

TEMA 16: *Estabilidad de principios activos y productos químicos. Criterios de conservación y caducidad.*

Revisado: Sonsoles Abella

Esquema:

1. Introducción
2. Conceptos básicos. Definiciones
3. Estabilidad en estado sólido
 - 1.1. Mecanismos de degradación
 - 2.2. Modelos cinéticos
 - 3.2.1 Modelos topoquímicos
 - 3.2.2 Modelos con nucleación
 - 3.3. Factores que condicionan la estabilidad
 - 3.3.1. Humedad
 - 3.3.2. Temperatura
 - 3.3.3 Luz y oxígeno
 - 3.3.4. Forma cristalina y polimorfismo
4. Estabilidad en disolución
 - 4.1 reacciones de degradación
 - 4.1.1 Reacciones simples
 - 4.1.2 Reacciones complejas
 - 4.2. Mecanismos de degradación
 - 4.3. Factores que condicionan la estabilidad
 - 4.3.1 Estructura molecular
 - 4.3.2 Temperatura
 - 4.3.3 pH
 - 4.3.4 Fuerza iónica
 - 4.3.5 Disolvente
 - 4.3.6 Oxígeno
 - 4.3.7 Luz
5. Estabilidad física y microbiológica.
6. Criterios de conservación y caducidad.
 - 6.1 Envasado
 - 6.2 Etiquetado
 - 6.3 Almacenado
 - 6.4. Periodo de validez y caducidad.
7. Conclusiones
8. Bibliografía

1 INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes retos que la tecnología farmacéutica ha tenido que afrontar es la seguridad y eficacia de los medicamentos; el poder garantizar estos requisitos para un determinado medicamento implica la normalización de los procedimientos de elaboración y control, y el aseguramiento de que sus características iniciales se mantienen hasta el momento de la administración al paciente.

En este tema abordaremos los conceptos básicos sobre estabilidad en estado sólido y en disolución, las reacciones de degradación más frecuentes, los principales factores que condicionan la inestabilidad física, química y biológica de las formas farmacéuticas, así como las medidas correctivas a tomar para paliarlas.

2 CONCEPTOS BÁSICOS. DEFINICIONES

- **Estabilidad:** Capacidad de principios activos y productos químicos para mantener sus especificaciones físicas, químicas, terapéuticas y toxicológicas. Dada la importancia del envase en la protección del medicamento, es necesario contemplar las condiciones de envasado y las características físicas de éste.
- **Estabilidad física:** Referida a las propiedades físicas de los principios activos y productos químicos.

La alteración de las propiedades físicas se debe a cambios de esta naturaleza (transición de fases, adsorción de vapor de agua, coalescencia de los glóbulos de una emulsión, etc.).

Aunque se conocen los agentes causales de estos cambios, no siempre se dispone de modelos físicos apropiados para realizar ensayos de estabilidad física, por lo que es necesario acudir a modelos empíricos.

- **Estabilidad química:** Referida a la estabilidad química del principio activo, y en ocasiones a la de los excipientes.

Los ensayos de estabilidad química se basan en la cinética química, aunque no siempre se conoce con el detalle suficiente el mecanismo de degradación. Esto ocurre sobre todo con las formas de dosificación, cuya composición es en ocasiones muy compleja.

- **Estabilidad biofarmacéutica:** Referida a las variaciones de la biodisponibilidad no asociada a la degradación química del principio activo.

La inestabilidad biofarmacéutica suele estar asociada a cambios físicos de la forma de dosificación que modifican la velocidad de cesión del principio activo.

- **Plazo de validez:** Es el periodo de tiempo durante el cual mantienen la composición y actividad.
- **Fecha de caducidad:** Fecha a partir de la cual se estima que los principios activos y productos químicos no cumplen las especificaciones.

3 ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO

En estado sólido los procesos de inestabilización suelen estar relacionados con la naturaleza amorfa o cristalina de la sustancia, con los procesos de hidratación o solvatación de los principios activos y con las interacciones con los excipientes.

Debido a la influencia de la forma cristalina sobre la velocidad de disolución, biodisponibilidad y estabilidad química, su evolución con el tiempo debe tenerse en cuenta en los ensayos de estabilidad en estado sólido.

Los sólidos pulverulentos y los medicamentos sólidos son sistemas heterogéneos, por lo que no cabe hablar de reducción de su concentración durante un proceso de degradación: en sentido estricto, hemos de referirnos a la fracción de fármaco remanente.

Como consecuencia del punto anterior, no es correcto utilizar los términos molecularidad ni orden de la reacción; en otras palabras, no son aplicables los conceptos de cinética química utilizados en los ensayos de estabilidad de disoluciones.

3.1 Mecanismos de degradación

Los mecanismos de degradación en estado sólido se clasifican habitualmente en tres grupos:

- *Reacciones fotoquímicas:* Son aquéllas provocadas por la interacción de la energía radiante con un sólido sin la intervención de ningún otro

factor. Los casos más relevantes en tecnología farmacéutica son la interacción con la luz y con las radiaciones utilizadas en la esterilización.

- *Reacciones térmicas*: Se caracterizan por tener lugar en ausencia de cualquier reaccionante externo, como pueden ser el vapor de agua o el oxígeno. Las reacciones térmicas incluyen la ciclación y diversas reacciones de descomposición, la transición de fases sólidas (transiciones polimórficas) y la deshidratación de fármacos que contienen agua de cristalización.

- *Reacciones sólido-gas*: Son de interés las reacciones con el oxígeno y con el vapor de agua.

Los principios activos que tienen una función polieno en su estructura se degradan mediante mecanismos que se incluyen en los tres grupos anteriores; como ejemplos tenemos la fumagillina, el ergocalciferol (vitamina D₂) y la vitamina A y sus derivados.

3.2 Modelos cinéticos

En líneas generales se establecen dos tipos básicos para la degradación en estado sólido: modelos topoquímicos y modelos con nucleación.

3.2.1 Modelos topoquímicos

La cinética de degradación es dependiente de la forma geométrica/superficie específica de las partículas.

En el caso de esferas, tenemos la denominada cinética de la raíz cúbica, donde la fracción remanente de la sustancia disminuye con el tiempo a una velocidad que depende de la densidad y del tamaño inicial de las partículas. Este tipo de cinética fue observada en la degradación del difosfato de tiamina.

Los modelos topoquímicos son aplicables a aquellos procesos que se inician en la interfaz sólido/aire y progresan hacia el interior de forma uniforme.

Este tipo de descomposición ha sido observado la reacción de descomposición del ácido acetilsalicílico por el vapor de agua.

3.2.2 Modelos con nucleación

En este tipo de modelos se asume que la degradación del principio activo comienza en los núcleos, puntos de inicio del proceso de

degradación y avance de la misma. El proceso de degradación consta de tres etapas:

1. *Iniciación*: etapa que implica la formación de numerosos núcleos que se forman en las irregularidades o defectos en la estructura cristalina, donde las moléculas gozan de mayor movilidad y mayor facilidad para intervenir en reacciones químicas. La fracción degradada durante esta fase es muy baja e incluso no detectable analíticamente.

2. *Propagación*: en esta etapa la degradación progresa partiendo de los núcleos y siguiendo trayectorias determinadas por la estructura cristalina, observándose una dependencia entre la fracción degradada y el tiempo.

3. *Finalización*: etapa donde la sustancia está totalmente degradado o bien se establece un equilibrio entre la fracción degradada y la fracción remanente.

3.3. Factores que condicionan la estabilidad

3.3.1. Humedad

El agua juega un papel importante como catalizador de la degradación química en estado sólido, habiéndose documentado este efecto para sustancias como el ácido ascórbico, las sales de tiamina, el ácido acetilsalicílico, la vitamina A y el clorhidrato de ranitidina.

La influencia del agua en la estabilidad del sólido va a depender del tipo de unión que se presente: así, el agua contenida en un sólido puede presentar dos formas:

A. Moléculas de agua ligadas a la estructura cristalina formando hidratos

Es el caso, entre otros, de amoxicilina trihidrato o lactosa monohidrato; las moléculas de agua no entran a formar parte de la degradación del fármaco a no ser que se liberen durante una operación farmacéutica como pudiera ser la pulverización.

B. Moléculas de agua que no forman parte de la estructura cristalina.

Forman una capa de agua adsorbida sobre la superficie del sólido, que en ocasiones da lugar a una fase plástica; estas moléculas sí participan de la degradación del fármaco.

La cantidad de agua adsorbida en la superficie de un sólido depende de la humedad del ambiente y de la isoterma de absorción del sólido, por lo que la cantidad de agua disponible para la degradación varía en función de la composición y las condiciones de almacenamiento, pudiéndose dar los siguientes casos:

- *La humedad procede de otras sustancias presentes.* En este caso, la humedad disponible para la degradación del fármaco depende de las isotermas de ambas. Así, por ejemplo, aquellas sustancias con capacidad para captar elevadas cantidades de agua como la sílica gel tienden a inhibir la degradación del ácido ascórbico; en cambio, la celulosa microcristalina podría liberar su agua absorbida más fácilmente que otros tipos de celulosa y promover procesos hidrolíticos.

-*La humedad procede del ambiente* y la cantidad de agua disponible es ilimitada, esto ocurre cuando se expone a unas condiciones de humedad y temperatura fijas.

- Se encuentra envasado y almacenado en condiciones de humedad ilimitada; en este caso la cantidad de agua disponible depende de la difusión del vapor de agua a través de las paredes del envase.

El modelo de Lesson-Mattocks es el mejor ejemplo donde se visualiza el efecto de la humedad, en él se asume que:

- La humedad libre disponible para la degradación forma una capa de humedad adsorbida.
- La humedad disponible es ilimitada, de forma que la concentración de agua adsorbida es constante.
- La capa de humedad adsorbida se comporta como una fase líquida en la cual la sustancia se encuentra disuelta a saturación.

De acuerdo con estos principios, la cinética de degradación observable es de pseudoorden cero.

El ejemplo típico lo constituye la hidrólisis del ácido acetilsalicílico, proceso que se ve favorecido a altas temperaturas y presiones de vapor de agua, ya que los productos de degradación, ácido acético y ácido salicílico, disminuyen el pH de la capa húmeda, lo que favorece la degradación del mismo, dado que tiene lugar por un proceso de catálisis ácida.

3.3.2. Temperatura

Al aumentar la temperatura, prácticamente todos los procesos degradativos se aceleran, constituyendo las variaciones térmicas el factor más activo y permanente de la degradación de medicamentos.

La determinación experimental, a temperatura ambiente, de la velocidad específica de la reacción causante de la degradación de un principio activo incluido en una fórmula farmacéutica requeriría un largo periodo de tiempo, ya que es necesario observar un alto porcentaje de degradación para obtener una precisión aceptable.

Para acortar el tiempo de estudio se recurre a calcular la velocidad de reacción a partir de las velocidades obtenidas a temperaturas elevadas en un corto periodo de tiempo.

3.3.3. Luz y oxígeno

Las reacciones de oxidación tienen lugar en la capa húmeda sobre la superficie del sólido o en sitios activos, siendo el oxígeno molecular disuelto en dicha capa el responsable de la degradación.

Los problemas derivados de la degradación fotolítica de los fármacos en estado sólido se resuelven fácilmente evitando la exposición directa del fármaco a la luz, mediante el uso de envases ámbar u opacos. Las reacciones fotolíticas son autolimitantes, ya que la capacidad de la luz para penetrar en el sólido es limitada, puesto que cuando la luz choca con una masa sólida, sólo una parte es absorbida, el resto es dispersada o reflejada.

3.3.4. Forma cristalina y polimorfismo

Algunos fármacos, por ejemplo, los antibióticos β -lactámicos o derivados de la vitamina A, son más inestables cuando se encuentran en estado amorfo que en estado cristalino, por lo que su estabilidad en estado sólido depende del grado de cristalinidad y de las operaciones mecánicas a las que se vea afectado el producto.

Muchos fármacos presentan polimorfos que, aunque son idénticos en estado líquido o gaseoso, son sustancias que difieren en su estructura cristalina, presentando un comportamiento diferente frente a la humedad, la luz o durante la compresión. Así, por ejemplo, la hidrólisis y fotodegradación de la carbamazepina es mayor en cristales hexagonales que en prismas rectangulares, y el aumento de la velocidad

de degradación del ácido acetilsalicílico durante la compresión se debe a un cambio en la estructura cristalina más que a un incremento de la superficie específica.

4 ESTABILIDAD EN DISOLUCIÓN

4.1 Reacciones de degradación

Básicamente se puede hablar de dos tipos de reacciones en función de que transcurran en una o más etapas:

4.1.1 Reacciones simples

Son aquellas reacciones que implican una sola etapa o reacción elemental. Dentro de este grupo, se puede hablar de:

- *Reacciones de orden cero*: la velocidad de degradación es independiente de la concentración (amoxicilina en suspensión).
- *Reacciones de primer orden*: En este caso la velocidad de degradación es proporcional a la concentración (hidrólisis de lidocaína en medio acuosa).
- *Reacciones de segundo orden*: pueden darse dos situaciones: que la sustancia reaccionante reaccione consigo misma dando lugar al correspondiente dímero (la ampicilina) o que lo haga con otro reaccionante (isoniazida más lactosa).

4.1.2 Reacciones complejas

Son aquellas que implican varias etapas o reacciones elementales. A pesar de su complejidad, generalmente, pueden presentarse como una combinación de reacciones de orden cero, uno o dos.

- *Reacciones reversibles u opuestas*: Se caracterizan porque la sustancia se transforma en producto siguiendo un proceso reversible de pseudoprimer orden, (racemización del oxazepam).
- *Reacciones consecutivas*: Una sustancia se degrada en una primera etapa a un producto P1 que posteriormente se transforma en un segundo producto P2 siguiendo cinéticas de pseudoprimer orden (doble reacción de hidrólisis del hemisuccinato de hidrocortisona o la epimerización y posterior hidrólisis del etopósido)

- *Reacciones paralelas*: El fármaco D se degrada a los productos P1 y P2, de forma simultánea, siguiendo vías de degradación independientes y de acuerdo con una cinética de pseudoprimer orden. (amoxicilina puede degradarse mediante una reacción de hidrólisis o de dimerización a temperatura y pH constantes).
- *Reacciones múltiples*: Son aquellas donde pueden darse dos o más reacciones complejas. Por ejemplo, en la degradación del fosfato de clindamicina se observan reacciones reversibles, consecutivas y paralelas.

4.2. Mecanismos de degradación

La estabilidad química siempre se ha asociado a una pérdida de potencia y de calidad del producto. La identificación y cuantificación de los productos de degradación proporciona una información útil para una mejor comprensión del mecanismo de degradación, así como para conocer las condiciones que permitan incrementar la estabilidad del fármaco. La aplicación de los conceptos cinéticos anteriormente citados permite un conocimiento cuantitativo del papel que desempeña cada factor en la alteración de la cinética de degradación, así como tener más información sobre el mecanismo de degradación.

Los fármacos presentan estructuras químicas muy diversas, susceptibles de sufrir degradaciones químicas a través de diferentes mecanismos, tales como: hidrólisis, oxidación, racemización, isomerización, deshidratación y fotodegradación o fotólisis.

Las reacciones de hidrólisis, oxidación y fotólisis son, con diferencia, los principales mecanismos de degradación de fármacos.

- *Hidrólisis*

Es el mecanismo de degradación más frecuente debido a que en los líquidos, los principios activos están en contacto directo con el agua. Éste es un mecanismo que se observa habitualmente en aquellos fármacos que poseen grupos éster, amidas, lactonas, imidas y oximas.

Desde el punto de vista cinético las reacciones de hidrólisis son de segundo orden, y que la velocidad de degradación es proporcional a la concentración de dos reactivos, es decir, el fármaco y el agua.

Sin embargo, en disolución acuosa donde el agua generalmente se encuentra en exceso, puede considerarse que la concentración de agua se mantiene constante y que no varía con el tiempo y, por consiguiente, la reacción podrá considerarse de primer orden.

Cuando el proceso hidrolítico es dependiente del pH, la velocidad de hidrólisis puede verse afectada por la concentración de protones o hidroxilos en la disolución. Muchas sustancias débilmente ácidas o alcalinas alcanzan su máxima solubilidad cuando están ionizadas, pero es entonces cuando son más inestables, ya que están cargadas.

La estabilización de sustancias susceptibles a la hidrólisis puede realizarse mediante diversos procedimientos. La primera alternativa consiste en la formulación del fármaco en disoluciones de pH correspondiente al de máxima estabilidad, con lo que se minimizan las posibles catálisis ácidas o básicas. Sin embargo, a pesar de la utilidad del procedimiento, no siempre puede emplearse debido a las limitaciones relativas a la solubilidad y actividad terapéutica del principio activo en ese medio, así como a la compatibilidad fisiológica del pH.

• *Oxidación*

Es uno de los mecanismos de degradación más estudiados, ya que el oxígeno, principal factor responsable de la oxidación de las sustancias, puede estar en contacto con él durante su manipulación, almacenamiento...

Compuestos con grupos como fenoles, aminas aromáticas, aldehídos, éteres y compuestos alifáticos insaturados reaccionan rápidamente en presencia de oxígeno atmosférico, aunque el mecanismo de oxidación depende de la estructura química del fármaco, de la mayor o menor reactividad de las especies y de la presencia de otros oxidantes.

Catecoles como la metildopa y la epinefrina se oxidan rápidamente a quinonas a través de una reacción de primer orden, mientras que la prometazina y la morfina se pueden oxidar por diferentes mecanismos y dar lugar a varios productos de degradación.

Autooxidación

Fue definida por Moureau y Dufraise como una oxidación autocatalítica espontánea por el oxígeno libre en las condiciones ordinarias de temperatura y presión, en la que interviene exclusivamente el oxígeno molecular. Este oxígeno puede encontrarse en el aire, el agua en los productos químicos y en los principios activos utilizados en la preparación de las distintas formulaciones. Es, pues, una reacción de autocatálisis, cuya dinámica depende de la presión de oxígeno en contacto, del pH del medio y de otros factores como, luz, calor, humedad, fermentos, catalizadores metálicos, etc.

Los efectos de la autooxidación son graves, pues se altera la estructura química de la molécula, causando modificaciones en las características físicas y organolépticas de los productos.

Mecanismo: El término autooxidación es usado cuando los ingredientes reaccionan con el oxígeno sin interferencia externa drástica.

La transformación química estructural lleva a la formación de gran número de productos de degradación (peróxidos, hidroperóxidos, epiperóxidos, productos carbonílicos, carboxílicos, etc.), pero la serie de reacciones en cadena desencadenadas debidas a la aparición de radicales libres nos llevarán en último término a la obtención de productos inactivos. En definitiva, la autooxidación es el resultado de una reacción interna en la que interviene oxígeno molecular. Se produce espontáneamente y en condiciones ordinarias, aunque también pueden actuar factores externos como luz, calor, radiaciones y agentes catalíticos que la aceleran, ocasionando modificaciones en las características fisicoquímicas, organolépticas y tóxicas del producto.

Las condiciones que requieren las sustancias autooxidables para alterarse son:

1. Hidrógenos lábiles, que fijan el oxígeno.
2. Carbonos con dobles o triples enlaces.
3. Factores desencadenantes que, aunque de origen externo, actúan en las reacciones que se producen.

Fases de la oxidación:

1. Sensibilización inicial por catalizadores, sobre estructuras químicas sensibles originando radicales libres.
2. Absorción de oxígeno y formación de peróxidos.
3. Rotura de peróxidos con liberación de energía.
4. Polimerización
5. Bloqueo de radicales libres

• *Fotodegradación:*

La luz puede provocar degradación en productos como la riboflavina o la nifedipina, presentando un mecanismo de degradación complejo, y generalmente, asociado a un proceso de oxidación, dado que la luz actúa como catalizador de la misma.

4.3. Factores que condicionan la estabilidad

Entre los factores que condicionan la estabilidad química de los fármacos en disolución se incluyen factores intrínsecos como la estructura molecular del fármaco, y factores extrínsecos como, por ejemplo: temperatura, pH, tampón, fuerza iónica, oxígeno, luz y excipientes.

4.3.1. Estructura molecular

El mecanismo de degradación de la sustancia viene condicionado, en gran medida, por su estructura molecular, especialmente por la naturaleza de los grupos adyacentes al núcleo de reacción que son responsables de su mayor o menor reactividad. Así, por ejemplo, la hidrólisis de los grupos ésteres se ve favorecida por la presencia de grupos aceptores de electrones, ya que favorecen el ataque nucleofílico por parte de iones hidroxilo; éste es el caso de la hidrólisis de los barbitúricos en medio alcalino.

Los factores estéricos son responsables de la menor reactividad de ciertos fármacos debido a que el acceso al centro de reacción puede ser más favorable por un lado de la molécula que por el otro, hecho que a su vez se ve condicionado por el volumen del sustituyente próximo al centro de reacción; así, la ciclación del ácido isopilocárpico es 17,5 veces mayor que la de su isómero.

4.3.2. Temperatura

La temperatura es uno de los principales factores que afectan a la estabilidad de los fármacos, ya que la mayoría de las reacciones transcurren más rápidamente a medida que aumenta la temperatura.

De acuerdo con la teoría de las colisiones, la velocidad de reacción es proporcional al número de colisiones por unidad de tiempo: dado que el número de colisiones aumenta con el incremento de la temperatura, la velocidad de reacción aumenta con la temperatura.

La ecuación de Arrhenius recoge la dependencia de la constante de velocidad (k) con la temperatura absoluta (T).

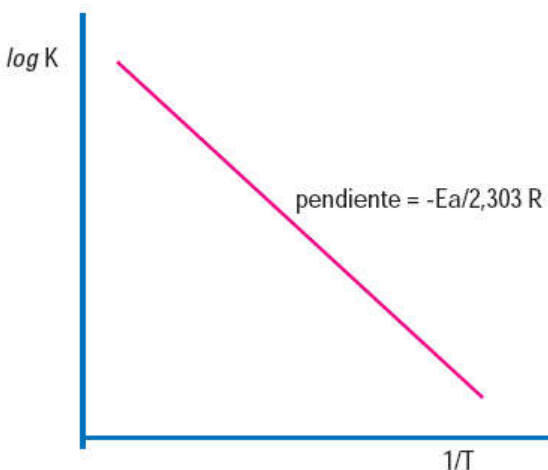
$$k = A \cdot e^{-E_a/RT}$$

Donde E_a es la energía de activación, término relacionado con la entalpía, y A el factor de frecuencia que se encuentra relacionado con el

número de colisiones y la entropía del sistema. La energía de activación, cuyo valor oscila entre 10 y 30 kcal/mol para la mayoría de las reacciones de degradación es una medida de la sensibilidad de la velocidad de degradación a los cambios de temperatura.

Un aumento de 10 °C de la temperatura, por ejemplo, de 20 a 30 °C, implica un incremento en la constante de velocidad de degradación de 1,76 si la energía de activación fuera de 10 kcal/ mol, y se elevaría hasta 5,5 veces si la energía de activación fuera de 30 kcal/mol.

La representación del logaritmo de la constante de velocidad frente al inverso de la temperatura absoluta, conocida como representación de Arrhenius, se ha utilizado de forma generalizada para predecir la estabilidad de numerosos fármacos, ya que permite por extrapolación



estimar la constante de velocidad de degradación a una temperatura dada, por ejemplo, a temperatura ambiente, a partir de las constantes de velocidad calculadas a altas temperaturas. Este principio constituye en la actualidad la base de los ensayos acelerados de estabilidad de los fármacos. Sin embargo, un requisito necesario para su aplicación es que el mecanismo de degradación sea el mismo en el intervalo de

temperaturas de interés, lo que implica asumir que la energía de activación y el factor de frecuencia se mantienen constantes e independientes de la temperatura.

4.3.3 pH

Para la mayoría de las sustancias, la catálisis específica ácido-base es el factor que mayor incidencia tiene, junto con la temperatura sobre su estabilidad. A la hora de estudiar el efecto del pH, debemos considerar si se trata de un fármaco ionizable o no, debido a las diferentes reactividades que presentan las formas no ionizadas de los electrolitos.

Los fármacos no ionizables son susceptibles de sufrir una degradación catalizada por hidrogeniones, hidroxilos, o reacciones no catalizadas o también denominada catálisis acuosa, proceso que ocurre a través de tres mecanismos en paralelo. Según predominen todos o alguno de los citados procesos, nos podemos encontrar con diferentes perfiles al representar el pH frente a la velocidad de degradación.

El perfil en “V”, caso de la eritromicina, y el perfil en “U”, caso de la cefotaxima, se observan cuando coexisten los tres procesos, aunque con diferentes grados de predominio.

En ocasiones nos podemos encontrar con situaciones donde sólo se observa alguno de los procesos, caso de la hidrólisis del lisinato de hidrocortisona, que está catalizada por hidrogeniones y no catalizada o la prometazina, que presenta un proceso catalizado por el medio acuoso y una catálisis básica.

Con respecto a fármacos susceptibles de disociarse en el intervalo de pH estudiado, el caso más simple es aquel donde tanto la forma ionizada como la no ionizada sufren una degradación no catalizada, por ejemplo, la hidrólisis de la cicloserina, observándose el denominado perfil en sigmoide o en forma de S. En la realidad nos podemos encontrar con situaciones más complejas, por ejemplo, la hidrólisis del ácido acetilsalicílico, donde la forma ionizada y no ionizada sufren catálisis específica ácido-base, de forma que la degradación tiene lugar a través de seis mecanismos diferentes. Una situación intermedia la constituye la hidrólisis de la indometacina, donde la forma no ionizada sufre catálisis ácida y no catalizada, mientras que la forma ionizada sufre una catálisis acuosa y básica, respectivamente.

La catálisis general ácido-base se observó por primera vez en los años 50 en la hidrólisis del cloranfenicol, proceso catalizado por las diferentes especies del tampón fosfato.

4.3.4 Fuerza iónica.

El conocimiento de la fuerza iónica del medio puede aportar información sobre el mecanismo de degradación y consecuentemente nos permite actuar para evitar su degradación.

Para evaluar el efecto de la fuerza iónica sobre la constante de velocidad de degradación se suele recurrir a la ecuación de Guntelberg. Esta ecuación nos indica que la constante de velocidad de degradación es independiente de la fuerza iónica cuando, al menos, una de las especies reaccionantes es no iónica. A medida que aumenta la fuerza iónica, la velocidad de reacción entre iones de carga opuesta disminuye, caso de la triamcinolona, mientras que la velocidad de reacción entre iones de carga similar aumenta, incrementando la inestabilidad del fármaco, como ocurre, por ejemplo, con la degradación de la bencilpenicilina .

4.3.5. *Disolvente*

Los efectos del disolvente sobre la estabilidad pueden ser muy variados e incluso difíciles de predecir. Los cambios en el disolvente pueden implicar modificaciones de las propiedades físicoquímicas de la sustancia como el pKa, tensión superficial y viscosidad, que afectan indirectamente a la velocidad de degradación. También se han observado cambios en el mecanismo de degradación, caso del ácido acetilsalicílico, que presenta un mecanismo de degradación diferente en medio acuoso o alcohólico. En otros casos se ha observado un aumento de la estabilidad en presencia de un cosolvente: por ejemplo, la hidrólisis de barbitúricos es 6,7 veces mayor en agua que en una mezcla de etanol-agua al 50%.

4.3.6. *Oxígeno*

Desde un punto de vista cinético, la oxidación del fármaco depende fundamentalmente del contacto con oxígeno, concentración del mismo (por ejemplo, la oxidación del ácido ascórbico) y de la especie radical en la que se encuentra el oxígeno. Por tanto, a la hora de hablar de oxidación no sólo hemos de considerar la simple exposición del fármaco, sino las condiciones bajo las que se produce: por ejemplo, la presencia de luz favorece la conversión del oxígeno triplete (estado natural) a singlete simple, que es una especie más reactiva y oxidante; presencia de iones metálicos y otros oxidantes.

La oxidación de la epinefrina depende de la presencia de iones metálicos, de la concentración de oxígeno y el pH, observándose un incremento en la velocidad de oxidación a pH elevados. La razón de ello se debe a que la forma aniónica es más sensible a la oxidación.

4.3.7. *Luz*

No resulta fácil estudiar el efecto de la luz sobre la estabilidad de los productos desde un punto de vista cuantitativo dado que la cantidad y la longitud de onda de los fotones incidentes, así como las diferentes distribuciones espectrales del fármaco y de la fuente de luz utilizada, afectan a la velocidad de degradación del fármaco.

Por ejemplo, la fotodegradación de la nifedipina depende del número de fotones incidentes y de la longitud de onda de los mismos, siendo máxima a 420 nm. La fotodegradación de la sulpirida es mayor en presencia de una lámpara de mercurio, fuente de energía ultravioleta, que en presencia de una lámpara fluorescente, que irradia principalmente luz visible.

5. ESTABILIDAD FÍSICA Y MICROBIOLÓGICA

Un aspecto muy importante en relación con la estabilidad es la conservación de sus características físicas a lo largo de todo el periodo de validez.

Ciertos cambios en las características físicas durante el almacenamiento pueden ser tan trascendentales como la degradación química del principio activo.

El cambio de forma cristalina del principio activo, por ejemplo un esteroide, puede dar lugar como resultado a una forma terapéuticamente inactiva; el crecimiento cristalino del principio activo puede afectar posteriormente a la velocidad de disolución, disminuyendo como consecuencia la velocidad de absorción, lo que puede producir niveles subterapéuticos o inferiores a los deseados.

Es fundamental el estudio de la estabilidad física junto con la química.

Existen numerosas vías de degradación físicas que pueden afectar a las diferentes características de las distintas sustancias.

Entre las más importantes pueden destacarse las siguientes:

Crecimiento cristalino, polimorfismo, sedimentación, floculación y solvatación.

Por último, se debe comentar que la inestabilidad microbiológica surge como consecuencia de la posibilidad de que se utilicen materias primas, contaminadas con microorganismos.

Esta contaminación puede provocar variaciones en las características organolépticas o incluso generar la aparición de determinados productos de degradación. Por tanto, resulta importante y necesario evaluar este tipo de estabilidad que puede comprometer el periodo de validez del producto.

Se debe mostrar especial atención a este aspecto en el caso de las formas farmacéuticas que requieran esterilidad del preparado, como es el caso de los colirios o los fármacos de administración parenteral. La contaminación microbiológica en estos casos no sólo comprometerá el periodo de validez, sino que podrá provocar una enfermedad infecciosa al paciente.

6. CRITERIOS DE CONSERVACIÓN Y CADUCIDAD

Para realizar un almacenamiento seguro hay que estudiar las condiciones necesarias, por ejemplo: diseño especial de locales o depósitos de almacenamiento (incluidas paredes de protección y ventilación), materias incompatibles, condiciones de almacenamiento (temperatura y límite intervalo de humedad, luz, gases inertes, etc.).

Llegado el caso, indicar las cantidades límites que pueden almacenarse. Indicar, en concreto, cualquier dato específico, por ejemplo, el tipo de material utilizado en el envase contenedor de la sustancia o el preparado.

6.1 Envasado

Dado que la mayoría de los principios activos y productos químicos utilizados en el laboratorio de galénica son considerados sustancias peligrosas. Deben comercializarse en envases que cumplan las siguientes condiciones:

- Estar diseñados y fabricados de tal modo que no sean posibles pérdidas de contenido (siempre que no dispongan de dispositivo especiales de seguridad).
- Los materiales con los que estén fabricados y sus cierres no deberán ser atacables por el contenido, ni formar combinaciones peligrosas con el cierre.
- Los envases y cierres deberán ser fuertes y sólidos.
- Los recipientes con un sistema de cierre reutilizable deberán estar diseñados de forma que pueda cerrarse el envase varias veces sin pérdida de su contenido.

6.2 Etiquetado

- *De los productos químicos:*

Todo producto químico, sustancia o preparado, clasificado como peligroso debe incluir en su envase una etiqueta bien visible que es la primera información básica que recibe el usuario sobre los peligros inherentes al mismo y sobre las precauciones a tomar en su manipulación. Esta etiqueta, redactada en el idioma oficial del Estado, contendrá:

- *Nombre de la sustancia.* Puede aparecer con la nomenclatura EINECS (Inventario europeo de sustancias comercializadas existentes) o en el ELINCS (Inventario europeo de sustancias notificadas) o, si no aparece

en ellos, una nomenclatura química reconocida internacionalmente, tal como ISO o IUPAC.

- *Nombre, dirección y teléfono del fabricante o importador.* Es decir, del responsable de su comercialización en la Unión Europea (UE).
- *Símbolos e indicaciones de peligro normalizadas* para destacar los riesgos principales.
- *Frases R* que permiten identificar y complementar determinados riesgos mediante su descripción. La redacción de las frases R y sus combinaciones se ajustará a los textos establecidos.
- *Frases S* que, a través de consejos de prudencia, establecen medidas preventivas para la manipulación y utilización. La redacción de las frases S y sus combinaciones se ajustará a los textos establecidos.
- *Frases EUH:* se trata de frases que describen información suplementaria sobre peligros. Por ejemplo: EUH001: explosivo en estado seco, o EUH029: provoca gases en contacto con el agua.

- *De los principios activos:*

Es improbable, tanto por motivos económicos como de disponibilidad de infraestructura, que la mayoría de las oficinas de farmacia o servicios farmacéuticos dispongan de los aparatos necesarios para realizar las determinaciones analíticas de materias primas y productos elaborados en conformidad con lo establecido en la Farmacopea Española y el Formulario Nacional.

Puesto que el objetivo de esta exigencia es que el farmacéutico responsable garantice la calidad de la materia prima que utiliza en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales, se adquirirán las materia prima en centros autorizados y controlados que proporcionan sus correspondientes boletines, acreditando que las materias primas han sido fabricadas y manipuladas siguiendo las normas de correcta fabricación que garantizan el cumplimiento de los requisitos de pureza, identidad, riqueza y toxicidad aguda definidos.

El etiquetado de las materias primas debe ser perfectamente legible y preciso. En la etiqueta constará como mínimo:

a) Nombre de la materia prima, expresada en DOE o, en su defecto, en DCI.

- b) Número de registro interno, que indicará que la materia prima ha sido controlada y aceptada, y que permitirá constatar en cualquier momento, acudiendo al registro, el origen y la calidad de la materia prima considerada.
- c) Fecha de caducidad o, en su defecto, del próximo control analítico.
- d) Condiciones especiales de almacenaje, si las precisa.
- e) Cantidad y riqueza.

En general, todas las materias primas adquiridas en los laboratorios legalmente autorizados en España tienen en sus etiquetas todos los datos citados salvo el número de registro interno, que es el único que tendrá que añadirse.

6.3. Almacenado

La Zona destinada a almacenamiento. Estará diseñada de forma que en ella se puedan colocar con orden las materias primas, debidamente separados y clasificadas según su naturaleza con el fin de evitar que se produzcan confusiones y errores.

Se debe disponer de un lugar seguro y para la conservación y depósito de productos químicos de tal forma que se evite la combinación accidental de sustancias químicas con otras incompatibles que pudieran dar lugar a reacciones peligrosas.

La separación de productos químicos deberá realizarse atendiendo en primer lugar a la inflamabilidad y en segundo lugar por la incompatibilidad del producto con el agua. Se podrían agrupar los productos tal como se indican a continuación

Para el almacenamiento de pequeñas cantidades se puede clasificar el material en:

- Inflamables, separados del resto y almacenados en armarios de seguridad en una zona ventilada y lejos de fuentes de ignición.
- Ácidos fuertes
- Bases Fuertes
- Oxidantes fuertes
- Tóxicos que no presenten los riesgos anteriores.

- El almacenamiento de productos termolábiles se hará en cámaras frigoríficas, con capacidad y temperatura adecuadas, y dotadas de los correspondientes sistemas de registro de temperatura.
- Los estupefacientes, sustancias psicotrópicas y otros productos sometidos a control especial, se almacenarán en áreas con las debidas medidas de seguridad y estarán bajo la responsabilidad del Director técnico, que deberá cumplir con la normativa específica que regula estos productos.

Cuando los principios activos llegan a la oficina de farmacia deben ir acompañados del correspondiente certificado de análisis.

Los métodos analíticos utilizados serán los más apropiados y fiables para cada tipo de producto. En cualquier caso, se ajustarán a lo requerido por la Real Farmacopea Española o, en su defecto, por las de los países de la CEE, la Farmacopea Internacional u otras Farmacopeas de reconocido prestigio.

Los resultados analíticos se reflejarán en un boletín de análisis en el cual, como mínimo, deberán figurar los datos siguientes:

- a) Número de lote.
- b) Ensayos realizados, métodos de análisis y resultados obtenidos.
- c) Fecha de caducidad o, en su defecto, de próximo control analítico.
- d) Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el responsable del análisis y por el Director técnico del almacén.

El laboratorio de control deberá guardar muestra de todos y cada uno de los productos analizados junto con su correspondiente boletín de análisis, que se conservará durante todo el período de validez del producto, y un año adicional más de margen.

6.4. Periodo de validez y caducidad.

Una vez estudiados los factores de afectan a la estabilidad, y los mecanismos de degradación del fármaco, es necesario establecer el periodo de validez y con él, la fecha de caducidad.

El periodo de validez se define como el periodo de tiempo en el que las características de un medicamento se modifican sólo dentro de unos límites razonables.

La fecha de caducidad se puede definir como el periodo de tiempo durante el cual el medicamento mantiene un mínimo del 90% de p.a. sin que se aprecien modificaciones físicas ni desarrollo microbiano.

Para establecer ambas, se recurre a los **estudios de estabilidad**.

Estos estudios pueden ser:

1. Estudios de estabilidad acelerada:

Pretenden conseguir un incremento de la velocidad de degradación química y los cambios físicos de las sustancias mediante condiciones extremas.

Se consigue así predecir el período de validez en condiciones normales, reduciendo el tiempo de ensayo. Para ello los datos se representan en una gráfica en la que los resultados se extrapolan al tiempo necesario.

2. Estudios a tiempo real (largo plazo).

Se realizan bajo las condiciones previstas de conservación del producto una vez comercializado: $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ y $65\%\pm 5\%\text{HR}$. El objetivo es determinar el período de validez.

3. Estudios en uso.

Se realizan para aquellos medicamentos que se han de diluir o reconstituir antes de su utilización. Se obtiene el período de validez una vez reconstituido.

Con estos estudios se obtendrá el **periodo de validez provisional**, que es aquel que se aprueba al otorgarse la Inscripción en el Registro, a partir de los resultados obtenidos en los estudios acelerados y a tiempo real (máximo 2 años). A partir de los resultados obtenidos de estudios de estabilidad a largo plazo (máximo cinco años) se obtiene el **periodo de validez definitivo**, que es aquel que se aprueba en la etapa posregistro para confirmar o ampliar el período de validez provisional.

7. CONCLUSIONES

1. *Estabilidad*: Capacidad de principios activos y productos químicos para mantener sus especificaciones físicas, químicas, terapéuticas y toxicológicas.

2. *Plazo de validez*: Es el periodo de tiempo durante el cual mantienen la composición y actividad.

3. *Fecha de caducidad*: Fecha a partir de la cual se estima que los principios activos y productos químicos no cumplen las especificaciones.

4. *Mecanismos de degradación* En sólidos Reacciones fotoquímicas, térmicas y reacciones sólido gas. En líquidos: Hidrólisis, Oxidación Fotodegradación

5. *factores que condicionan la estabilidad*: humedad, temperatura, luz y oxígeno, forma cristalina y polimorfismo.

6. *estabilidad física* cambios en las características físicas durante el almacenamiento pueden ser tan trascendentales como la degradación química del principio activo.

7. *Inestabilidad microbiológica* puede provocar variaciones en las características organolépticas o incluso generar la aparición de determinados productos de degradación.

8. *Criterios de conservación y caducidad*: se adquirirán las materias primas en centros autorizados y controlados que proporcionan sus correspondientes boletines, acreditando que las materias primas han sido fabricadas y manipuladas siguiendo las normas de correcta fabricación que garantizan el cumplimiento de los requisitos de pureza, identidad, riqueza y toxicidad aguda definidos.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Guía para la realización de estudios de estabilidad de medicamentos
- Real Decreto 255/2003, de 28 de febrero (M. Presid., BOE 4.3.03) por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos.
- M^a José Berenguer Subils y Enrique Gadea Carrera. NTP 635: Clasificación, envasado y etiquetado de las sustancias peligrosas. Ministerio de Asuntos Sociales. Instituto Nacional de Seguridad e higiene en el trabajo.
- Curso de Formulación Magistral Tomo I. CGCOF:
 - Rosa M.^a Hernández Martín, Manuela Igartua Olaetxea José Luís Pedraz Muñoz. Preformulación. Concepto e Importancia. estudios de preformulación.
 - Visitación Gallardo Lara, M.^a Adolfinia Ruiz Martínez. Sustancias Auxiliares: aditivos que mejoran la estabilidad biológica y físico-química. Conservantes.
 - José Bruno Fariña Espinosa, Alexis Oliva Martín, Matías Llabrés Martínez. Estabilidad y estabilización de las formas farmacéuticas.