

# Actualización de Normas de Estabilidad de Productos Farmacéuticos

ARACELIS ORTEGA \*

## Resumen

Se presenta la actualización de las Normas de Estabilidad de Productos Farmacéuticos en Venezuela. Para ello, se definen los criterios de estabilidad, los distintos periodos de validez y los factores que lo afectan, así como las categorías de los distintos tipos de estudios de estabilidad. Finalmente se indican los requisitos del Protocolo de Estabilidad.

**Palabras clave:** Estabilidad, validez, estudios.

## Summary

It is presented the actualization of the Norms of Pharmaceutical Product Stability in Venezuela. To do so, it is defined the stability criteria, the different validity periods and the factors affecting them, as well as the different category of stability studies. Finally, there are indicated the Stability Protocol requirements.

**Key words:** Stability, validity, studies.

## Recuento histórico

A fines de la década de los años 80 cada país tenía sus propias normas sobre estabilidad, había poco entendimiento sobre los criterios de evaluación y fijación de periodos de validez a los productos farmacéuticos; no estaban bien definidos los términos y conceptos; no había claridad en lo que se debía entender por condiciones de temperatura ambiente en las diferentes regiones del planeta. Se puede decir que era casi imposible entenderse entre autoridades de diferentes países en esta materia, dado que las exigencias de unos no concordaban con las exigencias de los otros. Algunos autores habían hecho intentos de crear criterios prácticos y científicos para el diseño de estudios de estabilidad que reflejaran las realidades sobre la estabilidad y vida útil de los productos. Así encontramos que Hynes (1971), propuso el cálculo de una temperatura cinética media que simulara las variantes naturales de una curva real

de tiempo-temperatura y sirviera como isoterma de almacenamiento para los estudios de estabilidad a largo plazo; Fuscher y Schumaker (1972) propusieron la clasificación del mundo en 4 zonas climáticas y Grimm (1986) publicó un trabajo extraordinario con los resultados de una investigación global sobre las condiciones climáticas reales de estas zonas. Grimm (1986) calcula las temperaturas cinéticas medias y las presiones barométricas (humedad relativa) para cada zona climática. En 1989, los países desarrollados ven la necesidad de armonizar criterios para la presentación de los recaudos para registro de los productos farmacéuticos. Se crea, entonces, la (International Committee of Harmonization) ICH con la concurrencia de los países de la Unión Europea, Estados Unidos de América y Japón (asiste Canadá como miembro observador). La ICH propicia la constitución de comisiones de especialistas en las distintas áreas. En 1993, la ICH publica la Guía Tripartita *Stability Testing for New Drugs and Products*. Este hecho es el comienzo de una especie de armonización mundial; la mayoría de los países elaboraron sus nuevas guías

\* Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela

de exigencia, o se adscribieron a los criterios definidos y postulados en la Guía Tripartita de la ICH. A partir de 1995, la ICH crea un sistema de codificación para los documentos y continúa publicando documentos complementarios en materia de estabilidad en los años subsiguientes.

Las guías que han publicado la ICH en materia de estabilidad hasta el presente, se mencionan por orden cronológico a continuación:

- 1993: Guía Tripartita: *Ensayos de Estabilidad para nuevas drogas y nuevos productos* (Documento Q1A).
- 1995. Documento Q1B. *Fotoestabilidad*.
- 1996: Documento Q1C. *Evaluación de estabilidad de nuevas formas farmacéuticas*.
- 2002: Documento Q1D: *Diseños en extremos y en matrices (abreviaciones)*.
- 2003: Documento Q1E. *Evaluación de la data de estabilidad*.
- 2003: Documento Q1F: *Paquete de estabilidad para registro en las zonas climáticas III y IV*.
- 2003: Documento Q1A. R2: *Segunda revisión de la Guía para estabilidad de nuevas drogas y nuevos productos*.

## Normas venezolanas

Los recaudos de estabilidad exigidos por las autoridades sanitarias venezolanas para la solicitud de asignación del período de validez y para cambios posregistro, se encuentran descritos en la Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Capítulo IX, pp. 91-101, Ed. 1995, Revisión 1998. Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel.

Posteriormente, la Junta Revisora publicó una circular especial para añadir a estas normas la aceptación de los recaudos de estabilidad efectuados de acuerdo con el Documento Q1F de la ICH.

## Definiciones y criterios

Las normas actuales de Estabilidad en el ámbito mundial, se fundamentan en los criterios que se exponen a continuación:

### DEFINICIÓN DE ESTABILIDAD

Estabilidad es la capacidad que tiene una sustancia o un producto para conservar dentro de ciertos parámetros especificados y por un tiempo determinado, su identidad, potencia, calidad y pureza.

### COMPONENTES DE LA ESTABILIDAD DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO

De acuerdo con la farmacopea de los EE.UU. de América (USP), la estabilidad integral de un producto farmacéutico se define como la capacidad que éste tiene para retener, dentro de ciertos límites especificados, y durante un tiempo de almacenamiento (período de vida útil), las mismas propiedades y características que posee en el momento de la fabricación, siempre que se haya almacenado de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta.

Formalmente la USP reconoce cinco (5) componentes a la estabilidad integral de un producto, según se expresan a continuación, junto con los criterios de aceptación:

**Estabilidad química:** El principio activo retiene su integridad química y su potencia dentro de los límites establecidos (al final de la vida útil, el producto conserva como mínimo el 90% de la cantidad rotulada de principio activo).

**Estabilidad física:** Las propiedades físicas originales (apariencia, palatabilidad, uniformidad, pH, disolución y redispersabilidad) se conservan inalteradas hasta el fin de la vida útil.

**Estabilidad microbiológica:** La esterilidad o resistencia al crecimiento microbiano se mantiene de acuerdo con los requerimientos exigidos, según el tipo de producto. Los agentes antimicrobianos presentes conservan su efectividad dentro de los límites especificados.

**Estabilidad toxicológica:** No hay aumento significativo en la toxicidad durante el tiempo de almacenamiento. Los productos de descomposición del principio activo –potencialmente tóxicos– se mantienen dentro de los límites especificados.

**Estabilidad terapéutica:** La efectividad clínica se conserva inalterada hasta el fin de la vida útil. Esta cualidad se sustenta en la estabilidad de las propiedades físicas, químicas y microbiológicas del producto.

## Período de validez

Es el tiempo asignado por la autoridad sanitaria, durante el cual se garantiza que el producto dentro de su envase comercial y almacenado según las instrucciones del rótulo, conserva dentro de los límites establecidos sus especificaciones químicas, físicas y microbiológicas.

## Distintos períodos de validez

La autoridad sanitaria asigna el período de validez a un producto sometido a registro, de acuerdo con la calidad y extensión de los recaudos presentados para la sustentación del período de validez propuesto. Así puede asignar un período de validez tentativo, comprobado o definitivo.

**Período de validez tentativo** es un período provisional, sujeto a comprobación, cuya duración es de máximo dos años. Se basa en datos de estabilidad acelerada y natural obtenidos por un estudio a corto plazo; y está condicionado a la comprobación posterior, con datos obtenidos en estudios a largo plazo, realizados en las condiciones naturales de almacenamiento especificadas para la zona climática correspondiente.

**Período de validez comprobado** es un tiempo basado en estudios de estabilidad natural a largo plazo, realizados hasta por el lapso solicitado. El Período de Validez comprobado puede ser extendido si se presentan datos de estabilidad natural que avalen dicha extensión.

**Período de validez definitivo** es aquel que se fija fundamentado en datos de estudios de estabilidad natural a largo plazo, que demuestran la estabilidad hasta el tiempo solicitado y que no puede ser extendido. El lapso máximo aceptado para este período de validez es de cinco años.

### Dependencia del período de validez

El período de validez de un producto, otorgado por la autoridad sanitaria con base en estudios de estabilidad bien diseñados, está directamente relacionado con la **composición cuali-cuantitativa** (formulación) del producto, el **sistema envase-cierre** (envase primario) y **las condiciones de almacenamiento especificadas**. Cualquier cambio posregistro en cualquiera de estas tres condiciones puede alterar el período de validez, por lo que éste requiere recomprobación. Otra condición posregistro que requiere comprobación del período de validez es el cambio de fabricante o lugar de la manufactura.

### Zonas climáticas

La clasificación del mundo en cuatro (4) zonas climáticas propuesta por Fuscher y Schumaker (1972), con las condiciones de temperatura y humedad investigadas y establecidas por Grimm (1986), es la siguiente:

**ZONA I:** CLIMA TEMPLADO Y FRÍO ( $21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $45\% \pm 5\%$  H.R.)

**ZONA II:** CLIMA SUBTROPICAL, MEDITERRÁNEO ( $25^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $60\% \pm 5\%$  H.R.)

**ZONA III:** CLIMA CÁLIDO Y SECO, DESIERTOS ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $35\% \pm 5\%$  H.R.)

**ZONA IV:** CLIMA CÁLIDO Y HÚMEDO, TROPICAL ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $70\% \pm 5\%$  H.R.)

Recientemente, algunos países asiáticos y Brasil han considerado que en sus países hay regiones cálidas ex-

tremadamente húmedas, por lo que han manifestado ante la OMS que desean incluir un margen de humedad más amplio que los postulados por la ICH, para la evaluación de la estabilidad de los productos medicinales que se han de comercializar en su región. Como consecuencia han propuesto, y algunos ya lo han adoptado en sus propias guías de estabilidad, una nueva condición para los estudios a largo plazo definida en:  $30^{\circ}\text{C}/75\%$  HR (Anvisa: Normas de Estabilidad de Brasil, junio 2005).

### Requerimientos mínimos para la solicitud de período de validez en Venezuela, Ecuador, Colombia, Perú, República Dominicana y países de Centroamérica

Para solicitar un período de validez tentativo de 2 años, presentar en conjunto:

- Estudio de estabilidad natural para zona tropical (zona IV) efectuado a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  con  $70\% \pm 5\%$  de humedad relativa. Datos mínimos de seis meses para Venezuela, con evaluaciones a los tiempos cero, tres y seis meses.
- Estudio de Estabilidad Acelerada a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  con  $75\% \pm 5\%$  de humedad relativa. Datos mínimos de 6 meses con evaluaciones a los tiempos cero, tres y seis meses.

Cuando se dispone de estudio de estabilidad para zona tropical, con datos suficientes, que cubran un mínimo de 24 meses, no se requiere presentación de estudio acelerado sino sólo para las formas sólidas.

Para solicitar un período de validez de más de dos años, o para extender el período aprobado, se deben presentar estudios de estabilidad para la zona tropical que cubran hasta el tiempo del período solicitado. Ej.: 36, 48 ó 60 meses. Las evaluaciones en los estudios a largo plazo deben ser efectuadas cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y cada año sucesivo.

### Categorías de Estudios de Estabilidad

Según el documento Q1A.R2 de la ICH, «El propósito de los estudios de estabilidad es mostrar evidencias sobre cómo la calidad de una droga (sustancia pura) o de un producto, varía con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales, tales como temperatura, humedad y luz y que permiten recomendar condiciones de almacenamiento, períodos de re-análisis y establecer tiempos de vida útil».

Se reconocen tres categorías de estudios de estabilidad:

## Estudios de estabilidad de estrés

Consiste en exposiciones por un corto tiempo a condiciones muy exageradas de luz (fotoestabilidad), temperatura (50°C, 60°C, 80°C), o humedad superior a 75%. Se aplican básicamente a la evaluación de las sustancias puras (principios activos), con el objeto de evaluar la estabilidad intrínseca de una molécula, permitiendo establecer los mecanismos y rutas de descomposición, identificar posibles productos de descomposición y validar el poder de un método analítico para discriminar entre la sustancia intacta y sus productos de descomposición. Rara vez se aplica el estudio de estrés a productos; cuando se hace, tiene finalidades específicas de averiguación sobre ciertas particularidades como por ejemplo el funcionamiento de una válvula dosificadora.

## Estudio de estabilidad formal

Este término se refiere al conjunto de evaluaciones que se hacen para sustentar la fijación, extensión y comprobación del período de validez. El estudio formal de la estabilidad comprende evaluaciones a corto plazo en condiciones aceleradas y a largo plazo en ambiente de almacenamiento natural.

### 1. Estudio de estabilidad acelerado (corto plazo):

consiste en la exposición a condiciones de temperatura y humedad moderadamente elevadas, con el objeto de acelerar la rata o velocidad de la descomposición química, o de cambios físicos, como parte de los estudios formales de la estabilidad de una sustancia o de un producto. Los datos recabados mediante el estudio de estabilidad acelerado, adicionados a los estudios efectuados en condiciones normales de almacenamiento, pueden ser usados para estimar el período de validez o los efectos de exposiciones por corto tiempo a condiciones fuera de las indicadas en las etiquetas, que pudieran ocurrir durante el transporte. Los resultados de los estudios de estabilidad acelerados no son siempre predictivos de los cambios físicos que puedan ocurrir a la preparación en condiciones normales de almacenamiento. Las condiciones para la exposición en el estudio acelerado son, de acuerdo con lo establecido por la ICH, temperatura de 40°C ± 2°C y humedad relativa de 75% ± 5%.

**2. Estudio de estabilidad natural (largo plazo, tiempo real):** evaluación de la estabilidad química, física y microbiológica del producto envasado y almacenado en condiciones de temperatura y humedad normales o naturales del mercado (zona climática correspondiente), que cubren el tiempo esperado como vida útil del producto o el tiempo requerido para el reanálisis de una sustancia pura. Los estudios a largo plazo per-

miten la fijación del **período de reanálisis** para los principios activos en materias primas y el **período de validez comprobado o definitivo** para los productos.

**Período de reanálisis** es el tiempo durante el cual se estima que una sustancia (materia prima), que ha sido adecuadamente almacenada, permanece dentro de las especificaciones y en consecuencia es aceptable para su uso en la manufactura de productos. Se define como fecha de re-análisis, a aquella fecha anotada en el rótulo, en la cual se debe hacer un muestreo del material para re-examinar y evaluar si sigue siendo adecuado para el uso.

### 3. Productos almacenados bajo refrigeración

Se requieren estudios de estabilidad a largo plazo, realizados en las condiciones de almacenamiento recomendadas para el producto. Para productos de almacenamiento bajo refrigeración entre 2°C y 8°C, el estudio de estabilidad a largo plazo debe realizarse a 5°C ± 3°C (según lo recomienda el documento Q1A.R2 de la ICH) hasta por el tiempo asignado para el período de validez. Los estudios de estabilidad acelerados para este tipo de productos deben realizarse a una temperatura de al menos 15°C por encima de la temperatura promedio recomendada para el almacenamiento (Ej.: 25°C ± 2°C).

## Requisitos del Protocolo de Estabilidad

- Evaluación de tres lotes: declarar para cada lote la fecha de elaboración del lote y el tamaño del lote evaluado.
- Declaración de las especificaciones físicas, químicas y microbiológicas del producto (rangos de aceptación).
- Descripción o declaración de la referencia de los métodos analíticos usados para la medición de cada parámetro a evaluar, principalmente para la concentración del principio activo y la disolución.
- Descripción del envase primario y la tapa de las muestras evaluadas.
- Las formas sólidas deben obligatoriamente presentar evaluación de estabilidad de la disolución.

## Contenido del Reporte de Estabilidad

Nombre del producto, número de lote, tamaño del lote, descripción del envase primario, especificaciones de los parámetros evaluados, métodos analíticos y las tablas de resultados con la fecha de los análisis y los valores o resultados obtenidos para los parámetros físicos, químicos y microbiológicos evaluados. Presentar en hoja aparte un resumen o discusión de los resultados, el período de validez solicitado y las condiciones de

almacenamiento recomendadas para el producto. Esta hoja resumen debe estar firmada en original por el responsable del estudio.

### Fecha de expiración

Es la fecha impresa en etiquetas y estuches de cada lote del producto, hasta la cual el lote puede ser consumido con seguridad. Esta fecha es calculada a partir de la fecha de elaboración y fijada de acuerdo con el período de validez asignado por la autoridad sanitaria. Se estima que a la fecha de expiración, todo producto debe retener intacta no menos del 90% de la cantidad rotulada de principio activo, las propiedades físicas se mantienen dentro de las especificaciones mínimas establecidas, la calidad microbiológica del producto se conserva inalterada, los agentes preservativos mantienen su capacidad antimicrobiana dentro de los límites mínimos y los productos de degradación se encuentran presentes en cantidad no mayor de los límites superiores establecidos como aceptables. Usualmente, para indicar la fecha de expiración, se imprime en etiquetas y estuches el mes y el año. Se entiende que el producto puede

ser consumido hasta el último día del mes impreso en los rótulos como fecha de expiración. Después de vencida la fecha de expiración el producto no debe ser consumido, por razones de seguridad.

### Referencias bibliográficas

- HYNES JD. (1971). *J Pharm Sc.* 60:927-929.
- GRIMM W. (1895-1986). *Drugs Made Germany 28: 196-2020.* (Part I). *Drugs Made Germany 29:39-47* (Part II) .
- GRIMM W. (1998). *Drug Development & Industrial Pharmacy* 24: 313-325.
- Documento Q1A R2. (2003). ICH. Guidelines.
- Documento Q1F (2003). ICH. Guidelines.
- Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos* Cap IX, Ed. 1995. Revisión 1998. Instituto Nacional de Higiene «Rafael Rangel».
- Norma de Estabilidad Centroamérica.* Armonizada. 2005.
- Norma de Estabilidad de Brasil.* Anvisa. Junio 2005.
- USP 29 (2006). General Information: (1150) *Pharmaceuticals Stability.*
- USP 29 (2006). General Information: (1191) *Stability Considerations in Dispensing Practices*, p. 3029. [www.ich.org](http://www.ich.org) . Guidelines. Octubre 2006.

Recibido: 25 de noviembre de 2006  
Aceptado: 15 de febrero de 2007