

## Anexo 5

### **Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes**

#### **Aspectos generales**

La estabilidad de los productos farmacéuticos acabados depende, por una parte de factores ambientales, tales como la temperatura, la humedad y la luz ambiente, y, por otra parte, de factores relacionados con el producto, por ejemplo, las propiedades químicas y físicas de la sustancia activa y de los excipientes farmacéuticos, la forma farmacéutica y su composición, el proceso de fabricación, la naturaleza del sistema de cierre del envase y las propiedades de los materiales de envase.

En lo que respecta a las sustancias medicamentosas establecidas que se presentan en formas farmacéuticas corrientes, generalmente hay datos publicados sobre el proceso de descomposición y la degradabilidad de la sustancia activa (1), y también sobre los métodos analíticos adecuados. Por consiguiente, los estudios de estabilidad pueden limitarse a las formas farmacéuticas.

Como la estabilidad real de la forma farmacéutica dependerá en gran medida de la formulación y del sistema de cierre del envase seleccionado por el fabricante, en la etapa de desarrollo tecnológico del producto se debe conceder alta prioridad a los aspectos de la estabilidad, por ejemplo, la selección de los excipientes, la determinación de su nivel y el desarrollo del proceso. También deberá investigarse la posible interacción del producto medicamentoso con el material del envase con el que será distribuido, transportado y almacenado a lo largo del tiempo de conservación.

El tiempo de conservación se establecerá prestando la debida atención a la zona o zonas climáticas (véase la sección 2) en que habrá de comercializarse el producto. El tiempo de conservación de ciertas preparaciones sólo puede garantizarse si se observan instrucciones de almacenamiento específicas.

Las condiciones de almacenamiento recomendadas por los fabricantes sobre la base de los estudios de estabilidad deben garantizar el mantenimiento de la calidad, la inocuidad y la eficacia a lo largo del tiempo de conservación del producto. Es preciso tener muy en cuenta el efecto que pueden ejercer en los productos las condiciones climáticas sumamente adversa que existen en ciertos países a los que, pueden ser exportados (véase la sección 6).

Es importante que la fecha de caducidad y, cuando sea necesario, las condiciones de almacenamiento se indiquen en la etiqueta, a fin de velar por la seguridad de los pacientes y por la gestión racional de los suministros de medicamentos.

## **Definiciones**

Las definiciones que se dan a continuación rigen para los términos que se utilizan en estas directrices, aunque pueden tener un significado diferente en otros contextos.

datos en apoyo de la estabilidad

Datos suplementarios, como los datos de estabilidad correspondientes a lotes en pequeña escala, formulaciones afines y productos que se presentan en recipientes distintos de los que se proponen para la comercialización, así como las bases científicas en que se apoyan los procedimientos analíticos, el periodo propuesto para la repetición de las pruebas o el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento.

estabilidad

Capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas dentro de límites especificados, a lo largo de su tiempo de conservación.

estudios de estabilidad en tiempo real (a largo plazo)

Experimentos relacionados con las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de un medicamento, durante y más allá del tiempo de conservación y el periodo de almacenamiento previstos, y que se hacen en muestras mantenidas en condiciones de almacenamiento semejantes a las que habrá en el mercado al que van destinadas. Los resultados se utilizan para determinar el tiempo de conservación, confirmar el tiempo de conservación previsto y recomendar las condiciones de almacenamiento.

fecha de caducidad

Fecha que se inscribe en el recipiente individual de un producto medicamentoso (generalmente en la etiqueta) y que precisa el momento hasta el que es de esperar que el producto se ajuste a sus especificaciones, siempre y cuando se haya almacenado correctamente. Se establece para cada lote agregando el tiempo de conservación a la fecha de fabricación.

lote

Cantidad definida del producto obtenido en un proceso único o en una serie de procesos y que, por consiguiente, cabe esperar que sea homogéneo. En la fabricación continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por la homogeneidad prevista.

periodo de utilización

Tiempo durante el cual puede usarse una preparación reconstituida o la forma farmacéutica acabada que viene en un recipiente abierto de dosis múltiples.

pruebas aceleradas de estabilidad

Estudios ideados para aumentar la tasa de degradación química y de alteración física de un medicamento sometiénolo a condiciones de almacenamiento excesivas como parte del programa estructurado de pruebas de estabilidad. Los datos así obtenidos, además de los provenientes de estudios de estabilidad en tiempo real, se pueden usar para evaluar los efectos químicos a largo plazo en condiciones no aceleradas y para determinar los efectos de las desviaciones a corto plazo de las condiciones de almacenamiento señaladas en la etiqueta, como podría ocurrir por ejemplo durante el transporte. Los resultados de las pruebas aceleradas no siempre permiten predecir alteraciones físicas.

pruebas de estabilidad

Serie de pruebas concebidas para obtener información sobre la estabilidad de un producto farmacéutico, a fin de definir su tiempo de conservación y su periodo de utilización en determinadas condiciones de envase y almacenamiento.

temperatura cinética media

Cifra única de temperatura de prueba para un producto medicamentoso que corresponde a los efectos sobre las características cinéticas de la reacción química de una distribución determinada temperatura-tiempo. Se calcula una temperatura cinética media para cada una de las cuatro zonas climáticas del mundo, aplicando la fórmula elaborada por Haynes (2). Normalmente, tiene un valor más alto que la temperatura aritmética media.

tiempo de conservación

Periodo durante el cual cabe esperar que un producto medicamentoso, si se almacena correctamente, cumpla con la especificación<sup>1</sup> que se determina mediante estudios de estabilidad practicados en varios lotes del producto. El tiempo de conservación sirve para establecer la fecha de caducidad de cada lote.

zonas climáticas

Cuatro zonas en que se divide el mundo sobre la base de las condiciones climáticas que prevalecen en el año (véase la sección 2).

---

<sup>1</sup> Por «especificación del tiempo de conservación» se entiende los requisitos que deben cumplirse a lo largo del tiempo de conservación del producto medicamentoso {no debe confundirse con la «especificación de expedición o distribución»}.

## 1. Pruebas de estabilidad

En el cuadro 1 se resumen los objetivos, y aplicaciones principales de las pruebas de estabilidad.

### 1.1 En la fase de desarrollo del producto

Las pruebas aceleradas de estabilidad constituyen un medio de comparar diferentes formulaciones, materiales de envase o procesos de fabricación en experimentos de corta duración. Tan pronto como se establecen la formulación y el proceso de fabricación definitivos, el fabricante lleva a cabo una serie de pruebas aceleradas de estabilidad que permitirán predecir la estabilidad del producto medicamentoso y determinar su tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento. Al mismo tiempo tendrán que comenzar los estudios en tiempo real para fines de confirmación. Hay que adoptar medidas adecuadas para establecer el periodo de utilización de las preparaciones contenidas en recipientes de dosis múltiples, especialmente las que son "ara uso tópico.

Cuadro 1

#### Objetivos principales de las pruebas de estabilidad

Objetivo	Tipo de estudio	Aplicación
Seleccionar formulaciones adecuadas (respecto a la estabilidad) y sistemas de cierre del recipiente adecuados	Acelerado	Desarrollo del producto
Determinar el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento	Acelerado y en tiempo real	Desarrollo del producto y del expediente de registro
Comprobar el tiempo de conservación declarado	Tiempo real	Expediente de registro
Verificar que no se han producido cambios en la formulación o el proceso de fabricación que puedan perjudicar la estabilidad del producto	Acelerado y en tiempo real	Garantía de la calidad en general. incluido el control de la calidad

### 1.2 Para el expediente de registro.

El organismo de reglamentación farmacéutica exigirá que el fabricante presente información sobre la estabilidad del producto obtenida mediante pruebas

practicadas en la forma farmacéutica definitiva presentada en el recipiente y el envase definitivos. Los datos presentados provienen de estudios acelerados y en tiempo real. También se pueden presentar datos publicados o datos experimentales recientemente obtenidos en apoyo de las pruebas de estabilidad, por ejemplo, con relación a la estabilidad de los principios activos y de formulaciones afines.

Cuando se trate de un producto que debe diluirse o reconstituirse antes de administrarlo al paciente (por ej., un polvo inyectable Q un concentrado para suspensión oral), hay que presentar datos de estabilidad en condiciones de uso para respaldar el tiempo y las condiciones de almacenamiento que se recomiendan para esas formas farmacéuticas.

Si el organismo de reglamentación farmacéutica lo aprueba, a menudo se establece un tiempo de conservación provisional (de prueba), pero a condición de que el fabricante se comprometa, mediante una declaración firmada, a continuar y finalizar los estudios requeridos y a presentar los resultados al organismo encargado del registro.

### **1.3 En el periodo posterior al registro**

El fabricante está obligado a efectuar estudios de estabilidad continuos y en tiempo real para dar apoyo a la fecha de caducidad ya las condiciones de almacenamiento previstas con anterioridad. Los datos necesarios para confirmar un tiempo de conservación provisional tienen que presentarse al organismo encargado del registro farmacéutico. Otros resultados de los estudios continuos de estabilidad se verifican en el curso de las inspecciones de P AF. Para velar por la calidad y la inocuidad de los productos, con referencia especial a la degradación, las autoridades sanitarias nacionales deberían vigilar la estabilidad y la calidad de las preparaciones presentes en el mercado mediante un programa de seguimiento que comprenda visitas de inspección y pruebas.

Una vez que un producto ha sido registrado, se precisan estudios de estabilidad complementarios siempre que se hacen modificaciones importantes de la formulación, el proceso de fabricación, el envasado o el método de preparación. Los resultados de estos estudios habrán de comunicarse a las autoridades competentes de reglamentación farmacéutica.

## **2. Mercado destinatario**

Al organizar el programa de pruebas de estabilidad será preciso tener en cuenta el mercado destinatario y las condiciones climáticas reinantes en la zona en que se usarán los productos medicamentosos. Para los fines de las pruebas de estabilidad en todo el mundo se distinguen las cuatro zonas climáticas siguientes:

- Zona I: templada.

- Zona II: sub tropical, posiblemente con humedad elevada.
- Zona III: cálida/seca.
- Zona IV: cálida /húmeda.

(Véase Schumacher P. Aktuelle Fragen zur Haltbarkeit von Arzneimitteln [Cuestiones actuales sobre la estabilidad de los medicamentos]. Pharmazeutische Zeitung, 1974,119:321-324.)

En los cuadros 2 y 3 se resumen los valores medios de las condiciones climáticas, los datos calculados y las condiciones derivadas de almacenamiento.

Cuadro 2

**Condiciones climáticas medias: datos medidos al aire libre y en el local de almacenamiento**

Zona climática	Datos medidos al aire libre		Datos medidos en el local de almacenamiento	
	°C	HR %	°C	HR %
I	10.9	75	18.7	45
II	17.0	70	21.1	52
III	24.4	39	26.0	54
IV	26.5	77	28.4	70

HR = Humedad relativa

Cuadro 3

**Condiciones climáticas medias: datos calculados y condiciones de almacenamiento obtenidas por derivación**

Zona climática	Datos calculados			Condiciones de almacenamiento por derivación (para estudios en tiempo real)	
	°C <sup>2</sup>	°C TCM <sup>3</sup>	HR % <sup>4</sup>	°C	HR %
I	20.0	20.0	42	21	45
II	21.6	22.0	52	25	60
III	26.4	27.9	35	30	35
IV	26.7	27.4	76	30	70

1 Basado en: Grirrim W. Storage conditions for stability testing in the EC, Japan and USA; the most important market for drug products. Drug development and industrial pharmacy, 1993, 19:2795-2830.

2 Las temperaturas calculadas se deducen de las temperaturas medidas, pero todas las temperaturas medidas que están por debajo de 19°C se consideran iguales a esta cifra.

3 TCM = temperatura cinética media (véase p. 74).

4 HA = humedad relativa.

En vista de que son muy pocos los países incluidos en la zona climática el fabricante que pretenda comercializar productos en los climas templados haría bien en basar las pruebas de estabilidad en las condiciones que prevalecen en la zona climática II. Cuando el objetivo son países con ciertas regiones situadas en las zonas III o IV, y también cuando se pretende comercializar en todo el mundo, se recomienda que los programas de pruebas de estabilidad se basen en las condiciones correspondientes a la zona climática IV.

En un estudio de estabilidad, se investiga el efecto que las variaciones de temperatura, tiempo, humedad, intensidad de la luz y presión parcial de vapor ejercen sobre el producto. Por lo tanto, la temperatura efectiva o la temperatura cinética media reflejan la situación real mejor que la media de la temperatura medida directamente; un producto que se conserva durante un mes a 20 °C y un mes a 40 °C diferirá de otro que se conserva durante dos meses a 30 °C. Las condiciones de almacenamiento son a veces de tal índole que la temperatura es más elevada de lo que indicarían los datos meteorológicos medios de un país.

Para el caso de ciertas formas farmacéuticas, especialmente líquidas y semisólidas, el plan del estudio también tendrá que incluir temperaturas inferiores a cero, por ejemplo, de -10 a -20°C (congelador), ciclos de congelación-deshielo o temperaturas en el intervalo de 2 a 8°C (refrigerador). En el caso de ciertas preparaciones, puede ser importante observar los efectos causados por la exposición a la luz.

### **3. Planificación de los estudios de estabilidad**

Los estudios de estabilidad de un producto farmacéutico acabado se planificarán tomando en consideración las propiedades y características de estabilidad de la sustancia medicamentosa, así como las condiciones climáticas de la zona donde se ubica el mercado destinatario. Antes de empezar a practicar estudios de estabilidad de formas farmacéuticas, hay que buscar, compilar y analizar información sobre la estabilidad de la sustancia medicamentosa. Existe información publicada sobre la estabilidad de muchas sustancias medicamentosas bien establecidas.

#### **3.1 Muestras de prueba**

Para los fines del registro farmacéutico de los productos que contienen principios activos más o menos estables se toman muestras de prueba de dos lotes de producción diferentes; por el contrario, si los productos contienen principios activos que se degradan con facilidad o sustancias respecto a las cuales son escasos los datos de estabilidad, se toman muestras de tres lotes. Los lotes de los que se obtienen las muestras tienen que ser representativos del proceso de fabricación, ya se trate de la producción en la planta piloto de la producción a escala completa.

Siempre que sea posible, los lotes que se sometan a prueba deberán estar fabricados con lotes diferentes de principios activos.

En los estudios continuos, los lotes de la producción en curso se muestrearán de acuerdo con un calendario fijado con anterioridad. Se sugiere el siguiente calendario de muestreo:

- un lote en años alternos para las formulaciones que se consideren estables; si no son estables, un lote por año;
- un lote cada 3 a 5 años para las formulaciones con un perfil de estabilidad establecido, a menos que se haya hecho un cambio importante, por ejemplo, en la formulación o el método de fabricación.

En los registros de la prueba se incluirá información pormenorizada sobre los lotes, en especial envase del producto medicamentoso, el número de lote, la fecha de fabricación, el tamaño del lote, etc.

## **3.2 Condiciones de prueba**

### **3.2.1 Estudios acelerados**

En el cuadro 4 se presenta un ejemplo de las condiciones en que deben efectuarse las pruebas aceleradas de estabilidad de productos que contienen principios activos relativamente estables.

En el caso de los productos que contienen sustancias medicamentosas menos estables, y de aquellos con respecto a los cuales hay datos limitados de estabilidad, se recomienda aumentar a 6 meses la duración de los estudios acelerados para la zona climática II.

Se pueden aplicar otras condiciones de almacenamiento, en especial, almacenamiento durante 6 meses a una temperatura de por lo menos 15 °C por encima de la temperatura de almacenamiento real prevista junto con las condiciones apropiadas de humedad relativa). También puede recomendarse el almacenamiento a temperaturas más altas, por ejemplo, 3 meses a 45-50°C y 75% de humedad relativa (HR) para la zona IV.

Cuando en el curso de los estudios acelerados se producen alteraciones considerables (véase más adelante), se deben efectuar otras pruebas en condiciones intermedias, por ejemplo, 30 ± 2 °C y 60 ± 5% de HR. En este caso, la solicitud inicial de registro farmacéutico incluirá como mínimo datos de 6 meses provenientes de un estudio de un año.



Tabla 4

**Ejemplo de condiciones para las pruebas aceleradas de estabilidad de productos que contienen principios activos relativamente estables**

Temperatura de almacenamiento (°C)	Humedad relativa (%)	Duración de los estudios (meses)
Zona IV -Para zonas climáticas cálidas o el mercado mundial:		
40±2	75±5	6
Zona II-Para zonas climáticas templadas y sub tropicales:		
40±2	75±5	3

Se considera que ha ocurrido un cambio significativo:

- si el resultado de la valoración revela una disminución del 5% en comparación con el resultado inicial de la valoración de un lote;
- si cualquier producto de degradación especificado se halla presente en cantidades superiores al límite de la especificación;
- si el pH del producto se halla por fuera de los límites fijados;
- si ya no se cumplen los límites especificados para la disolución de 12 cápsulas o comprimidos;
- si ya no se cumplen las especificaciones en cuanto al aspecto y las propiedades físicas, por ejemplo, color, separación de fases, aglutinación y dureza.

El almacenamiento en condiciones de prueba de elevada humedad relativa resulta especialmente importante para las formas farmacéuticas sólidas contenidas en envases semipermeables. Las condiciones de almacenamiento de elevada humedad relativa no son necesarias para los productos contenidos en un recipiente primario que interpone una barrera al vapor de agua. De ordinario, los estudios acelerados son menos idóneos para las formulaciones semisólidas y heterogéneas, por ejemplo, las emulsiones.

**3.2.2 Estudios en tiempo real**

Las condiciones experimentales de almacenamiento serán tan parecidas a las condiciones reales de almacenamiento previstas en el sistema de distribución como sea factible (véase el cuadro 3). Para los fines del registro farmacéutico, en el momento de éste se debe contar con los resultados de estudios de por lo menos 6 meses de duración. No obstante, debe existir la posibilidad de presentar el expediente de registro antes del final de este periodo de 6 meses. Los estudios de tiempo real tendrán que continuar hasta el final del tiempo de conservación.

### **3.3 Frecuencia de las pruebas y evaluación de sus resultados**

En la fase de desarrollo y tratándose de estudios que pretenden respaldar una solicitud de registro, se considera que una frecuencia razonable de prueba de los productos que contienen principios activos relativamente estables es la siguiente:

- para los estudios acelerados: a los 0, 1, 2, 3 y, si corresponde, 6 meses;
- para los estudios en tiempo real: a los 0, 6 y 12 meses, ya partir de entonces una vez al año.

Con respecto a los estudios continuos, se pueden probar muestras a intervalos de 6 meses para confirmar el tiempo de conservación provisional, o cada 12 meses en el caso de productos bien establecidos. Las formulaciones muy estables se pueden someter a prueba al cabo de los primeros 12 meses, y después al finalizar el tiempo de conservación. Los productos que contienen sustancias medicamentosas menos estables y aquellos para los cuales se cuenta con datos de estabilidad se someterán a prueba cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses en el segundo año y de ahí en adelante una vez al año.

Se considera que los resultados de la prueba son positivos cuando no se observa degradación ni alteraciones significativas en las propiedades físicas, químicas y, si corresponde, biológicas y microbiológicas del producto, y éste sigue cumpliendo con sus propias especificaciones.

### **4. Métodos analíticos**

Se debe adoptar un método sistemático para presentar y evaluar la información sobre estabilidad, la cual incluirá, según sea necesario, las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas de la prueba.

Deberán determinarse todas las características del producto con probabilidades de resultar afectadas por el almacenamiento, por ejemplo, valor de valoración o actividad, contenido de productos de descomposición, propiedades físicoquímicas ( dureza, desintegración, material en partículas, etc.); habrá que efectuar pruebas de disolución de las formas farmacéuticas orales sólidas o semisólidas.

Deberán utilizarse métodos de prueba para demostrar la eficacia de los aditivos, tales como los agentes antimicrobianos, con miras a determinar si estos compuestos conservan su eficacia y no se modifican durante el tiempo de conservación previsto.

Se validarán o verificarán los métodos analíticos y se registrará tanto la exactitud como la precisión (desviaciones estándar) correspondientes. Se escogerán los métodos de valoración que sean indicativos de la estabilidad. Habrá que validar las pruebas para los compuestos afines o productos de descomposición, a fin de demostrar que son específicas en relación con el producto que se examina y que poseen suficiente sensibilidad.

Para determinar las otras características de estabilidad del producto se puede utilizar una lista de comprobación semejante a la utilizada en la encuesta de la OMS sobre la estabilidad de las preparaciones farmacéuticas incluidas en su Lista modelo de medicamentos esenciales (apéndice 1).

## **5. Informe de estabilidad**

Se debe preparar un informe de estabilidad para uso interno, para fines de registro, etc., en el que se consignen los detalles del plan del estudio, así como los resultados y conclusiones obtenidos.

Los resultados se presentarán en forma de cuadros y de gráficos. Para cada lote se indicarán los resultados de la prueba tanto en el momento de la fabricación como a intervalos diferentes durante el almacenamiento. Se preparará un formulario normalizado en el que puedan resumirse los resultados correspondientes a cada preparación farmacéutica (véase el apéndice 2).

Estos resultados servirán de base para determinar la estabilidad de un producto dado y, por consiguiente, el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento que se proponen.

## **6. Tiempo de conservación y condiciones de almacenamiento recomendadas**

El tiempo de conservación se determina siempre en relación con las condiciones de almacenamiento. Si los lotes de un producto tienen diferentes características de estabilidad, el tiempo de conservación propuesto deberá basarse en la estabilidad del menos estable, a menos que haya razones de peso para hacerlo de otra manera.

Los resultados de los estudios de estabilidad, incluidas las características físicas, químicas, biológicas, microbiológicas y biofarmacéuticas de la forma farmacéutica, según sea necesario, se evalúan con vistas a establecer un tiempo de conservación preliminar. Estos resultados se interpretan a menudo por métodos estadísticos. Se considera aceptable cierto grado de extrapolación de los datos de tiempo real más allá del intervalo observado, cuando los estudios acelerados apoyan este modo de proceder .

Se puede establecer un tiempo de conservación preliminar de 24 meses, siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones: está comprobada la estabilidad del principio activo (no se degrada con facilidad);

- los estudios de estabilidad se efectuaron como se indica en la sección 3.2, y no se observaron alteraciones significativas;
- los datos de apoyo indican que a formulaciones semejantes se les ha asignado un tiempo de conservación de 24 meses o más;

➤ el fabricante seguirá efectuando estudios de tiempo real hasta que se haya cumplido el tiempo de conservación propuesto, y los resultados obtenidos se someterán a la consideración del organismo encargado del registro farmacéutico.

Los productos que contienen principios activos menos estables y las formulaciones que no se prestan a estudios experimentales en relación con el almacenamiento a temperatura elevada (por ej. supositorios) necesitarán estudios de estabilidad en tiempo real más extensos. El tiempo de conservación propuesto no excederá en más del doble al periodo que abarquen los estudios en tiempo real.

Tras haber evaluado la estabilidad del producto, en la etiqueta se puede inscribir, en forma prominente, una de las siguientes recomendaciones relativas a las condiciones de almacenamiento:

- manténgase en condiciones normales de almacenamiento<sup>1</sup>
- manténgase entre 2 y 8°C (en refrigeración pero sin congelar);
- manténgase por debajo de 8°C (en refrigeración);
- manténgase entre -5 y -20°C (en un congelador);
- manténgase por debajo de -18 °C ( en un congelador potente ).

La OMS ha definido las condiciones normales de almacenamiento (3) del siguiente modo: «normalmente los medicamentos se almacenan en locales secos y bien ventilados a temperaturas de 15 a 25 °C o, en determinadas condiciones climáticas, hasta de 30°C. No se pueden aceptar olores extraños ni cualquier otro indicio de contaminación, así como tampoco una luz intensa».

Habida cuenta de la situación real reinante en ciertos países, es posible que no siempre se cumplan estas condiciones. Así pues, las «condiciones normales» tal vez tengan que definirse en el ámbito nacional. Las condiciones de almacenamiento recomendadas habrán de determinarse teniendo en cuenta las condiciones reinantes en el país donde el producto va a usarse.

Se pueden agregar advertencias generales, tales como «protéjase de la luz» o «guárdese en un lugar seco», pero éstas no deben usarse para ocultar problemas de estabilidad.

Si cabe, se harán también recomendaciones respecto del periodo de utilización y las condiciones de almacenamiento después de abrir y diluir o reconstituir una solución, por ejemplo, un antibiótico inyectable suministrado en polvo para reconstituir.

---

<sup>1</sup> Esta indicación quizá no sea siempre necesaria para los productos destinados a zonas de clima templado.

## **Bibliografía**

1. Accelerated stability studies of widely used pharmaceutical substances under simulated tropical conditions. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1986 (documento inédito WHO/PHARM/86.529; puede solicitarse a la División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza).
2. Haynes JD. World wide virtual temperatures for product stability testing. Journal of pharmaceutical sciences, 1971, 60:927-929.
3. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 31° informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 790).

## **Directrices oficiales nacionales e internacionales**

### **Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos**

Guidelines for stability studies for human drugs and biologics. Rockville, MD, Center for Drugs and Biologics, Office of Drug Standards, Food and Drug Administration, 1987.

Expiration dating and stability testing for human drug products. Inspection technical guide. Rockville, MD, Administración de Alimentos y Medicamentos, 1985, N° 41.

### **Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e. V.**

Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e. V. Richtlinie und Kommentar [Directrices y comentarios]. Pharmazeutische Industrie, 1985, 47(6):627-632.

### **Comunidad Europea**

Stability test on active ingredients and finished products. Note for guidance concerning the application of Part 1, Section F. Annex to Directive 75/318. En: The rules governing medicinal products in the European Community. Vol. I, the rules governing medicinal products for human use in the European Community (III/3574/92). Bruselas, EEC Office for Official Publications of the European Community, 1991:50.

### **Conferencia Internacional sobre Armonización**

Stability testing of new drug substances and products. Harmonised tripartite guideline. 1993 (puede solicitarse a ICH Secretariat, c/o IFPMA, 30 rue de St-Jean, 1211 Ginebra, Suiza).

## **Convención de la Inspección Farmacéutica**

Stability of pharmaceutical products: collected papers given at a seminar, Salzburg, 9-11 June 1976 (puede solicitarse 13: Secretariat to the Convention for the Mutual Recognition of Inspections in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products, c/o EFTA Secretariat, 9-11 rue de Varembe, 1202 Ginebra, Suiza).

## **European Organization for Quality Control**

Cartwright AC. The design of stability trials (memorandum and conclusions). Londres, European Organization for Quality Control, Section for Pharmaceutical and Cosmetic Industries, 1986.

## **Ex República Democrática Alemana**

Testing of medicaments. International digest of health legislation, 1987, 38(2):309,-316. (La referencia original se encuentra en: First regulations of 1 December 1986 for the implementation of the Medicaments Law. Testing, authorization, and labelling of medicaments intended for use in human medicine. Gesetzblatt der Deutschen Demokratischen Republik, Part I, 10 de diciembre de 1986, 37:479-483.)

Pharmacopoeia of the German Democratic Republic, versión en inglés. Serlin, 1988:99 (AS DDR 85).

## **Japón**

Draft policy to deal with stability data required in applying for approval to manufacture (import) drugs and draft guidelines for stability studies. Tokio, Oficina de Asuntos Farmacéuticos, Ministerio de Salud y Asistencia Social, 1990.

Apéndice 1

**Encuesta sobre la estabilidad de las preparaciones farmacéuticas incluidas en la Lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales: formulario de respuesta**

Puede usarse una lista de comprobación análoga a la siguiente para determinar las características de estabilidad de un producto.

Nombre de la persona que informa                                      Dirección                                      País  
 Zona climática

**DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO ESENCIAL:**

**Descripción del producto**

Forma farmacéutica

- |                         |                |                  |
|-------------------------|----------------|------------------|
| 1 Comprimido            | recubierto ___ | sin recubrir ___ |
| 2 Cápsula               | dura ___       | blanda ___       |
| 3 Inyectable            | líquido ___    | polvo ___        |
| 4 Líquido oral          | solución ___   | suspensión ___   |
| 5 Semisólida tópica     | crema ___      | ungüento ___     |
| 6 Preparación oftálmica | liquida ___    | semisólida ___   |
| 7 Otra (especifíquese)  |                |                  |

Envasado (material y tipo)

- |                        |            |           |             |
|------------------------|------------|-----------|-------------|
| 1 Vidrio               | frasco ___ | vial ___  | ampolla ___ |
| 2 Plástico             | frasco ___ | vial ___  | ampolla ___ |
| 3 Papel                | caja ___   | bolsa ___ |             |
| 4 Metal                | ___        |           |             |
| 5 Blister              | ___        |           |             |
| 6 Otra (especifíquese) |            |           |             |

Estado del envase

intacto \_\_\_                                      deteriorado \_\_\_

Condiciones de almacenamiento

¿De acuerdo con las indicaciones del fabricante?                                      si \_\_\_                                      no \_\_\_

Tiempo de conservación (si se puede obtener)

Declarado por el fabricante                                      ..... años                                      ..... meses  
 Porcentaje transcurrido al efectuar la prueba                                      ..... %

Origen del producto sometido a prueba

- |   |     |
|---|-----|
| 1 Fabricado en el país en donde se usa            | ___ |
| 2 Importado de un país vecino (de países vecinos) | ___ |
| 3 Importado de un país lejano (de países lejanos) | ___ |

---

**Problemas encontrados**

## Frecuencia

- 1 Muy frecuentes \_\_\_\_\_
- 2 Ocasionales, pero \_\_\_\_\_
- 3 Raros \_\_\_\_\_

## Organolépticos

- 1 Cambio de color \_\_\_\_\_
- 2 Cambios visibles, por ejemplo, apelmazamiento, grietas, espuma \_\_\_\_\_
- 3 Aspecto no homogéneo \_\_\_\_\_
- 4 Cristalización \_\_\_\_\_
- 5 Partículas, turbiedad, precipitación \_\_\_\_\_
- 6 Sedimentación, aglutinación, aglomeración \_\_\_\_\_
- 7 Olor, por ejemplo, formación de gas \_\_\_\_\_
- 8 Ranciedad \_\_\_\_\_
- 9 Separación de la emulsión en fases \_\_\_\_\_
- 10 Interacción con el material de envasado \_\_\_\_\_
- 11 Otros (especifíquese) \_\_\_\_\_

## No cumple con la farmacopea

- 1 Identificación \_\_\_\_\_
  - 2 Valoración \_\_\_\_\_
  - 3 Pruebas de pureza \_\_\_\_\_
  - 4 Otras pruebas de farmacopea \_\_\_\_\_
- Microbianos**
- 1 Microorganismos visibles \_\_\_\_\_
  - 2 Pruebas positivas para bacterias \_\_\_\_\_
  - 3 Pruebas positivas para hongos \_\_\_\_\_
  - 4 Pruebas positivas para pirógenos \_\_\_\_\_
  - 5 Otros (especifíquese) \_\_\_\_\_

Información adicional

Fecha:



## Instrucciones

1. La hoja de respuesta debe completarse respecto a los productos medicamentosos mencionados en la siguiente lista de medicamentos esenciales ponlos que usted haya tenido problemas de estabilidad:

ácido atetilsalicílico	metildopa
aminofilina ,	
ampicilina	nifedipina
bencilpenicilina	paracetamol
	propranolol
cloranfenicol	
cloroquina	sulfametoxazol + trimetoprima
clorpromazina	suxametonio, bromuro de
epinefrina	tetraciclina
ergometrina	tiamina
espironolactona	
etinilestradiol	warfarina
fenoximetilpenicilina	
glicerilo, trinitrato de	
ibuprofeno	
indometacina	
isosorbida, dinitrato de	

2. Rellene una hoja de respuesta por separado para cada una de las preparaciones mencionadas anteriormente en una forma farmacéutica acabada específica, por ejemplo, una para la tetraciclina en cápsulas y otra para la tetraciclina en ungüento.

Esto también se aplica a otras categorías, como el material de envasado, el origen del producto medicamentoso, etc.

3. Zonas climáticas (Schumacher P. Aktuelle Fragen zur Haltbarkeit von Arzneimitteln. [Cuestiones actuales sobre la estabilidad de los medicamentos.] Pharmazeutische Zeitung, 1974, 119:321-324):

zona I: -templada

zona II: -sub tropical, posiblemente con humedad elevada

zona III: -cálida y seca

zona IV: -cálida y húmeda.

## Apéndice 2

### Pruebas de estabilidad: formulario recapitulativo

Se muestra a continuación un ejemplo del formulario en el que pueden presentarse los resultados de las prueba de estabilidad. Habrá que rellenar un formulario por cada preparación farmacéutica sometida a prueba.

#### Estudios acelerados o en tiempo real

Nombre del producto medicamentoso

Fabricante

Dirección

Principio activo (DCI)

Forma farmacéutica

Envasado

Número de lote	Fecha de fabricación	Fecha de caducidad
1 .....	.... / .... / 19 .....	.... / .... / 19.....
2 .....	.... / .... / 19 .....	.... / .... / 19.....
3 .....	.... / .... / 19 .....	.... / .... / 19.....
Tiempo de conservación	.... años	.... meses'

Tamaño del lote	Tipo de lote (experimental, planta piloto, fabricación)
1.....	.....
2.....	.....
3.....	.....

Muestras sometidas a prueba (por lote) .....

Condiciones de almacenamiento/prueba:

Temperatura.	.... °C	.... Humedad.	%
Luz	.... cd		

Resultados

1. Hallazgos químicos .....

.....

2. Hallazgos microbiológicos y biológicos .....

.....

3. Hallazgos físicos .....

.....

4. Conclusiones .....

.....

Funcionario responsable ..... Fecha .. / .. / 19 ..