

## CRÍTICA A LA NORMATIVA ICH SOBRE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS: HUMEDAD RELATIVA Y FORMAS SÓLIDAS

Ana Isabel Torres Suárez y M<sup>a</sup> Esther Gil Alegre

*Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.*

### Introducción

En este trabajo se revisan y se analizan las condiciones de almacenamiento de las muestras para los estudios de estabilidad recogidas en la normativa ICH. Las conclusiones obtenidas se apoyan experimentalmente con el desarrollo de un estudio de estabilidad sobre un medicamento sólido en envase semipermeable.

La normativa elaborada por el Comité Internacional de Armonización relativa a los estudios de estabilidad de medicamentos establece, en su directriz principal, ICH Q1AR(1), "Relativa a los Procedimientos de los Estudios de Estabilidad de Nuevos Principios Activos y Medicamentos Derivados", la necesidad de aportar datos sobre estudios de estabilidad a largo plazo y estudios acelerados para solicitar la autorización para la comercialización de un nuevo medicamento. El objetivo de los estudios a largo plazo es establecer el periodo de validez y las condiciones de conservación del medicamento y, por lo tanto, las condiciones de almacenamiento de las muestras para el estudio de estabilidad se corresponderán con las condiciones propuestas de conservación del medicamento. La normativa contempla dos situaciones:

- medicamentos que se van a conservar a bajas temperaturas (en refrigerador o congelador): las condiciones de conservación estarán perfectamente definidas y serán independientes del lugar de comercialización del medicamento
- medicamentos que se van a conservar en condiciones medioambientales: las condiciones de conservación del medicamento dependerán del lugar de comercialización. En este caso se proponen

unas condiciones de almacenamiento de las muestras comunes para la comercialización de un medicamento en cualquiera de las áreas de aplicación de la normativa ICH (que incluye países ubicados en las zonas climáticas I y II). Estas condiciones de almacenamiento se calculan a partir de datos de humedad y de temperatura de diferentes ciudades de la zona climática II, que se consideran las condiciones medioambientales "más severas": 25°C y 60% de HR.

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

La normativa, sin embargo no especifica condiciones de almacenamiento especiales para medicamentos sólidos en envases semipermeables que se van a conservar en condiciones medioambientales. No obstante, en estos medicamentos, la humedad ambiental puede condicionar su contenido en agua y a su vez su estabilidad física, química, biológica o microbiológica. Resulta evidente que los medicamentos comercializados en las áreas de aplicación de la normativa ICH quedarán expuestos a humedades ambientales muy diferentes al 60% establecido como humedad de almacenamiento de las muestras. En la tabla 1 se recogen datos correspondientes a diferentes ciudades españolas. Las diferencias son aun más importantes si se tiene en cuenta el efecto desecante del ambiente que tienen las calefacciones y el aire acondicionado. Así, en un

## 48 VI Congreso SEFIG y 3<sup>as</sup> Jornadas TF

estudio realizado en nuestro laboratorio durante dos años, mientras que la humedad ambiental exterior media fue similar a la humedad de almacenamiento de las muestras establecida por ICH, en el interior del laboratorio la humedad ambiental media fue tan solo del 35%. Con un estudio de estabilidad de acuerdo a ICH no estaría garantizada la conservación de un medicamento sólido con envase semipermeable en estas situaciones.

En cuanto a los estudios acelerados, su objetivo es evaluar el efecto sobre el medicamento de estancias cortas en condiciones distintas a las de conservación, y apoyar extrapolaciones sobre estabilidad del medicamento en estudios a largo plazo. Las condiciones de almacenamiento de las muestras, para medicamentos que se van a conservar en condiciones medioambientales, son 40°C y 75% de HR. El poder predictivo de los datos de estabilidad química del estudio acelerado se fundamenta en la ecuación de Arrhenius. En el caso de medicamentos sólidos en envases semipermeables, la capacidad de apoyar predicciones de estabilidad realizadas a una humedad del 60% con datos obtenidos a una humedad de 75% resulta, cuanto menos, discutible.

**Tabla 1.** Datos climatológicos en diferentes ciudades españolas (2).

CIUDAD	H. R. AMBIENTAL
Santiago de Compostela	>75%
La Coruña	>75%
Gijón	>75%
San Sebastián	>75%
Tarifa	>75%
Ceuta	>75%
Cáceres (julio y agosto)	<40%
Madrid	56%
Madrid (lab. Galénica)	35%

Estos inconvenientes encontrados a la hora de aplicar la normativa ICH a medicamentos sólidos en envase semipermeables se documentan, a continuación, con el desarrollo de un caso práctico.

### Materiales y Métodos

#### 1.- Características de las muestras.

El estudio se realiza con 3 lotes de una

especialidad farmacéutica sólida: comprimidos con 500mg de vitamina C (productos Rekah).

#### 2.- Condiciones de almacenamiento.

Siguiendo las normas generales de ICH, las condiciones son: 25°C y 60% de humedad relativa (HR) para el estudio a largo plazo, y 40°C y 75%HR para el estudio acelerado.

Para la consecución del objetivo del trabajo, se incluye una condición acelerada más a 40°C y con la misma HR que el estudio a largo plazo: 60%HR.

Se realiza un control periódico, para cumplir con los márgenes permitidos:  $\pm 2^\circ\text{C}$  y  $\pm 5\%$ .

#### 3.- Duración del ensayo y tiempo de muestreo.

En ambos casos, se sigue lo mínimo especificado por la normativa ICH.

#### 4.- Propiedades a evaluar.

El periodo de validez se calcula únicamente basándose en la estabilidad química.

La potencia de los comprimidos se determina por cromatografía líquida de alta eficacia utilizando un método analítico validado (3).

#### 5.- Determinación de la cinética de degradación del principio activo (4).

Distintos estudios de estabilidad de comprimidos con vitamina C coinciden en que su degradación sigue un modelo cinético de orden 1 (5).

Por ello, se ajustan a este modelo cinético los datos de cantidad de principio activo remanente a los diferentes tiempos de muestreo de cada uno de los lotes, para cada condición de almacenamiento.

#### 6.- Evaluación de la homogeneidad entre lotes(6)

Para cada condición de almacenamiento:

- Se obtiene la ordenada en el origen (a) y la pendiente (b) mediante regresión lineal, para cada lote.

- Se comparan los parámetros de las 3 rectas de regresión obtenidas, tomando 0,25 como nivel de significación. Para ello se realiza un análisis de covarianza (ANCOVA) en el que el tiempo se considera la covariable.

#### 7.- Cálculo del periodo de validez.

##### 7.1.- Estudio de estabilidad a largo plazo.

Considerando los resultados de evaluar la homogeneidad entre lotes, existen tres formas de calcular el periodo de validez: utilizando los parámetros (a y b) del lote más inestable; a partir

de la pendiente obtenida al agrupar los datos de los 3 lotes y a partir de la menor ordenada en el origen de los lotes tratados individualmente; a partir de los parámetros de la recta obtenida al agrupar todos los datos de los 3 lotes.

En cualquiera de las tres situaciones, se calcula el  $t_{90}$  y su varianza ( $S_{t_{90}}$ ).

El periodo de validez "Z", referido a la potencia del medicamento, se corresponde con el límite inferior de confianza del valor de  $t_{90}$  obtenido, y se calcula con la siguiente expresión:

$$Z = t_{90} - "t" \cdot S_{t_{90}}$$

donde "t" es el valor del estadístico t de Student para una probabilidad del 95% y una cola.

### 7.2.- Estudio de estabilidad acelerado.

Se determina la constante de velocidad de degradación en las condiciones de almacenamiento del estudio (40°C/75%HR ó 40°C/60%HR), que se corresponderá con la pendiente de la recta de regresión:

- Obtenida al agrupar los datos de los tres lotes, si tras el ANCOVA se concluye que las pendientes de las tres rectas son estadísticamente iguales.

- Del lote más inestable, en el caso contrario al anterior.

A partir del valor máximo de la constante de degradación ( $K_{max} = K + t S_k$ ), se calcula el valor mínimo de  $t_{90}$  ( $t_{90}$  mínimo cond. aceleradas) para las dos condiciones estudiadas: 40°C/75%HR (ICH) y 40°C/60%HR.

Para calcular el periodo de validez del medicamento, utilizando los datos del estudio acelerado, se emplea el factor de predicción de la estabilidad (FPE) a 25°C que se obtiene empleando la siguiente expresión (7):

$$FPE = (e^{-E_a/R \cdot 1/313}) / (e^{-E_a/R \cdot 1/298})$$

siendo "E<sub>a</sub>" la energía de activación de la vitamina C al estado sólido y "R" la constante de los gases perfectos.

La ecuación matemática para calcular el periodo de validez (Z) es:

$$Z = FPE \cdot t_{90 \text{ mínimo (cond. aceleradas)}}$$

Para evaluar la idoneidad de la HR propuesta por la normativa ICH para los estudios acelerados y la idoneidad de la HR propuesta en este trabajo, se comparan los valores de Z obtenidos para cada una de ellas con el valor de Z obtenido en el estudio a largo plazo.

## Resultados y Discusión

La figura 1 muestra la evolución de la cantidad remanente de vitamina C en los comprimidos con el paso del tiempo, en todas las condiciones de almacenamiento y para todos los lotes.

En todos los casos, se observa que existe degradación del principio activo.

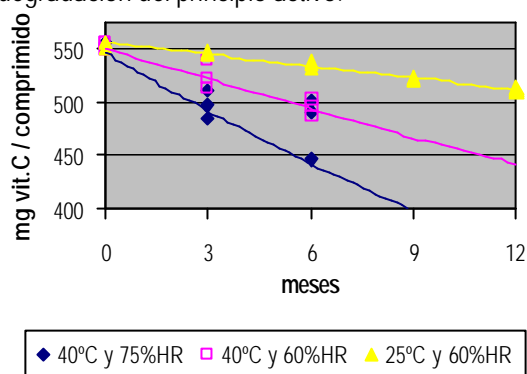


Figura 1. Perfiles de estabilidad de los comprimidos de vitamina C.

### Homogeneidad entre lotes y parámetros de la ecuación del modelo cinético de degradación.

La tabla 1 presenta de forma resumida, los resultados obtenidos en el tratamiento estadístico de los datos.

Tabla 1.- Resultados del tratamiento estadístico.  $F_a$  y  $F_b = F$  del ANCOVA para la ordenada en el origen y para la pendiente;  $P$  = probabilidad asociada;  $N$  = número de datos;  $r$  = coeficiente de correlación;  $C_0$  = cantidad inicial;  $K$  = constante de degradación;  $S^2$  = varianza del ajuste;  $\chi^2$  = estadístico chi cuadrado.

	40°C 75%HR	40°C 60%HR	25°C 60%HR
$F_a$	-----	-----	0,04
$P$			0,959
$F_b$	4,51	5,41	0,67
$P$	0,035	0,007	0,520
$N$	6	6	30
$r$	0,893	0,900	0,974
$P$	<0,05	<0,05	<0,05
$C_0$ (mg)	547,9	556,7	556,6
$S_{C_0}$ (mg)	5,5	1,3	1,2
$K$ (mes <sup>-1</sup> )	<b>0,0357</b>	<b>0,0129</b>	<b>0,0069</b>
$S_k$ (mes <sup>-1</sup> )	0,0027	0,0033	0,0003

S <sup>2</sup>	70,7	657,5	4,91·10 <sup>-5</sup>
c <sup>2</sup>	7,85	4,33	29,20
P	0,097	0,363	0,402

En los dos estudios acelerados, 40°C/75%HR y 40°C/60%HR, los resultados obtenidos en el ANCOVA denotan que sí se puede rechazar la hipótesis de igualdad de las pendientes, ya que la probabilidad asociada al valor de F es menor a 0,25. Por ello, se selecciona el lote de comprimidos más inestable. Los valores de las constantes de la velocidad de degradación se encuentran recogidos en la tabla 1. Los valores máximos para estas constantes son: 0,0426 meses<sup>-1</sup> a 40°C/75%HR y 0,0214 meses<sup>-1</sup> a 40°C/60%HR.

En el estudio a largo plazo, los tres lotes son homogéneos, es decir, las pendientes y las ordenadas en el origen de las 3 rectas son estadísticamente iguales. Por esta razón, se unen los datos experimentales de los tres lotes y se calculan los parámetros globales del modelo cinético, cuyos valores se muestran en la tabla 1.

Periodo de validez.

Los datos necesarios para calcular el periodo de validez se encuentran recogidos en la tabla 2. Para calcular el FPE se emplea el valor de E<sub>a</sub> de 27,7 KJ/mol, obtenido mediante tratamiento isotérmico de los comprimidos de vitamina C y aplicando la ecuación de Arrhenius (8).

**Tabla 2.** Datos para calcular el periodo de validez.

25°C/75%HR		40°C/75%HR		40°C/60%HR	
t <sub>90</sub>	S <sub>190</sub>	t <sub>90</sub> mínimo	FPE	t <sub>90</sub> mínimo	FPE
15,84 meses	1,12 meses	2,47 meses	1,71	4,93 meses	1,71

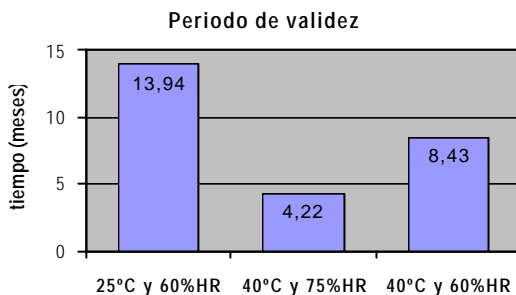
En la figura 2 se muestran los valores de periodo de validez obtenidos en condiciones aceleradas y en el estudio a largo plazo.

Se observa que el estudio de estabilidad acelerado siguiendo la normativa ICH no sirve para apoyar los resultados obtenidos a largo plazo, cuando se evalúan comprimidos de vitamina C. Sin embargo, cuando se trabaja en condiciones aceleradas de temperatura sin cambiar la HR, es decir, a 40°C y 60%HR, se

consigue una mayor aproximación a lo obtenido en el estudio a largo plazo.

Esta falta de correlación entre lo observado al 75%HR o al 60%HR también se detecta con los resultados obtenidos en condiciones aceleradas: para un mismo periodo de tiempo (6 meses), y con la misma temperatura de almacenamiento (40°C), la constante de degradación obtenida con una HR del 75% (según ICH) es el doble a la obtenida con el 60%HR.

Por lo tanto, se demuestra que para medicamentos sensibles a la HR ambiental, como los comprimidos de vitamina C, no se pueden relacionar datos obtenidos a distintas HR, como propone la normativa ICH.



**Figura 2.** Periodo de validez (Z).

**Bibliografía**

1. International Conference on Harmonization, ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1AR , noviembre 2000.
2. Instituto Nacional de Meteorología, guía Resumida del Clima en España 1961-1990. Centro de publicaciones del Ministerio de Medio Ambiente, Madrid, 1991.
3. Al-Alami N., Torres A.I., Camacho M.A. y Gil M.E., V Congreso SEFIG, 157, Valencia, 2001.
4. Gil Alegre M.E, Bernabeu J.A., Camacho M.A., Torres Suárez A.I., Farmaco, 56, 877 (2001).
5. Zhan X., Yin G., Ma B., J. Pharm. Sci., 86(10), 1099 (1997).
6. International Conference on Harmonization, ICH, Evaluation of statistics data, ICH Q1E, febrero 2002.
7. Grimm W., Drug Dev.Ind.Pharm., 24, 313 (1998).
8. Al Alami Al Helou N., Estabilidad de medicamentos: Aplicación de la normativa vigente (Tesis Doctoral), Madrid, 2002.