 2da Ed. Gran Bretaña, 2000.

### **Revistas**

\*Alberto Carlo Frati Munari. Maria Guadalupe Saleta García Herrera, Pedro Reyes Ortega, Cristina Viruega Aranda, Everardo Martínez Váldez, Viviana Linares Luna Parra. Red Sanitaria, Revista Trimestral del Sistema Federal Sanitario. Volumen I, Número 4, enero 2006.

\*Cabrera L., Yamilet R. C., Influencia de factores ambientales en la estabilidad de la coloración de tabletas recubiertas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. Vol. 24 N.3 1993.

\* Debesa García F, Fernández Argüelles R, Pérez Peña J. La caducidad de los medicamentos: justificación de una duda. *Rev Cubana Farm*. 2004; 38:2-4

\*Frank M. J., Johnson J. B. Spectrophotometric determinations of sodium nitroprusside and its photodegradation products, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 65, N. 1. 1976.

\*Forcinio H. Packaging materials, seal quality affect product shelf life, *Pharmaceutical Technology*, Vol. 22 N. 11. 1998.

\*Knapman K. Polymorphic predictions. *Modern Drug Discovery*, Vol. 3 N.2. 2000.

\*Mitchner H. What does the pharmaceutical industry do to assure the safety, quality and efficacy of its products? *Pharm. Ind*. Vol. 41, N.7. 1979.

\*Mollica J. A. Stability of Pharmaceutical Sciences, Vol. 67. N. 64. 1978.

\*Wechsler J. Whiter harmonization? *Pharmaceutical Technology*, Vol. 9. 1992.

### **Web**

[www.ich.org](http://www.ich.org) ICH Guidelines, Quality Topics Stability (Q1A, Q1B, Q1C, Q1D, Q1E, y Q1F). 2015

[www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-revision-estabilidad-los-medicamentos-fotosensibles-90024811](http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-revision-estabilidad-los-medicamentos-fotosensibles-90024811)