

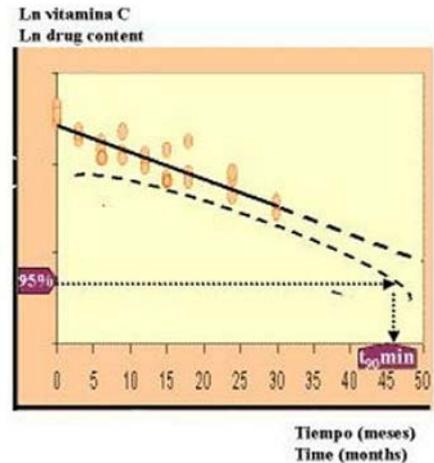
ESTABILIDAD Y ESTABILIZACIÓN DE SUSTANCIAS ACTIVAS, MEDICAMENTOS Y COSMÉTICOS, DE USO HUMANO Y VETERINARIO

Descripción

Un grupo de investigación del Instituto Universitario de Farmacia Industrial de la Universidad Complutense de Madrid ofrece la metodología y los equipos necesarios para determinar las causas de inestabilidad de sustancias activas, medicamentos y cosméticos, proponer recursos de estabilización, estimar periodos de validez y hacer estudios de estabilidad **conforme a la normativa exigida** para el registro de dichos productos.

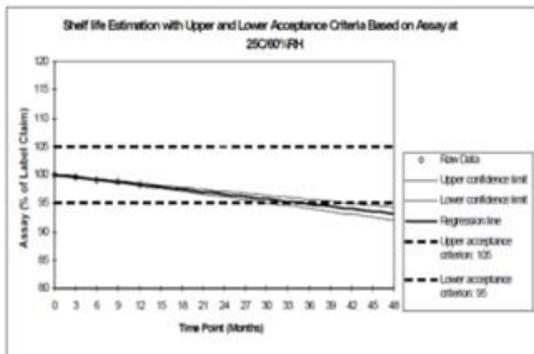
Tanto las sustancias activas como los medicamentos o los cosméticos sufren alteraciones con el tiempo que pueden afectar tanto a su composición como a sus características físicas o su funcionalidad. Estas alteraciones suelen estar potenciadas por diferentes factores medioambientales como la humedad, el oxígeno y otros gases atmosféricos, las radiaciones, las vibraciones, la presión... Además, en el desarrollo de medicamentos y cosméticos han de detectarse y evitarse problemas de incompatibilidad entre los distintos componentes de la formulación.

Todos estos aspectos son objeto de los estudios de estabilidad que pueden tener como objetivo identificar las causas de alteración de un producto; cuantificar la degradación que sufre un producto bajo determinadas circunstancias; caracterizar la cinética de degradación de un producto con la posibilidad de hacer extrapolaciones en el tiempo; o comparar la estabilidad de diferentes formulaciones. Además, la oferta incluye la investigación y aplicación de diferentes recursos para la **estabilización de un producto** y la evaluación de la eficacia de estos recursos para mejorar la estabilidad.



Estimación del periodo de validez de inyecciones de cianocobalamina: t_{90} mínimo según normativa ICH.

Cómo funciona



Estimación del periodo de validez con los límites de aceptación.

Durante el desarrollo de un nuevo medicamento o cosmético resulta fundamental identificar posibles causas de inestabilidad, que pueden dar lugar a alteraciones físicas, alteraciones químicas o alteraciones microbiológicas en el producto final. A nivel de formulación se pueden aplicar diferentes recursos de estabilización con el fin de evitar o reducir estas alteraciones. La extensa experiencia del equipo de investigación en desarrollo farmacéutico, le permite abordar con éxito la mayoría de los problemas de estabilización que surgen en formulaciones sólidas, semisólidas y líquidas.

Por otro lado, la capacitación y experiencia del equipo investigador hacen posible llevar a cabo una adaptación continua a la reglamentación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), de la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU y a la dictada por las autoridades reguladoras de cualquier país del mundo, sobre estudios de estabilidad y **estimación del periodo de validez para el registro de medicamentos y cosméticos**. En este sentido, cabe destacar

que en los últimos años, se han llegado a acuerdos internacionales en cuanto a requisitos y procedimientos de los estudios de estabilidad exigidos por las Autoridades Reguladoras para la comercialización de medicamentos en los diferentes países. Acuerdos, en parte, consecuencia de la gran proliferación, debido a absorciones y fusiones, de grandes compañías farmacéuticas.

Así se creó el Comité Internacional de Armonización (ICH), que ha elaborado distintas directrices relacionadas con los requisitos mínimos de los estudios de estabilidad de medicamentos de uso humano y veterinario exigidos para su registro y comercialización por las autoridades de la Unión Europea, Estados Unidos y Japón (zonas climáticas I y II). En la práctica estos documentos también han sido adoptados por las Autoridades Reguladoras de terceros países, de las zonas climática III y IVa principalmente.

La metodología consiste en realizar distintos estudios de estabilidad:

1.- Estudios de estabilidad forzados: Dependiendo del principio activo, se determina el efecto de la temperatura, y si procede, de la humedad, sobre su estabilidad. También se puede estudiar la posibilidad de reacciones hidrolíticas

en un amplio intervalo de valores de pH con la sustancia activa en disolución o suspensión; y las posibilidades de oxidación de la molécula y el efecto protector de diferentes agentes antioxidantes.

También se realizan estudios de fotoestabilidad, obligatorios para solicitar la autorización de comercialización de un nuevo medicamento, evaluándose el efecto de la radiación del visible y del UVA.

Estos estudios permiten identificar las causas de degradación y los productos de degradación que se originan, y son datos de apoyo para definir las condiciones de conservación y el periodo de validez de un medicamento o de un cosmético.

2.- Estudios de estabilidad oficiales: Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios deben ser tales que abarquen la distribución, la conservación y el uso subsiguiente del producto. Todas estas condiciones se definen en la normativa ICH. Se contemplan dos situaciones:

A) Preparados que se van a conservar en condiciones controladas.

B) Preparados conservados en condiciones medioambientales.

2.1.- Estudio de estabilidad a largo plazo: Su objetivo principal es determinar el período de validez. Por ello, las muestras se almacenan en condiciones que representen las condiciones previstas de conservación del producto una vez comercializado. La duración del estudio de estabilidad cubre la "duración mínima" estipulada por la normativa ICH. Sin embargo, cuando los resultados del estudio a largo plazo incluidos en la documentación no cubran el período de validez propuesto se continúan los estudios de estabilidad tras la aprobación abarcándose la "duración total del estudio".

2.2.- Estudios de estabilidad acelerado e intermedio. En los que las muestras se almacenan en condiciones que simulan las que se podrían dar durante la distribución del producto. Su objetivo principal es orientar sobre las precauciones a tener durante la conservación del producto y apoyar extrapolaciones sobre el periodo de validez.

2.3.- Estudio de estabilidad en-uso: Para aquellos medicamentos o cosméticos que se han de diluir o reconstituir antes de su utilización, o que se presentan en un envase multidosis que, una vez abierto es más sensible a sufrir alteraciones. Su objetivo es aportar la información que debe figurar en el etiquetado sobre las condiciones de almacenamiento y periodo de validez del preparado una vez reconstituido o abierto. Por supuesto, la estabilidad se evalúa en las condiciones de uso recomendadas y durante el periodo de validez de uso propuesto.

3.- Estudios de estabilidad abreviados: Para sustancias activas ya existentes y medicamentos derivados, y para variaciones de medicamentos ya autorizados, de acuerdo a guías específicas elaboradas por el ICG y de otras complementarias elaboradas por la EMEA o por la FDA.

Ventajas

La tecnología permite una **reducción de costes y de tiempo** (equipamiento y personal). Solamente aportando las muestras, se puede obtener un informe detallado del estudio, realizado de acuerdo a la normativa correspondiente, apto para su incorporación al dossier de registro de un nuevo medicamento o cosmético; o bien un análisis de causas de inestabilidad y propuesta de recursos para la estabilización, a nivel de desarrollo del medicamento o cosmético.

¿Dónde se ha desarrollado?

El equipo investigador responsable de esta tecnología desarrolla su trabajo en el **Instituto Universitario de Farmacia Industrial**, ubicado en la **Facultad de Farmacia**. El grupo posee una amplia experiencia investigadora en este campo, ha publicado un libro y numerosos artículos en revistas internacionales y son invitados a impartir cursos y conferencias a nivel internacional sobre este tema. El Instituto dispone de **equipamiento suficiente** para realizar los estudios de estabilidad (cámaras de estabilidad y de fotoestabilidad), así como para el **análisis de las propiedades** físicas de distintas formas farmacéuticas (sólidas, semisólidas y líquidas) y de las propiedades químicas (HPLC, DSC, espectrofotómetro).

Y además

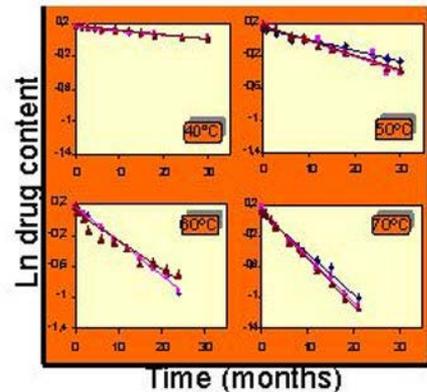
El grupo busca **socios públicos o privados de la industria farmacéutica, veterinaria o cosmética**, de cualquier tamaño, nacional o internacional, que necesiten conocer la estabilidad de sus productos y posibles recursos para su estabilización, o bien necesiten establecer el periodo de validez de un producto con el fin de solicitar la autorización de comercialización. La técnica encaja en departamentos de investigación y desarrollo farmacéutico de las industrias anteriormente citadas.

Investigadora responsable

Ana Isabel Torres Suárez: galaaaa@farm.ucm.es

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Facultad de Farmacia



Estudio de estabilidad forzado.

Influencia de la temperatura en la estabilidad química de un producto.