



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE  
ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS”**

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTÍNUA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICO-BIÓLOGA**

**PRESENTA:**

**KARINA ARREDONDO SOL**



**MÉXICO, D.F.**

**“2010”**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: Maria Luisa Carmen Garcia y Padilla

**VOCAL:** Profesor: Georgina Margarita Maya Ruiz

**SECRETARIO:** Profesor: Eduardo Jiménez Leyva

**1er. SUPLENTE:** Profesor: Raul Lugo Villegas

**2° SUPLENTE:** Profesor: Jorge Rafael Martinez Peniche

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:** FACULTAD DE QUÍMICA, CU,  
**UNAM.**

---

**ASESOR DEL TEMA:** GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ  
(nombre y firma)

**SUPERVISOR TÉCNICO**  
(nombre y firma)

**SUSTENTANTE (S):** KARINA ARREDONDO SOL  
(nombre (s) y firma (s) )

## **Agradecimientos**

Agradezco infinitamente a mi casa de estudios por brindarme un lugar y poner a mi alcance el conocimiento y las herramientas necesarias para hacer frente a los desafíos que ya desde este momento encontramos en nuestro camino mis compañeros también egresados y yo. Pero por sobre todo, valoro la formación científica que me ha proporcionado esta grandiosa institución junto con todo su cuerpo magisterial de profunda vocación

En el plano personal brindo el más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han sido parte fundamental en mi formación y de una o varias maneras, han contribuido para dar este paso fundamental en mi vida.

En especial agradezco a mis padres su preocupación y el apoyo por brindarme los estudios, aún en épocas difíciles para la familia. También por contagiarme de entusiasmo y optimismo para no desistir en alcanzar un objetivo que en varias ocasiones se divisaba muy complicado.

A mis dos hermanos, por compartir conmigo todas las experiencias que como mayores creyeron me ayudarían a sortear todas las dificultades que intentarían obstaculizar mi camino; y por adoptar en varias ocasiones el papel de padres en sus esfuerzos por verme progresar.

A Homero también le agradezco, porque con su compañía han cambiado para bien, varios aspectos de mi vida. Ha fomentado en mí, buenos hábitos, y siempre me anima a hacer cosas nuevas. Gracias por los años que hemos compartido y ser el gran hombre en mi vida.

No pueden faltar mis amigas Belén Díaz, Jeanete Rosas, Elizabeth Muñiz, Joanna Gómez y Lena Hernández y mis amigos Emilio Espinoza y a Erick Vega. Entre todos nos apoyábamos en la facultad y también nos divertíamos con todas las locuras y el relajo que armábamos. Por fortuna actualmente todos estos buenos amigos y yo nos encontramos ejerciendo nuestra profesión.

Me disculpo con aquellas personas a las cuales también tenga mucho que agradecerles, pero que no menciono aquí porque de otra forma, nunca terminaría de escribir.

A todos, gracias.

## INDICE

---

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>2</b>
<b>Capítulo 1</b> <b>DEFINICIONES</b> .....	<b>3</b>
<b>Capítulo 2</b> <b>CONSIDERACIONES GENERALES</b> <b>AL MONTAR UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b> .....	<b>5</b>
2.1. Importancia de los estudios de estabilidad .....	5
2.2. Estabilidad por objetivo .....	5
2.3. Procedimientos .....	5
2.4. Protocolo de estabilidad .....	6
2.5. Manejo de las muestras .....	6
2.6. Identificación de las muestras .....	6
2.7. Instalaciones, cámaras y sistemas de control .....	7
2.8. Reporte de estabilidad .....	7
2.9. Responsabilidades .....	7
2.10. Motivos de desviación .....	8
<b>Capítulo 3</b> <b>CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO</b> .....	<b>9</b>
<b>Capítulo 4</b> <b>FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD</b> .....	<b>10</b>
4.1. Factores fisicoquímicos que afectan la estabilidad .....	10
4.2. Selección de los lotes .....	11
4.3. Sistema contenedor - cierre .....	12

<b>Capítulo 5</b>	
<b>CLASIFICACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD .....</b>	<b>14</b>
5.1. Clasificación por niveles de estabilidad .....	14
5.2. Clasificación por tipo de estudio .....	14
5.3. Clasificación por duración del estudio.....	15
5.3.1. Pruebas de estrés.....	15
5.3.2. Estabilidad acelerada.....	15
5.3.3. Estabilidad a largo plazo .....	17
5.3.4. Diseño de análisis reducidos .....	19
<b>Capítulo 6</b>	
<b>APLICACIÓN DE LOS DATOS OBTENIDOS</b>	
<b>DE PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA.....</b>	<b>22</b>
6.1.1. Pruebas aceleradas de estabilidad.....	22
6.1.2. Exposición a la temperatura .....	22
6.1.3. Exposición a la humedad.....	22
6.1.4. Exposición a la luz .....	23
6.2. Predicción del periodo de caducidad.....	23
6.2.1 Orden de reacción.....	23
6.2.2. Aplicación de la ecuación de Arrhenius.....	25
<b>Discusión y Conclusiones .....</b>	<b>27</b>
<b>Referencias bibliográficas .....</b>	<b>28</b>

## INTRODUCCIÓN

---

Los estudios de estabilidad proporcionan evidencia de cómo la calidad de un medicamento varía con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales como la temperatura, la humedad o la luz; los datos que resultan de estos estudios permiten establecer las condiciones de almacenamiento, el periodo de reanálisis para un fármaco o el periodo de vida útil de un medicamento.

El propósito final de un programa de aseguramiento de calidad, es implementar sistemas y procedimientos que brinden a un producto farmacéutico, características y propiedades lo más homogéneas posibles, con el fin de permitir asegurar la eficacia clínica y la seguridad de la fórmula.

Los estudios de estabilidad, en particular los de estabilidad acelerada, son los que proporcionan la información y los datos experimentales necesarios para estimar la fecha de caducidad y las condiciones de almacenamiento del preparado farmacéutico.

La estabilidad y el desarrollo de un medicamento van de la mano desde los experimentos con el fármaco en el desarrollo de la formulación hasta la forma farmacéutica en su presentación final para su lanzamiento; así mismo durante la producción industrial y con las modificaciones mayores que pudieran requerirse durante la vida del medicamento.

Hace relativamente poco tiempo, no existían condiciones de conservación estandarizadas, nacionales o internacionales, a pesar de que los productos farmacéuticos debían cumplir con normas gubernamentales. Estas condiciones variaban de una compañía a otra e inclusive dentro de una misma compañía. Antes de 1950 sólo se usaban procedimientos cualitativos o semicuantitativos en los estudios farmacéuticos para establecer fechas confiables de expiración de los productos farmacéuticos. Por otra parte han sido las mismas empresas relacionadas con la industria farmacéutica y la salud humana, las que se han esforzado por estandarizar estas condiciones y demás requerimientos para montar estudios de estabilidad de medicamentos.

La Conferencia Internacional sobre Armonización de requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para Uso Humano por sus siglas en inglés (ICH), es un proyecto único que reunió a autoridades involucradas en normas y expertos de la industria farmacéutica de tres regiones del mundo; Europa, Japón y los Estados Unidos. Fueron dos conferencias (la primera en Bruselas en 1991 y la segunda en Orlando en 1993) que dieron comienzo a un foro abierto para la discusión. La pauta tripartita armonizada de la ICH, brinda una indicación general para los requerimientos para las pruebas de estabilidad de nuevos fármacos y productos farmacéuticos. Un gran número de países alrededor del mundo han adoptado estas indicaciones generales proporcionadas por la ICH, con el propósito de disminuir el tiempo de registro, establecer un criterio común para estudios de calidad y de otras áreas, facilitar el reconocimiento de documentos entre agencias regulatorias, entre otros.<sup>3</sup>

Parte de la información vertida en este trabajo proviene de las guías ICH mencionadas con anterioridad, en las cuales se hace referencia a indicaciones donde se recomienda hacer uso para llevar a cabo estudios de estabilidad y a la Norma Oficial Mexicana NOM-073 referente a la Estabilidad de Fármacos y Medicamentos.

## **OBJETIVOS**

---

- 1.-** Hacer una revisión de la clasificación de los estudios de estabilidad de medicamentos.
- 2.-** Reafirmar conocimientos que ayuden a comprender las razones que llevan a realizar los estudios de estabilidad.

## CAPÍTULO 1

### DEFINICIONES

**1.1 Calidad de un fármaco o medicamento.** Cumplimiento de especificaciones establecidas que garantizan la identidad, pureza, potencia y cualquier otra propiedad química, física o biológica que asegure su aptitud de uso.

**1.2. Condiciones de almacenamiento.** Las que se indican en la etiqueta del medicamento o del fármaco.

**1.3. Envase primario.** Elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto con el fármaco o el medicamento.

**1.4. Envase secundario.** A los elementos que forman parte del empaque en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y no están en contacto directo con él.

**1.5. Especificaciones de estabilidad.** Requerimientos físicos, químicos, biológicos o microbiológicos que un fármaco o medicamento debe cumplir a lo largo de su vida útil.

**1.6. 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.

**1.7. 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.

**1.8. 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.

**1.9. Fármaco conocido.** Fármaco que ha sido utilizado previamente en el país.

**1.10. Fármaco nuevo.** Fármaco que no ha sido previamente utilizado en el país.

**1.11. Forma farmacéutica.** Es la mezcla de uno o más fármacos con o sin aditivos, que permitan su administración.

**1.12. Lote.** La cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

**1.13. Lote de producción.** Lote destinado para comercialización.

**1.14. Lote piloto.** Lote elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción.

**1.15. Medicamento.** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en una forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

**1.16. Medicamento conocido.** Medicamento que cuenta con registro en el país.

**1.17. Medicamento nuevo.** Medicamento que no ha sido registrado previamente en el país.

**1.18. Periodo de caducidad.** Es el tiempo durante el cual un medicamento contenido en su envase de comercialización y conservado a las condiciones indicadas en su etiqueta, permanece dentro de las especificaciones establecidas.

**1.19. 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.

**1.20. 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, este último cumple la función de proporcionar protección adicional producto.

**1.21. Validación.** Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico, se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y atributos de calidad establecidos.

**1.22. Zona climática.** Área geográfica clasificada por sus condiciones climáticas que prevalecen anualmente. Los Estados Unidos Mexicanos se consideran dentro de la zona climática II. <sup>2</sup>

## CAPÍTULO 2

### CONSIDERACIONES GENERALES AL IMPLANTAR UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD

#### 2.1. Importancia

El conocimiento de la estabilidad de una fórmula es muy importante, debido a que un producto farmacéutico puede parecer fresco, elegante y muy seguro, mientras se mantenga en el anaquel. Cualquier cambio en el aspecto físico, como desaparición de color o turbiedad, puede hacer que el paciente pierda confianza en el producto. También en algunos productos que se comercializan en envases de dosis múltiples, debe asegurarse la uniformidad del contenido de dosis del principio activo conforme pasa el tiempo. Una solución turbia o una emulsión rota pueden conducir a un patrón no uniforme de dosificación. Por último el principio activo debe estar disponible para el paciente durante toda la vida de almacenamiento esperada de la preparación. Una ruptura del sistema contenedor-cierre (envase primario) puede conducir a la no disponibilidad del medicamento para el paciente.<sup>3</sup>

#### 2.2. Estudios de estabilidad por objetivo.

Los estudios de estabilidad se realizan prácticamente a lo largo de todas las fases del desarrollo de un producto farmacéutico hasta la comercialización de éste. Los objetivos más importantes por los cuales se llevan a cabo son las siguientes:

- Estudios del producto en desarrollo (síntesis/preformulación).
- Estudios para obtención de registro en lotes piloto.
- Modificaciones a las condiciones de registro.
- Estudios a granel.
- Estudios en condiciones de transportación.
- Estudios en uso.
- Estudios en material manipulado.
- Escalamiento.
- Lotes comerciales.<sup>5</sup>

#### 2.3. Procedimientos

Se sugiere contar con un procedimiento que permita monitorear los tiempos críticos desde la recepción de las muestras, la colocación de éstas a las condiciones de estudio y la cantidad de muestras a retirar en cada periodo. Como requisitos mínimos se deben considerar:

- Fecha de manufactura, de acondicionamiento y de ingreso a las cámaras.
- Fecha de análisis inicial.
- Fecha de salida de las cámaras y de inicio de análisis de cada periodo.
- Fecha de terminación de la última prueba y de aprobación
- Fecha en que se concluye el estudio de estabilidad y fecha de la eliminación de las muestras restantes.<sup>5</sup>

## **2.4. Protocolo del estudio de estabilidad.**

Los protocolos deben ser aprobados antes de iniciar el estudio, puesto que se requiere de un diseño cuidadoso contemplando los requerimientos necesarios para realizarlos.

El protocolo para estudios de estabilidad debe contener la siguiente información:

- Objetivo
- Nombre del producto.
- Fabricante y grado técnico del principio activo y de los excipientes.
- Tipo, tamaño y número de lotes.
- Tipo, capacidad y fuente de los sistemas contenedor-cierre.
- Tamaño y número de muestras.
- Orientación física de las muestras.
- Condiciones de almacenamiento.
- Tiempo de muestreo y análisis.
- Parámetros de prueba.
- Criterios de aceptación (especificaciones para estabilidad).
- Referencia de los métodos analíticos por parámetro.
- Diseño reducido de análisis, cuando se justifique.
- Nombre y firma del responsable sanitario.<sup>2</sup>

## **2.5. Manejo de las muestras.**

Para un adecuado manejo de las muestras se recomienda seguir los siguientes puntos:

- Todas las materias primas y preparaciones farmacéuticas deben someterse a estudios de estabilidad, dentro de los tres primeros meses después de su manufactura.
- Es recomendable que las muestras se sometan a estudios de estabilidad hasta haber concluido su análisis inicial.
- Muestras que estén en espera de ser analizadas en el laboratorio deberán ser almacenadas en condiciones óptimas.
- Cualquier desviación debe ser justificada y aprobada por una persona con un nivel administrativo apropiado.

## **2.6. Identificación de las muestras.**

Se recomienda que la información mínima requerida para identificar las muestras que sean sometidas a estudio de estabilidad sea la que se señala a continuación:

- Número de estudio.
- Nombre del producto – Concentración de activo(s).
- Número de lote.
- Fecha de manufactura.
- Tipo y capacidad de sistema contenedor-cierre.
- Condiciones de almacenamiento.
- Colocación de los envases de las muestras dependiendo de su estado físico (líquidos y/o semisólidos).<sup>5</sup>

## **2.7. Instalaciones, cámaras y sistemas de control.**

Para llevar a cabo los estudios de estabilidad se requiere:

- Disponer de cámaras con alarma que deben estar calificadas, deben proporcionar gráficas que permitan monitorear constantemente las condiciones de trabajo de las mismas y que puedan archivar en caso de requerirlas en ocasiones posteriores.
- Proveer y controlar temperatura ( $\pm 2$  °C), humedad ( $\pm 5\%$ ) y luz apropiada.
- Contar con un plan de recuperación en caso de desastres.
- Debe existir un sistema que identifique el contenido de cada cámara; así como un procedimiento para descargar los estudios finalizados y cancelados.
- Las instalaciones en donde se ubiquen las cámaras deberán ser las adecuadas y contar con todos servicios para el óptimo funcionamiento de éstas.

## **2.8. Reporte del estudio de estabilidad.**

El reporte debe contener los siguientes datos:

- Nombre del producto, forma farmacéutica, concentración y fórmula unitaria.
- Número, tamaño de los lotes y fechas de manufactura.
- Nombre del fabricante del fármaco(s).
- Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento, fuente de cada dato obtenido y fechas de análisis.
- Datos individuales, promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.
- Evaluación de los datos; incluir gráficas si procede.
- Métodos estadísticos y fórmulas utilizadas.
- Resultado del análisis estadístico y conclusiones.
- Propuesta del periodo de reanálisis/caducidad.
- Nombre y firma del analista que realizó el estudio.
- Nombre y firma del responsable sanitario.<sup>2</sup>

## **2.9. Responsabilidades.**

Para poder llevar a cabo los estudios de estabilidad se debe tomar en cuenta que:

- Los protocolos deben ser aprobados antes de iniciar los estudios de estabilidad.
- El estudio debe ser concluido de acuerdo con las normas y/o guías locales e internas, correspondientes.
- Los estudios deben ser concluidos en el tiempo especificado.
- Investigar y reportar los resultados confirmados que estén fuera de especificación y/o fuera de tendencia o resultados que sean cuestionables.
- Utilizar métodos validados e indicativos de estabilidad.
- Identificar y archivar protocolos y reportes de estabilidad.
- Todos los reportes de estabilidad deben ser revisados y aprobados.

## 2.10. Motivos de desviación.

Se debe tener precaución de no incurrir en desviaciones que afecten seriamente los tiempos del estudio y los objetivos primordiales del mismo. Las principales desviaciones que pueden presentarse durante un estudio de estabilidad son:

- Falta de programa de estabilidad para todos los productos.
- Cámaras de estabilidad no calificadas.
- Falta de documentación que demuestre que las muestras se mantuvieron en las condiciones establecidas.
- Se promediaron datos fuera de especificación y/o de tendencia.
- El PNO (procedimiento normalizado de operación) no especifica el tiempo o fecha para establecer un estudio de estabilidad, una vez que se ha concluido la fabricación.
- Menor número de lotes bajo estudio de estabilidad del establecido
- Falta de apego al protocolo de estabilidad
- Falla en las características a evaluar
- El procedimiento de muestreo no se sigue como fue establecido previamente
- Falta de datos que avalen que el método analítico utilizado es indicativo de estabilidad.<sup>5</sup>

## CAPÍTULO 3

### CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

La guía Q1A (R2) de la Conferencia Internacional sobre Armonización ICH (por sus siglas en inglés) es la segunda revisión (en 2003) realizada a la guía Q1A (Stability Testing of New Drug Substances and Products, publicada en septiembre de 1994) en la que aparecen las modificaciones realizadas con el propósito de armonizar las condiciones de almacenamiento intermedias para las zonas I y II con las condiciones de largo plazo de las zonas III y IV y que aparecen bien descritas en la guía Q1F (Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III y IV).<sup>4</sup> A continuación se muestra en la figura 1 cómo se clasifican las zonas climáticas:

Figura 1.

ZONAS CLIMÁTICAS				
Zona climática	Patrón de temperatura anual	Temperatura cinética	Temperatura de almacenamiento	Humedad relativa
I Templada	19°C / 8 meses 23°C / 3 meses 25°C / 1 mes	20.8°C	21°C	45%
II Subtropical y mediterránea	21°C / 6 meses 26°C / 4 meses 30°C / 2 meses	25.1°C	25°C	60%
III Calurosa y seca	25°C / 4 meses 30°C / 4 meses 34°C / 4 meses	30.3°C	30°C	35%
IV Calurosa y húmeda	27°C / 4 meses 29°C / 4 meses 31°C / 4 meses	29.1°C	30°C	70%

Nota: es importante mencionar que México está ubicado en la zona climática II.<sup>5</sup>

## CAPÍTULO 4

### FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD

Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para garantizar el almacenamiento, distribución y uso del medicamento.

#### 4.1. Factores fisicoquímicos que afectan la estabilidad.

Son muchos los factores que pueden afectar la estabilidad de un proceso farmacéutico: los principios activos y su propia estabilidad, la interacción entre los principios activos y los excipientes, el proceso de fabricación de la forma farmacéutica, el sistema contenedor-cierre, las condiciones ambientales en las que el producto se encuentra durante el almacenamiento, transporte, manipulación y el tiempo que transcurre desde su fabricación hasta el uso final. Algunas de las características del medicamento o procesos que puede sufrir son:

##### ➤ *pH*

El pH juega un papel importante en la estabilidad de un preparado farmacéutico. A veces es necesario optar por un valor de pH óptimo para la estabilidad y aquel para la actividad farmacológica, por ejemplo varios anestésicos locales son más estables a un pH ácido, mientras que para poseer una actividad máxima debe estar neutro o ligeramente alcalino. Se usan pequeñas cantidades de ácido, álcalis o soluciones amortiguadoras para ajustar el pH de una fórmula. Las soluciones amortiguadoras se usan cuando es probable que los cambios de pH produzcan una degradación significativa del principio activo.<sup>3</sup>

##### ➤ *Hidrólisis*

Los fármacos que contienen una unión éster o amida son propensos a la hidrólisis. Algunos ejemplos son la procaína, tetracaína, tiamina y bencilpenicilina. La velocidad de la hidrólisis depende de la temperatura y el pH de la solución. Cuando se produce una hidrólisis, la concentración del principio activo disminuye mientras que la de los productos de descomposición aumenta. Como muchas reacciones hidrolíticas son catalizadas por iones hidronio y oxhidrilo, el pH es un factor muy importante en la determinación de la velocidad de una reacción. La cantidad de agua también puede tener un efecto importante en la velocidad de una reacción de hidrólisis.<sup>3</sup>

##### ➤ *Deshidratación*

No deben confundirse los efectos causados por las temperaturas elevadas con los que se derivan de la humedad reducida. Puede darse esta confusión debido a que la humedad relativa en una cámara de conservación a temperatura elevada, es menor que la existente en el exterior, lo que puede producir una pérdida de agua, que a su vez puede inducir un aumento aparente en la concentración de los ingredientes del preparado.<sup>1</sup>

##### ➤ *Oxidación/reducción*

La oxidación es una causa importante de la inestabilidad de los productos y aunque no siempre implica el agregado de oxígeno o la eliminación del hidrógeno la oxidación o pérdida de electrones con frecuencia implica la generación de radicales libres y reacciones en cadena posteriores. En la práctica es difícil extraer todo el oxígeno de los envases farmacéuticos, para hacerlo a menudo se utiliza nitrógeno y dióxido de carbono, para desplazar el aire del espacio superior y así ayudar a minimizar el deterioro por oxidación. Como una reacción de oxidación es complicada es difícil realizar un estudio cinético sobre los procesos oxidativos en un programa de estabilidad general. Un

aumento en la temperatura acelera la velocidad de oxidación, lo que puede ser útil a la hora de decidir las condiciones de almacenamiento que bien podrían ser de refrigeración, si es que las características del preparado farmacéutico lo permiten. El potencial redox que es constante y relativamente fácil de determinar brinda información predictiva útil. La presencia de pequeñas cantidades de metales pesados, como iones cúpricos, crómicos, ferrosos o férricos pueden catalizar reacciones de oxidación, por lo que debe evitarse hasta donde sea posible la presencia de dichos metales en la formulación así como en los envases contenedores.<sup>3</sup>

➤ *Fotoquímica*

Un fármaco puede ser afectado químicamente por la radiación de una longitud de onda particular, sólo si absorbe radiación en esa longitud de onda y si la energía excede un umbral. La radiación ultravioleta, que tiene un nivel energético elevado, es la causa de muchas reacciones de degradación. Si la molécula que absorbe la radiación reacciona, se dice que la reacción es de naturaleza fotoquímica. Donde las reacciones absorbentes no participan directamente en la reacción, pero pasan su energía a otras partículas reactivas se dice que la sustancia absorbente es un fotosensibilizador. La intensidad y la longitud de onda de la luz y el tamaño, composición y color del envase, pueden afectar la velocidad de reacción. Para proteger las fórmulas fotosensibles se usan los envases de vidrio coloreado. El vidrio verde amarillento y el ámbar brindan la mejor protección a radiaciones de la región ultravioleta, pero el segundo ofrece una pobre protección a las radiaciones de la región infrarroja.<sup>3</sup>

#### **4.2. Selección de los lotes.**

La selección de los lotes que se menciona a continuación, se basa en la 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).

➤ *Fármaco nuevo.*

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.

➤ *Fármaco conocido.*

Opción 1: En al menos dos lotes de producción del fármaco fabricado por la misma ruta de síntesis y someter a estudios de estabilidad un tercer lote de producción, una vez que ésta sea continua.

Opción 2: Tres lotes piloto del fármaco fabricado por la misma ruta de síntesis. En esta opción los tres primeros lotes de producción deben ser sometidos a estudios de estabilidad a largo plazo.

➤ *Medicamento nuevo y conocido.*

Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes del medicamento, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa, que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. Dos de los tres lotes deberán ser al menos lotes piloto, el tercero puede ser de menor tamaño. De ser posible los lotes deben ser producidos utilizando diferentes lotes de ingrediente activo.<sup>2</sup>

### 4.3. Sistema contenedor-cierre.

Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre o representativo al propuesto para su almacenamiento y distribución.<sup>2</sup> Por otro lado es interesante revisar otros aspectos que son importantes respecto a este tema y son de utilidad:

El tipo de envase y de cierre puede impactar profundamente sobre la estabilidad farmacéutica, debido a que los envases primarios son los elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto directo con el fármaco o el medicamento. Con el tiempo se ha incrementado la variedad de materiales con los que se fabrican estos envases y por lo tanto las posibilidades de interacción entre los componentes del envase y los ingredientes de la fórmula son inmensas. Algunos de los elementos que son propios del envase pueden estar sometidos a cambios químicos y físicos los cuales pueden verse afectados por el paso del tiempo y/o la temperatura. A continuación veremos algunos aspectos de los materiales más utilizados para fabricar envases para productos farmacéuticos:

#### ➤ *Vidrio*

El vidrio ha sido el envase más utilizado para los productos farmacéuticos pues asegura estado inerte, visibilidad, potencia, rigidez, protección contra la humedad, facilidad de nuevo cierre y economía del envasado. Aunque el vidrio también cuenta con ciertas desventajas, un ejemplo es el filtrado de álcalis, que puede superarse con la elección de un vidrio más apropiado.<sup>3</sup>

#### ➤ *Plástico*

Los envases de plástico se volvieron muy populares para envasar productos farmacéuticos. Algunos de los materiales que se utilizan para fabricar envases de plástico de distintas densidades son: polietileno, poliestireno, cloruro de polivinilo y polipropileno, así se consiguen envases que se ajustan a las necesidades específicas de la fórmula. Factores como composición del plástico, procedimientos de fabricación y limpieza, medios de contacto, tintas, adhesivos, absorción y permeabilidad del envase, influyen en la decisión sobre el uso farmacéutico que puede darse a un plástico.

Con frecuencia es necesario usar un envase bien cerrado o hermético para proteger un producto farmacéutico. Cuando se especifica el envasado y almacenamiento de un artículo en un envase bien cerrado o hermético deben realizarse pruebas de permeabilidad al agua para asegurarse que el envase cumple con las especificaciones requeridas. A este respecto, se debe mencionar que una desventaja importante de los envases de plástico es la permeabilidad "respiración" a través de las paredes del envase. Esta permeabilidad tiene grados variables a los agentes volátiles. Por ejemplo, se ha detectado que los componentes de emulsiones o cremas migran a través de las paredes de algunos plásticos causando algún cambio nocivo en la fórmula o el colapso del envase. Es frecuente la pérdida de humedad de una fórmula. Se sabe que algunos gases como el oxígeno y el dióxido de carbono que se encuentran en el aire, migran a través de las paredes de un envase de plástico.

➤ *Metales*

Los metales más utilizados son el estaño (que con el tiempo ha caído en desuso) y el aluminio, siendo la utilización de éste cada vez mayor. Hay envases de aluminio con resina epoxi o resina fenólica, cera y policloruro de vinilo. Como el aluminio puede soportar las temperaturas elevadas que se requieren para tratar adecuadamente éstas resinas, los envases fabricados con este material ofrecen una amplia variedad de revestimientos.

Los sistemas de cierre para los envases que contienen las formulaciones también se deben estudiar como parte del programa global de estabilidad. Aunque en el cierre se debe formar un sello eficaz para el envase, no debe reaccionar químicamente con el producto, ni absorber materiales de la fórmula o filtrar sus ingredientes en el contenido.<sup>3</sup>

## CAPÍTULO 5

### CLASIFICACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

En la literatura se encuentran diferentes formas de clasificar un estudio de estabilidad, éstas se enuncian a continuación:

#### 5.1. Clasificación por niveles de estabilidad

La estabilidad de un producto farmacéutico puede observarse desde varias perspectivas como:

- Estabilidad química  
Cada ingrediente activo mantiene su integridad y potencia dentro de los límites especificados.
- Estabilidad física  
Se mantienen las propiedades físicas iniciales, por ejemplo: apariencia, uniformidad y disolución.
- Estabilidad microbiológica.  
Se conserva la esterilidad o capacidad de inhibición de crecimiento bacteriano. Se mantiene la efectividad de los agentes antimicrobianos dentro de los límites especificados.
- Estabilidad terapéutica.  
El efecto terapéutico permanece sin cambios.
- Estabilidad toxicológica.  
No existe incremento significativo en la toxicidad.<sup>6</sup>

#### 5.2. Clasificación por tipo de estudio.

Los estudios de estabilidad por tipo se clasifican en:

- Prospectivos.  
Se realizan antes de que el producto salga al mercado y se aplica a nuevos productos, reformulaciones o cambios.
- Retrospectivos.  
Basados en los datos acumulados de producción, análisis y controles a un producto ya en distribución.<sup>5</sup>

### 5.3. Clasificación por duración del estudio de estabilidad.

Por su duración se clasifican en:

➤ Pruebas de stress.

Se realizan a corto tiempo y en condiciones de almacenamiento extremas, con el objeto de poder predecir la compatibilidad de todos los componentes de la fórmula. (El tiempo y las condiciones se mencionan en el punto 5.3.1)

➤ Estabilidad acelerada.

Se realiza a corto tiempo y en condiciones de almacenamiento extremo, con el objeto de poder predecir si el producto tendrá una vida útil razonable. (El tiempo y las condiciones se mencionan en el punto 5.3.2) Está diseñado para incrementar la velocidad de degradación del preparado farmacéutico.

➤ Estabilidad a largo plazo.

Se realiza a largo tiempo y en condiciones normales de almacenamiento con el objeto de corroborar la vida útil del medicamento, previamente estipulada.<sup>5</sup> El tiempo y las condiciones se mencionan en el punto 5.3.3)

➤ Diseño de análisis reducidos.

Estos diseños son una alternativa al programa completo, cuando el medicamento está disponible en múltiples concentraciones y presentaciones, lo cual se verá con más detenimiento en el punto 5.3.4.

#### 5.3.1. Pruebas de stress.

Las pruebas de stress tienen como finalidad determinar la estabilidad intrínseca de la molécula. Este conjunto de pruebas son parte de la estrategia del desarrollo y normalmente se llevan a cabo en condiciones de temperatura que están por encima de las condiciones utilizadas para las pruebas de estabilidad acelerada, en incrementos de 10°C (50°C, 60°C, etc.) y la humedad relativa puede ser de 75% o más. El grado de detalle y diseño de los estudios dependerán de la naturaleza de los principios activos y de la forma farmacéutica.<sup>4</sup>

Estas pruebas ayudan a establecer las características de estabilidad inherentes a la molécula, tales como las rutas de degradación, y permiten la identificación de los productos de degradación. Se debe tomar en cuenta que algunas rutas de degradación pueden ser complejas y que bajo condiciones forzadas, es posible observar productos de degradación que no es probable que se formen bajo condiciones de estabilidad acelerada y de estabilidad a largo plazo. Esta información puede ser útil en el desarrollo y validación de métodos analíticos disponibles, aunque no es necesario determinar todos los productos de degradación, si se ha demostrado que en la práctica no se forman.<sup>4</sup>

#### 5.3.2. Estabilidad acelerada.

Las condiciones de almacenamiento establecidas para los estudios en fármacos son:

Fármaco	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo
Nuevo	40°C ± 2°C / 75% ±5% HR	6 meses
Conocido	40°C ± 2°C / 75% +5% HR	3 meses

Para fármacos que se almacenan bajo condiciones de refrigeración:

Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo
25°C ± 2°C / 60% ±5% HR	6 meses

Las condiciones de almacenamiento establecidas para los estudios en medicamentos son:

Medicamento	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo
Nuevo	40°C ± 2°C / 75% ±5% HR	6 meses
Conocido	40°C ± 2°C / 75% +5% HR	3 meses

Medicamentos contenidos en envases permeables y semipermeables:

Medicamento	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo
Nuevo	40°C ± 2°C / no más de 25% HR	6 meses
Conocido	40°C ± 2°C / no más de 25% HR	3 meses

Para líquidos en contenedores de vidrio sellados:

Medicamento	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo
Nuevo	40°C ± 2°C / humedad ambiente o 75% +5% HR	6 meses
Conocido	40°C ± 2°C / humedad ambiente o 75% +5% HR	3 meses

Para medicamentos que se almacenan bajo condiciones de refrigeración: <sup>2</sup>

Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo
25°C ± 2°C / 60% ±5% HR	6 meses

HR = Humedad Relativa.

### 5.3.3. Estabilidad a largo plazo.

La estabilidad a largo plazo para un fármaco con un periodo de reanálisis propuesto de al menos 12 meses, debe realizarse 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.

Las condiciones de almacenamiento establecidas para los estudios en fármacos son:

<b>Fármaco</b>	<b>Condiciones de Almacenamiento</b>	<b>Periodo Mínimo</b>
<b>Nuevo</b>	*25°C ± 2°C / 60% ±5% HR    ó 30°C ± 2°C / 65% ±5% HR	12 meses
<b>Conocido</b>	*25°C ± 2°C / 60% ±5% HR    ó 30°C ± 2°C / 65% ±5% HR	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 30°C ± 2°C / 65% ±5% HR.

Para fármacos que se almacenan bajo condiciones de refrigeración:

<b>Condiciones de Almacenamiento</b>	<b>Periodo Mínimo</b>
5°C ± 3°C	12 meses

Para fármacos que se almacenan bajo condiciones de congelación:

<b>Condiciones de Almacenamiento</b>	<b>Periodo Mínimo</b>
-20°C ± 5°C	12 meses

Las condiciones de almacenamiento establecidas para los estudios en medicamentos son:

<b>Medicamento</b>	<b>Condiciones de Almacenamiento</b>	<b>Periodo Mínimo</b>
<b>Nuevo</b>	*25°C ± 2°C / 60% ±5% HR    ó 30°C ± 2°C / 65% ±5% HR	12 meses
<b>Conocido</b>	*25°C ± 2°C / 60% ±5% HR    ó 30°C ± 2°C / 65% ±5% HR	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 30°C ± 2°C / 65% ±5% HR.

Medicamentos contenidos en envases permeables y semipermeables:

Medicamento	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo
<b>Nuevo</b>	*25°C ± 2°C / 40% ±5% HR o 30°C ± 2°C / 35% ±5% HR	12 meses
<b>Conocido</b>	*25°C ± 2°C / 40% ±5% HR o 30°C ± 2°C / 35% ±5% HR	12 meses

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

Para líquidos en contenedores de vidrio sellados:

Medicamento	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo
<b>Nuevo</b>	*25°C ± 2°C / humedad ambiente ó 60% ±5% HR o 30°C ± 2°C / humedad ambiente ó 65% ±5% HR	12 meses
<b>Conocido</b>	*25°C ± 2°C / humedad ambiente o 60% ±5% HR o 30°C ± 2°C / humedad ambiente ó 65% ±5% HR	12 meses

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

Para medicamentos que se almacenan bajo condiciones de refrigeración:

Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo
5°C ± 3°C	12 meses

Para medicamentos que se almacenan bajo condiciones de congelación: <sup>2</sup>

Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo
-20°C ± 5°C	12 meses

HR = Humedad Relativa.

#### **5.3.4. Diseño de análisis reducidos.**

➤ **Diseño de Análisis por Categoría.**

En un estudio de estabilidad se puede diseñar que sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo la concentración), se analicen en todos los tiempos establecidos de un diseño completo. Es decir, si se tienen muestras de un medicamento a tres diferentes concentraciones, se podrán someter a estudio solo las muestras de la menor concentración y la mayor concentración. Se asume que la estabilidad del medicamento en los factores intermedios del diseño está representada por la de los extremos de los mismos.<sup>2</sup>

## Ejemplo

Lote	1									2									3											
Concentración del ingrediente activo (mg)	100			200			300			100			200			300			100			200			300					
Sistema contenedor / cierre	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3
Muestras en estabilidad	x		x				x		x	x		x				x		x	x		x				x		x			x

Presentaciones: C1= 30, C2= 100 Y C3= 200

Empaque = frasco de un material X

Las muestras deberán ser analizadas a todos los tiempos de un diseño completo.

➤ **Diseño Factorial Fraccionado.**

Diseño de estabilidad en el que sólo un grupo de muestras seleccionadas del total del número de muestras, se analizan a un punto de muestreo especificado. En los subsecuentes puntos de muestreo, se seleccionan diferentes grupos de muestras y se lleva a cabo el análisis de éstas. La matriz puede cubrir análisis reducidos cuando se evalúa más de una variable.<sup>2</sup>

## Ejemplo

### Diseño matricial 1/ 2

Tiempo de muestreo (meses)			0	3	6	9	12	18	24	36
Concentración del fármaco	S1	Lote 1	M	M		M	M		M	M
		Lote 2	M	M		M	M	M		M
		Lote 3	M		M		M		M	M
	S2	Lote 1	M		M		M		M	M
		Lote 2	M	M		M	M	M		M
		Lote 3	M		M		M		M	M

El término  $\frac{1}{2}$  se refiere a la estrategia de reducción aplicada al diseño completo; inicialmente elimina un tiempo de muestreo de cada dos; en este caso se eliminan sólo 15 puntos pues es recomendable contar con tres tiempos de análisis completos por cada combinación,

S1 y S2 = concentraciones

M = muestra analizada

Notas:

Aún con todas las ventajas que pueden ofrecer los diseños de análisis reducidos, se debe tomar en cuenta lo siguiente:

1. En cada caso, es necesario que todos los lotes sean analizados inicialmente y al final del periodo del estudio.
2. Si durante el estudio, éste se considera no apropiado debido a que el producto parece menos estable que lo esperado, se debe volver a un diseño de estudio completo o rediseñar el estudio reducido.

## CAPÍTULO 6

### APLICACIÓN DE LOS DATOS OBTENIDOS DE PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA

#### 6.1.1. Pruebas de estabilidad acelerada

En los preparados farmacéuticos sólo se detectan las inestabilidades después de periodos considerables de conservación en condiciones normales. Es por eso que para determinar la estabilidad de una forma farmacéutica se le suele someter a una gran tensión, con unas condiciones de temperatura, humedad e intensidad lumínica que se sabe por experiencia que pueden degradar el producto. Estas condiciones aceleran el deterioro del producto y por lo tanto reducen el tiempo para realizar las pruebas. El químico debe extremar las precauciones al extrapolar a las condiciones de conservación normales los datos obtenidos de las pruebas aceleradas, por lo que es recomendable someter al mismo tiempo un lote de producto a las condiciones normales que se prevean para poder confirmar posteriormente que las suposiciones basadas en las pruebas aceleradas son correctas.

Las pruebas aceleradas se realizan por las siguientes razones:

1. La detección inmediata de deterioro en diferentes preparados iniciales del mismo producto, permite seleccionar el mejor preparado entre una serie de opciones posibles.
2. La predicción del periodo de caducidad.
3. La posibilidad de disponer de un medio muy rápido de controlar la calidad, que garantice que no se han producido cambios imprevistos en el producto almacenado.<sup>1</sup>

#### 6.1.2. Exposición a la temperatura.

Al aumentar la temperatura aumenta también la velocidad de las reacciones químicas. Debido a ello, los productos se guardan por encima de la temperatura ambiente. El intervalo de temperaturas que se utiliza para las pruebas aceleradas suele depender de la naturaleza del producto a prueba. Las muestras se extraen de las cámaras climáticas a diferentes intervalos de tiempo para analizar el grado de descomposición. En todas las pruebas de estabilidad de este tipo deben emplearse métodos analíticos muy sensibles, para que puedan detectarse pequeños cambios después de periodos de conservación muy cortos.<sup>1</sup>

#### 6.1.3. Exposición a la humedad.

La conservación en una atmósfera de humedad elevada, acelera la descomposición producida por hidrólisis. Se observa una aceleración muy marcada cuando se somete a esta prueba el producto “desnudo” es decir, desprovisto de un envase. Esto comúnmente indica el grado mínimo que tolera el producto sin descomponerse excesivamente y ayuda a elegir el grado de protección que debe conferir el envase.<sup>1</sup>

#### 6.1.4. Exposición a la luz.

Se utiliza una fuente de luz artificial; ésta debe emitir una energía radiante de distribución semejante a la de la luz solar, ya que las reacciones fotoquímicas absorben la luz de unas longitudes de onda determinadas.<sup>1</sup>

#### 6.2. Predicción del periodo de caducidad.

Las moléculas que colisionan deben poseer una energía suficiente para formar un intermediario inestable que se descompone para formar el producto. La fracción de moléculas que poseen esta energía mínima de activación,  $E$ , se calcula como  $e^{-Ea/RT}$ .  $A$  es denominada <<factor de frecuencia>>, ya que guarda relación con la frecuencia de colisiones alineadas correctamente.

La predicción matemática del periodo de caducidad a partir de los datos de pruebas aceleradas, se basa en la aplicación de la ecuación de Arrhenius, ecuación 1.1, que indica el efecto que tiene la temperatura sobre la constante de velocidad,  $\kappa$ , de una reacción química. Se puede calcular el grado de descomposición después de un periodo de tiempo determinado; en este método se necesita conocer el orden de la reacción implicada.<sup>1</sup>

$$\text{Ecuación 1.1 } \kappa = Ae^{-Ea/RT}$$

La ecuación también puede expresarse de la siguiente manera:

$$\text{Ecuación 1.2 } \ln \kappa = \ln A - (Ea/R) (1/T)$$

(y)    a       + b(x)

Donde:

A=Factor de frecuencia

R=Constante Universal de los Gases

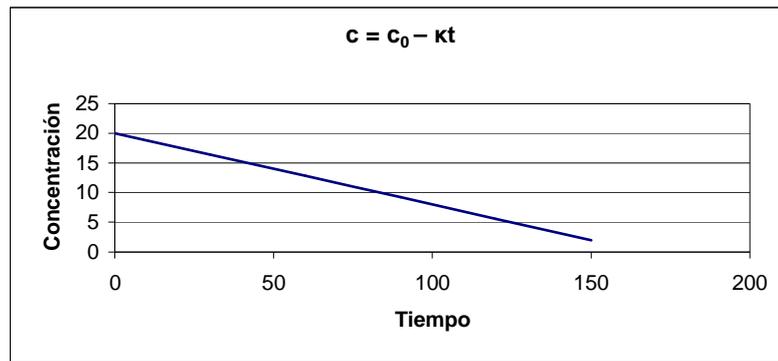
T=Temperatura absoluta

##### 6.2.1. Orden de reacción.

Es el número de términos de concentración de los que depende la velocidad de reacción.

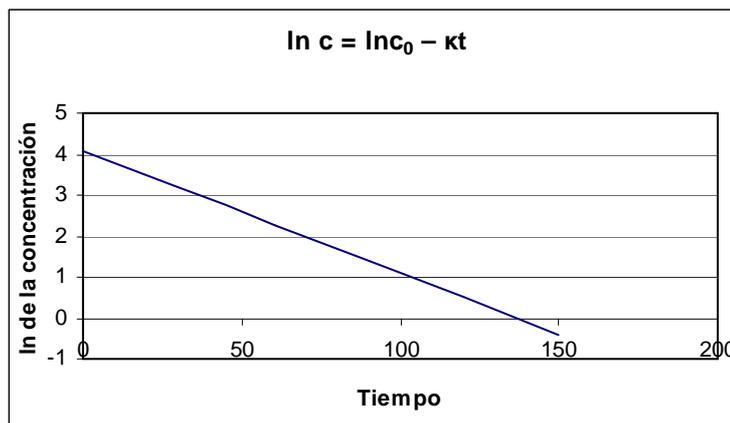
➤ Reacción de orden cero.

En una reacción de orden cero, la velocidad de reacción no depende de la concentración de los reactivos, es decir la velocidad es constante. Al graficar la concentración en función del tiempo obtenemos una línea recta representada por la ecuación 1.3:  $c = c_0 - \kappa t$ .<sup>1</sup>



➤ **Reacción de primer orden.**

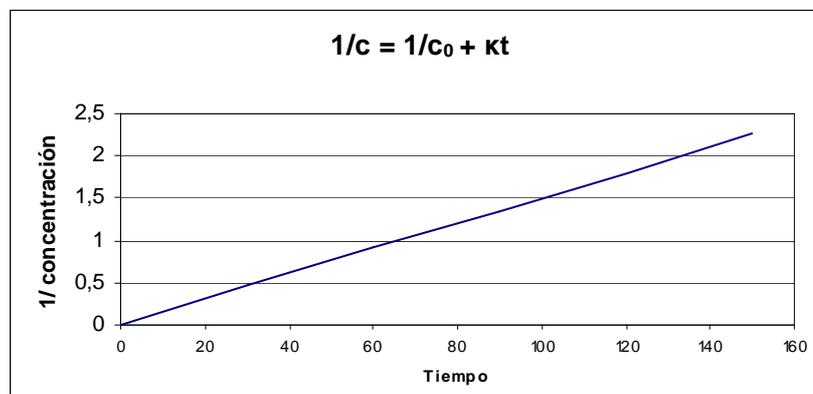
La velocidad depende sólo de un término de concentración. Las reacciones de primer orden son los procesos más importantes en la ciencia farmacéutica. Muchos de los procesos de descomposición de fármacos almacenados y el paso de los fármacos de un compartimiento del organismo a otro siguen una cinética de primer orden. La gráfica de logaritmo natural de la concentración en función del tiempo es una línea recta representada por la ecuación 1.4:  $\ln c = \ln c_0 - kt$ .<sup>1</sup>



➤ **Reacción de segundo orden.**

La velocidad depende del producto de dos términos de concentración.

Al graficar el inverso de la concentración en función del tiempo obtenemos una línea recta representada por la ecuación 1.5:  $1/c = 1/c_0 + kt$ .<sup>1</sup>



La siguiente tabla muestra brevemente los parámetros que es necesario conocer para cada orden de reacción:

Parámetros	Orden cero	Primer orden	Segundo orden
Ecuación lineal	$c = c_0 - \kappa t$	$\ln c = \ln c_0 - \kappa t$	$1/c = 1/c_0 + \kappa t$
Intersección	$c_0$	$\ln c_0$	$1/c_0$
Pendiente	$-\kappa$	$-\kappa$	$\kappa$
Unidades de $\kappa$	Concentración/ tiempo	1/ tiempo	1/concentración/ tiempo

### 6.2.2. Aplicación de la ecuación de Arrhenius.

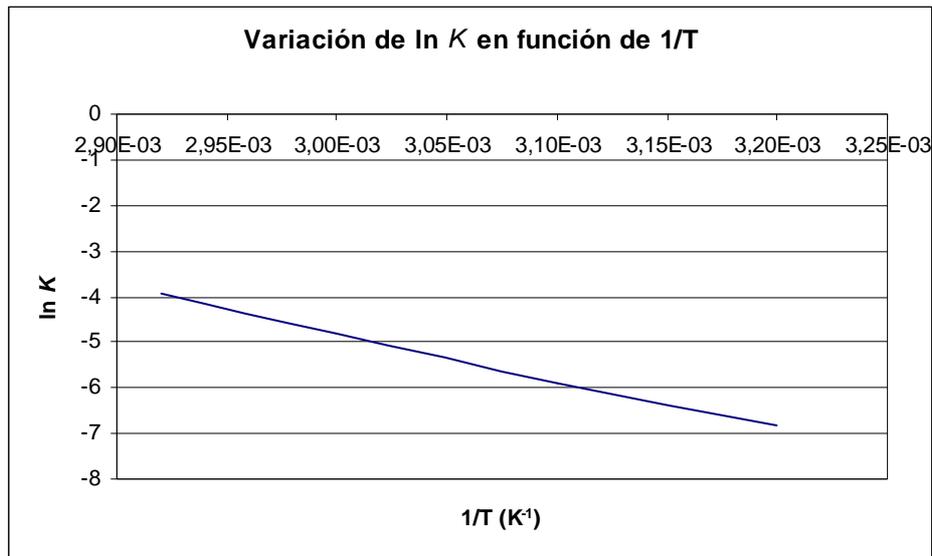
La principal aplicación de la ecuación de Arrhenius en farmacia es la predicción de las velocidades de reacción, a las temperaturas de conservación propuestas, a partir de los datos obtenidos de temperaturas elevadas, para ahorrar tiempo en los estudios de desarrollo de las fórmulas farmacéuticas. Sin embargo, la extrapolación de los resultados conlleva ciertos riesgos, aunque sea sólo desde el punto de vista estadístico si se asume que la gráfica mantiene la linealidad en todo el intervalo extrapolado.<sup>1</sup>

A continuación se muestra un ejemplo de la aplicación de la ecuación de Arrhenius:

Se tienen los siguientes datos con los que se calculará la constante de velocidad a 25°C

Temperatura (°C)	$\kappa$ (1/día)	T (K)	1/T	$\ln \kappa$
70	0.0196	343	$2.92 \times 10^{-3}$	-3.93
60	0.0082	333	$3 \times 10^{-3}$	-4.80
50	0.0028	323	$3.10 \times 10^{-3}$	-5.88
40	0.0011	313	$3.20 \times 10^{-3}$	-6.81
25		298	$3.36 \times 10^{-3}$	

La gráfica de  $\ln \kappa$  en función de  $1/T$  es una línea recta.



En la gráfica  $\ln \kappa$  a  $1/T = 3.36 \times 10^{-3}$  (que corresponde a  $25^{\circ}\text{C}$ ) es  $-8.5$ , lo que nos da  $\kappa_{25} = 2.03 \times 10^{-4}/\text{día}$ . Al hacer el análisis de regresión nos indica que la ecuación para la mejor recta es:

$\ln \kappa = 26.4 - 1.04 1/T$ ; el coeficiente de correlación es  $r = 0.999$ , por lo tanto,  $\kappa_{25} = 1.98 \times 10^{-4}/\text{día}$ .

Se supone que la descomposición sigue una cinética de primer orden, cumple con la ecuación 1.4 :

$$\ln c = \ln c_0 - \kappa t$$

Para una periodo de validez,  $t_{10\%}$ ,  $c = 0.9c_0$ ; por lo tanto:  $t_{10\%} = \ln(c_0 / 0.9c_0) / \kappa = \ln 1.11 / 1.98 \times 10^{-4}$ .

Por tanto  $t_{10\%} = 527$  días.

A veces se emplea un método que consiste en aumentar de forma continuada la temperatura de conservación. Para la valoración se usan los datos obtenidos a temperaturas bajas, lo que reduce los errores en la extrapolación. La ecuación de Arrhenius incluye sólo una constante de velocidad y, por consiguiente, se aplica a un mecanismo de descomposición sencillo (en un solo paso). No se puede utilizar para reacciones complejas, ni para procesos heterogéneos que incluyen separaciones entre fases. En estos casos existen otros factores como la velocidad de difusión y la difusión desde el seno de una matriz, que influyen considerablemente en la descomposición.

## **Discusión y Conclusiones**

Los estudios de estabilidad pueden realizarse con distintos propósitos, como la obtención de un registro, la estimación del periodo de caducidad, etc. Sin embargo, sea cual sea el propósito del estudio de estabilidad, éste tiene como finalidad aportar datos que respalden la calidad de un fármaco o un medicamento.

En farmacia al hablar de un estudio de estabilidad se puede abarcar demasiada información, quizá mas de la que al químico le pudiera ser de utilidad cuando por alguna razón éste no tiene bien claro el propósito o un objetivo específico para llevar a cabo el estudio. La clasificación de los estudios de estabilidad facilita el tener una visión global de todos los requerimientos con los que se debe cumplir para una correcta y adecuada implementación de los mismos.

## Referencias bibliográficas

1. - Aulton Michael E., Farmacia la Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas, Elsevier, España, 2004, pag. 101-113.
2. - Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y de Medicamentos (modifica a la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos, publicada el 3 de agosto de 1996).
3. - Gennaro, Alfonso; traducción de Sebastián Belluci (et al.). "Remington, Farmacia", 19ª edición, tomo 1, Editorial Medica Panamericana, Argentina, 1998, pag. 933-935, 938-945.
4. - Guidance for Industry "Stability Testing of New Drug Substances and Products" Q1A (R2), International Conference on Harmonization (ICH), 2003.
5. - Notas del Diplomado de Administración Farmacéutica, UNAM, 2008.
6. – USP 31, NF 26, Farmacopea de los Estados Unidos de América, Formulario Nacional, The United States Pharmacopeical Convention, U.S.A., 2006, pag. 721-722, 681-682.