



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea



ZTF-FCT
Zientzia eta Teknologia Fakultatea
Facultad de Ciencia y Tecnología



FACULTAD DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA. LEIOA

TRABAJO FIN DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS BAJO SISTEMAS BPL Y GMP

Alumno/a *Nistal Bovill, John Calixto*

Fecha *Junio 2015*

Director

Prof. Dr. José María
Castresana Pelayo

Curso Académico

2014/15

I. AGRADECIMIENTOS

La realización del presente trabajo final del grado es fruto de las orientaciones y sugerencias del profesor Dr. D. José María Castresana Pelayo, quien me ha conducido durante estos meses las dudas que durante la realización del mismo me surgieron.

Deseo agradecer de manera especial la oportunidad que el Laboratorio de Desarrollo Farmacéutico de la FUNDACIÓN TECNALIA RESEARCH & INNOVATION me ha brindado para elaborar este proyecto, así como a mis instructores D. Fernando Sánchez Leal y Dña. Arantza Navarro Álvaro y a todo el equipo técnico por haberme aportando valiosas observaciones que en todo momento me guiaron para el desarrollo de este trabajo.

Y por supuesto, a mi tutora Dña. M^a Pilar González Marcos cuyos conocimientos y apoyo durante estos últimos años han sido de gran ayuda no solo como estudiante sino como persona.

II. ÍNDICE

RESUMEN	IV
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	2
3. DESARROLLO	3
3.1 EL TIEMPO DEL DESARROLLO FARMACÉUTICO	3
3.2 MEDICAMENTOS GENÉRICOS	5
3.3 BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD	5
3.4 PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	5
3.5 FORMAS FARMACÉUTICAS	6
3.5.1 Comprimidos	6
3.6 MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO	7
4. SISTEMAS BPL Y NFC	8
4.1 NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN	8
4.2 BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO	8
4.2.1 Procedimientos Normalizados de Trabajo	9
4.2.2 Programa de Garantía de Calidad	10
5. VALIDACIÓN Y MÉTODOS OFICIALES	12
6. ESTUDIOS EN EL DESARROLLO GALÉNICO	15
6.1 DESCRIPCIÓN DE ENSAYOS EN DESARROLLO GALÉNICO	15
6.1.1 Tamaño de partícula	15
6.1.2 Solubilidad	15
6.1.3 Incompatibilidad de excipientes	15
6.1.4 Perfil de disolución <i>in vitro</i>	16
7. ESTABILIDAD	17
7.1 TIPOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	18
7.2 ENSAYOS A ESTUDIAR EN COMPRIMIDOS	20
7.2.1 Ensayo de dureza	20
7.2.2 Ensayo de friabilidad	20
7.2.3 Ensayo de uniformidad de masa y contenido	20
7.2.4 Ensayo de humedad	20
7.2.5 Determinación del porcentaje de disolución	20
7.2.6 Ensayo de disgregación	20
7.2.7 Ensayo de impurezas	21

8. EQUIPOS	22
8.1 EQUIPOS GENERALES	22
8.2 EQUIPOS ESPECÍFICOS	22
9. ESTUDIO DE UN CASO CONCRETO Y RESULTADOS	24
9.1 EL PRINCIPIO ACTIVO	24
9.2 EXCIPIENTES UTILIZADOS	24
9.3 CARACTERIZACIÓN DEL MEDICAMENTO GÉNÉRICO	25
9.3.1 Tamaño de partícula	25
9.3.2 Solubilidad	25
9.3.3 Incompatibilidad de excipientes	26
9.3.4 Perfiles de disolución <i>in vitro</i>	28
9.4 PRUEBAS DE ESTABILIDAD	29
9.4.1 Evaluación del material de acondicionamiento y de caracteres organolépticos	29
9.4.2 Medida de la humedad	29
9.4.3 Ensayo de masa media	29
9.4.4 Ensayo de disgregación	30
9.4.5 Ensayo de dureza	30
9.4.6 Ensayo de disolución	31
9.4.7 Ensayo de contenido	31
9.4.8 Ensayo de impurezas	32
9.5 CARACTERIZACIÓN DEL MEDICAMENTO DE REFERENCIA	34
10. CONCLUSIONES	36
11. BIBLIOGRAFÍA	37
12. NOMENCLATURA	39
ANEXO	

III. RESUMEN

Este trabajo de fin de grado, enmarcado en las primeras fases del desarrollo de medicamentos tanto nuevos como genéricos, es un proyecto en colaboración con la empresa TECNALIA RESEARCH & INNOVATION, y su objetivo es conseguir el desarrollo de medicamentos y el estudio de estos por medio de estudios de estabilidad, cuya finalidad es permitir hacer propuestas sobre la fecha de vencimiento o caducidad y en qué condiciones se debe de almacenar dicho producto.

La calidad de cualquier producto es requisito fundamental en la sociedad actual y más en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos, donde la exigencia de los sistemas de garantía de calidad como los de Normas de Correcta Fabricación y Buenas Prácticas de Laboratorio es cada día mayor. La validación de los ensayos y las técnicas utilizadas permiten la veracidad y la trazabilidad de los resultados obtenidos en cualquier parte del mundo, lo que añadido a métodos oficiales y farmacopeas supone una gran fuente de información supeditado siempre por un control de las agencias reguladoras.

Al finalizar el trabajo se habrán alcanzado una serie de conclusiones gracias a los resultados obtenidos por los ensayos de laboratorio, sobre las propiedades y estabilidad del medicamento en estudio además de la influencia de los diversos factores en este.

1. INTRODUCCIÓN

La preparación y formulación de los medicamentos se consideró durante muchos años como una disciplina constituida de conocimientos empíricos y descriptivos que se han transformado en la actualidad de alto rigor científico.

La Tecnología Farmacéutica nexo de unión entre la Ingeniería Química y la Farmacia, se ha desarrollado de manera exponencial en las últimas décadas, justificada por un mercado farmacéutico cada vez con más auge. La necesidad de producir medicamentos a gran escala a nivel mundial ha determinado importantes progresos tanto en el campo tecnológico como en el de la salud.

La producción industrial de medicamentos plantea nuevos retos, lo que constituye un motor importante de la investigación, considerando siempre los estándares de calidad exigidos por las normativas vigentes.

En cuanto a la industria farmacéutica en España, el mercado de medicamentos asciende al 1,25% del PIB y el empleo generado por las compañías españolas supera los 40.000 puestos directos de trabajo de los cuales más de un 10% desarrollan su labor en actividades de I+D. Eso lleva a decir que el sector farmacéutico con sus casi 928 millones de euros invertidos anualmente es el sector líder en España en I+D en 2013, con un 20 % de capital privado invertido. En la Figura 1 se observan los diferentes porcentajes en los diferentes sectores de la industria farmacéutica.

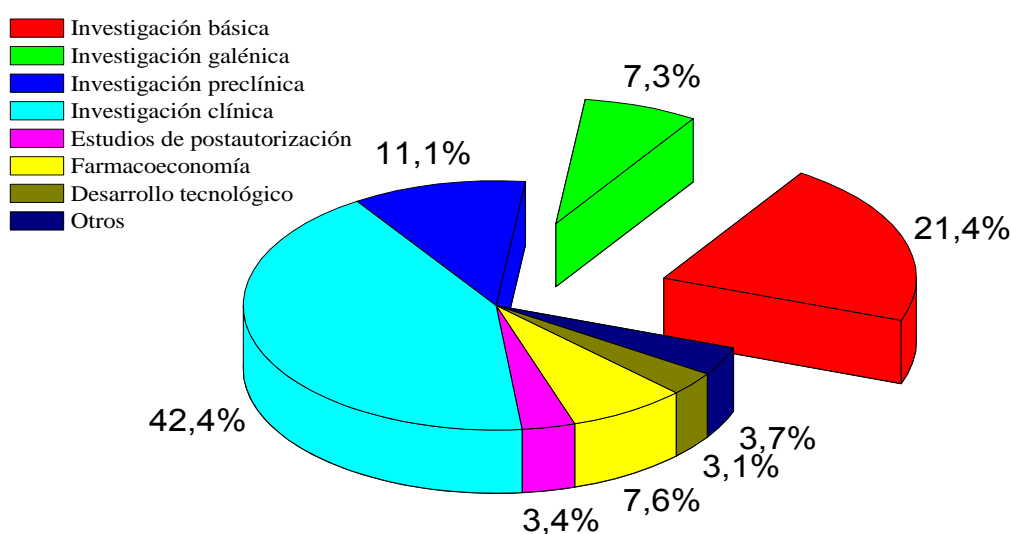


Figura 1. Distribución de la inversión en actividades I+D en España (Farmaindustria, 2013)

Este trabajo se desarrolla en el ámbito de la Tecnología Farmacéutica, dentro de la investigación básica y galénica, primeras etapas del desarrollo de nuevos medicamentos y de medicamentos genéricos.

El estudio de la estabilidad de medicamentos requiere un conocimiento multidisciplinar, desde el conocimiento de técnicas analíticas hasta la Biología, pasando por la Química. Centrándose en esta última, es destacable conocer los compuestos orgánicos utilizados y la descripción de modelos cinéticos para predecir la fecha de vencimiento del medicamento en cuestión.

2. OBJETIVOS

Este trabajo trata de cómo abordar un estudio de estabilidad de un medicamento, bajo unos sistemas que garanticen la calidad del producto farmacéutico, y su objetivo es desarrollar una serie de ensayos cuya última finalidad es establecer los mecanismos y factores que afectan a la estabilidad del fármaco y por tanto a la caducidad. Por ello, se han planteado los siguientes objetivos:

1. Estudiar los procesos y metodologías llevadas a cabo sobre un medicamento para conocer su estabilidad.
2. Conocer y desarrollar las técnicas bajo los sistemas BPL y GMP para el caso de un medicamento en estudio.
3. Conocer, comparar y diferenciar los medicamentos llamados de referencia con los Equivalentes Farmacéuticos Genéricos.

3. DESARROLLO

3.1 EL TEMPO DEL DESARROLLO FARMACÉUTICO

El concepto de desarrollo galénico, se acuñó en honor a Galeno, médico griego nacido en siglo II d. C, que hizo una gran labor como recopilador del saber de las ciencias de la salud, que desarrolla en su obra más importante *“Sobre el método terapéutico”*.

Hoy en día la definición actualizada del desarrollo galénico define a esta como la ciencia aplicada que estudia la transformación de los principios activos y productos auxiliares o excipientes en medicamentos eficaces, seguros y estables. Se ocupa particularmente de seleccionar las formas farmacéuticas más adecuadas a la acción terapéutica y de estudiar y resolver los problemas físicos, químicos y tecnológicos que plantean la dosificación (cantidad de principio activo), elaboración y acondicionamiento, así como los relacionados con la calidad, estabilidad y biodisponibilidad de los principios activos en su forma farmacéutica (Faulí i Trillo, 1993).

La etapa de preformulación se basa en el conocimiento de las características fisicoquímicas y biológicas de las sustancias activas que pueden afectar al diseño y desarrollo de la forma farmacéutica que resulte más adecuada a la vía de administración en cuanto a eficacia y proceso de fabricación.

La denominación anglosajona, cada vez más extendida, cambia la denominación desarrollo galénico por el de Tecnología Farmacéutica, ambos deben considerarse equivalentes. No obstante existe una gran diferencia si a este nuevo término se le añade el concepto industrial, (Suñé i Negre, 1991), ya que este último consiste en el conjunto de conocimientos de las operaciones materiales ejecutadas en serie para la obtención, transformación, preparación, acondicionamiento, almacenamiento control y transporte de varios productos primarios para la consecución de un medicamento.

La elaboración industrial de un medicamento pasa previamente por una etapa de preformulación y desarrollo con el objetivo de diseñar un producto de calidad y un proceso de fabricación para obtener un producto consistente.

Se evalúan en esta etapa la cristalinidad y el polimorfismo de la sustancia activa, el punto de fusión, la solubilidad, el tamaño de partícula, la velocidad de disolución, la fluidez, la compatibilidad entre fases activas y excipientes y por último la estabilidad del fármaco. Estas propiedades tienen una gran influencia en la cantidad y velocidad a la que el principio activo aparecerá en la sangre tras su administración y, por lo tanto determinará la intensidad y duración de la respuesta farmacológica (Vila Jato, 2008).

También deben caracterizarse las propiedades de los excipientes y justificar su incorporación a la formulación, a la vez que identificar aquellas etapas del proceso de fabricación críticas para la calidad del producto terminado, diseñando los controles adecuados en el proceso de producción industrial. Se identifican aquí los problemas que pudieran tener en la producción industrial del fármaco a gran escala reconsiderando el diseño inicial de la forma farmacéutica si fuera necesario.

Una vez optimizada la formulación de la sustancia activa para la administración por una vía concreta y en una forma de dosificación, se elaboran lotes piloto para la evaluación *in vivo* en los ensayos clínicos, esta etapa dura aproximadamente 5 años.

Hasta ahora en el desarrollo de la formulación no conocemos los posibles efectos que pueden llegar a tener en los seres vivos, por lo que a continuación se desarrollan las fases clínicas.

La fase clínica se divide en la fase preclínica y clínica. La primera se realiza exclusivamente en laboratorio, experimentando con animales y estos ensayos sirven para demostrar la falta de efectos adversos en el medicamento.

Una vez finalizada la fase preclínica, es necesario solicitar autorización a las autoridades reguladoras para empezar la fase clínica, en el caso de Europa la EMA (European Medicines Agency), presentando los resultados preclínicos, y una vez dado el visto bueno por la agencia, se inicia la fase clínica que se subdivide a su vez en cuatro fases (I, II, III y IV). A diferencia de la fase preclínica, en estos ensayos se busca la eficacia terapéutica en personas, las diferentes fases se diferencian en la duración del estudio y las personas a ser estudiadas, como se observa en la Figura 2. La fase IV tiene lugar cuando ya ha sido autorizado el fármaco y consiste en realizar un seguimiento después de su comercialización, estos estudios se conocen mediante el nombre de farmacovigilancia.

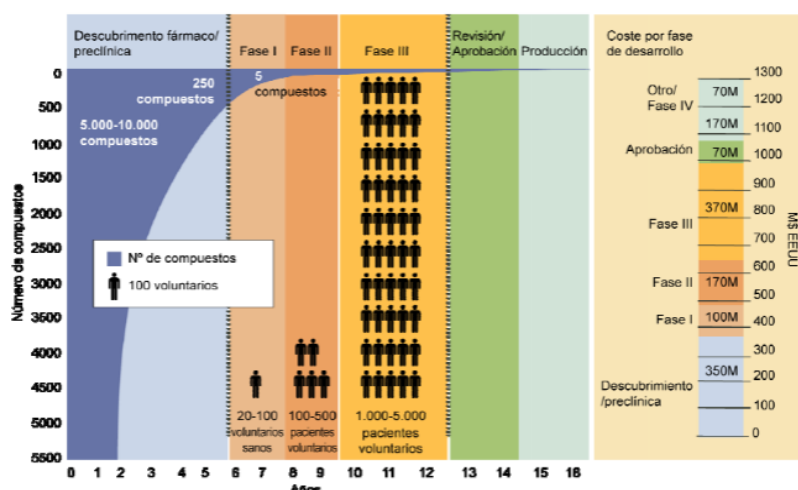


Figura 2. Etapas desde el descubrimiento hasta la producción de medicamentos (Genoma España, 2012)

Una vez aprobado el medicamento, se inicia la producción, donde juega un valor muy importante la patente sobre un medicamento. En España el tiempo de vida de una patente empieza a contabilizarse a partir de la fecha de solicitud de ésta (20 años), y puesto que para el comienzo de la explotación del medicamento pueden transcurrir hasta 12 años, la vida real de la patente se ve enormemente reducida (entre 7 y 10 años). Este dato es muy importante en el sector farmacéutico, ya que la enorme inversión de tiempo y capital empleados en I+D solo podrá justificarse si luego el fármaco se puede explotar en régimen de monopolio durante un tiempo suficiente, y de esta manera obtener beneficios que recompensen el elevado coste de la inversión (Pérez y Sobredo, 1990).

Debido a estos desajustes en los tiempos de autorización para comercializar el producto y concesión de la patente, la UE consideró necesario otorgar una protección adicional a la industria farmacéutica para compensar este tiempo, existiendo la posibilidad de gozar de 5 años adicionales correspondientes al CCP (Certificados de Complementarios de Protección), con un máximo de protección por medio de patente más CCP de 15 años.

3.2 MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Una vez perdida la protección de la patente, es muy habitual el lanzamiento al mercado de medicamentos por parte de otras empresas farmacéuticas, que presentan la misma forma farmacéutica e igual composición tanto cualitativa como cuantitativa en sustancias farmacológicamente activas al medicamento patentado o de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad ha sido demostrado como equivalente terapéutico del mismo. Estos medicamentos se conocen como “Especialidad Farmacéutica Genérica”, o comúnmente como genéricos.

Los primeros medicamentos genéricos se comercializaron en 1997 y su número ha ido aumentando paulatinamente (Hernández et al., 2010), sobre todo en compuestos de amplio uso como antibióticos y antihipertensivos. Los genéricos se identifican siempre por llevar a continuación de su nombre las siglas EFG en su envase.

La Directiva 2004/27/CE del Parlamento y Consejo, de 31 de marzo, define al medicamento genérico como aquel medicamento que cumple los siguientes requisitos:

- Tener la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas o sus fracciones activas que el medicamento de referencia.
- Tener la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia.
- Haber demostrado bioequivalencia con el medicamento de referencia por estudios adecuados a su biodisponibilidad.

3.3 BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

Para conseguir el efecto terapéutico deseado es necesario que el principio activo llegue a su lugar de acción. Esta respuesta depende de parámetros cinéticos característicos de la biofarmacia que adquieren gran importancia para el desarrollo de medicamentos genéricos nuevos. Estos términos son la biodisponibilidad y bioequivalencia y deben de ser estudiados durante la etapa de preformulación.

Se entiende por biodisponibilidad a la cantidad y velocidad de incorporación de un principio activo al torrente sanguíneo, en cambio la bioequivalencia consiste en la evaluación comparativa entre dos formulaciones de un medicamento que contiene el mismo principio activo.

Los términos farmacocinéticos dependen de muchas variables como la dosis de principio activo y excipientes, la velocidad de disolución, la eficacia y las formas farmacéuticas entre otros.

3.4 PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES

El principio activo se define como toda materia, cualquiera que sea su origen (humano, animal, vegetal...) a la cual se le atribuye una actividad apropiada para construir un medicamento, entre los más conocidos el paracetamol, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno.

Los excipientes son aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad (Aulton, 2004), siendo los más conocidos los que se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Excipientes más utilizados en la industria farmacéutica (Guía Cinfa, 2014)

Excipientes	Función	Ejemplos	Nº CAS
Aglutinantes	Son sustancias que unen las partículas entre sí, aumentan la resistencia a la rotura de los comprimidos, pero reducen su velocidad de disolución	- Sorbitol - Xilitol	50-70-4 87-99-0
Colorantes	Sustancias que se añaden a los medicamentos sólo con el propósito de darles color	- Dióxido de titanio - Tartracina	13463-67-7 1934-21-0
Diluyentes	Sustancias con función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de los comprimidos	- Almidón - Lactosa	9005-84-9 63-42-3
Disgregantes	Aumentar la velocidad de disgregación	- Celulosa - Almidón	9004-32-4 63-42-3
Lubricantes	Consiste en reducir o eliminar la fricción entre la mezcla para comprimir la superficie de las matrices y los punzones	- Estearato de magnesio - Estearato de calcio	557-04-0 1592-23-0
Solubilizantes	Sustancias que aumentan la estabilidad de la suspensión o facilitando la solubilidad del principio activo	- Gelatina hidrolizada - Glicerina	68410-45-7 56-81-5

3.5 FORMAS FARMACÉUTICAS

La forma farmacéutica es la disposición individualizada a la que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. O dicho de otra forma, la disposición externa que se da a las sustancias medicamentosas para facilitar su administración. Según los autores se pueden clasificar de varias maneras. En este texto se recogen en función de la vía de administración:

Estas son aplicación cutánea, nasal, ocular, rectal y la más conocida la vía oral. Sin lugar a duda, la vía oral es la más utilizada para la administración de medicamentos, ya que presenta numerosas ventajas por su sencillez, seguridad y comodidad.

Dentro de la administración por vía oral existen los sistemas sólidos que contienen formas farmacéuticas como;

- Sobres, cápsulas y comprimidos.

Y sistemas líquidos que contienen formas farmacéuticas como;

- Jarabes, emulsiones y soluciones.

Debido a la gran cantidad de formas farmacéuticas se dará más importancia a los comprimidos, ya que es la forma farmacéutica del estudio posterior de estabilidad.

3.5.1 Comprimidos

Los comprimidos son una forma farmacéutica sólida, obtenida por compactación mecánica de una mezcla pulverizada, contiene tanto el principio activo como los excipientes y constituyen una alta estabilidad al tratarse de un producto seco y de bajo coste relativo ya que se dispone de procesos de fabricación industrial con elevada capacidad de producción. Además de la administración por vía oral, también puede ser administrado por vía vaginal y sublingual.

Actualmente los comprimidos representan entre el 60-70% de todas las formas de dosificación (Vila Jato, 2008). Dentro de los comprimidos existen otras variantes con el fin de ejercer la mayor absorción del medicamento, por ejemplo los comprimidos masticables y efervescentes.

Los comprimidos convencionales están destinados para ser ingeridos y liberar el principio activo en el tracto gastrointestinal. La introducción de excipientes mejora y controla la liberación del principio activo y de su rendimiento.

La gran difusión antes comentada de esta forma farmacéutica es consecuencia de las numerosas ventajas que presenta, destacando:

- Exactitud de la dosificación.
- Fácil administración debido a su compactación.
- Buenas propiedades físicas, químicas y biológicas.
- Coste de elaboración y fabricación a gran escala, bajo.

En cuanto a sus principales desventajas podemos encontrar:

- No existe protección exterior
- Pueden plantear problemas de biodisponibilidad

3.6 MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

Se entiende como material de acondicionamiento todos los componentes de un medicamento que no son estrictamente la formulación que se administra al organismo. Según la Farmacopea Europea un envase es un dispositivo para contener un producto y que está en contacto directo con este. El envase permite un cierre que está diseñado para permitir la extracción adecuada según su uso y protege el producto minimizando la posible degradación del medicamento.

Los blíster son la forma más habitual de acondicionamiento en cápsulas y comprimidos. Su característica principal son los alvéolos individuales donde se aloja la forma acondicionada y confieren una gran protección de la luz, oxígeno, humedad y temperatura (Lozano et al., 2012).

En la actualidad los blíster pueden ser de diferentes materiales que proporcionan diferentes grados de protección, cabe destacar los blíster Aluminio/PVC y los Aluminio/Aluminio descritos en la Figura 3.

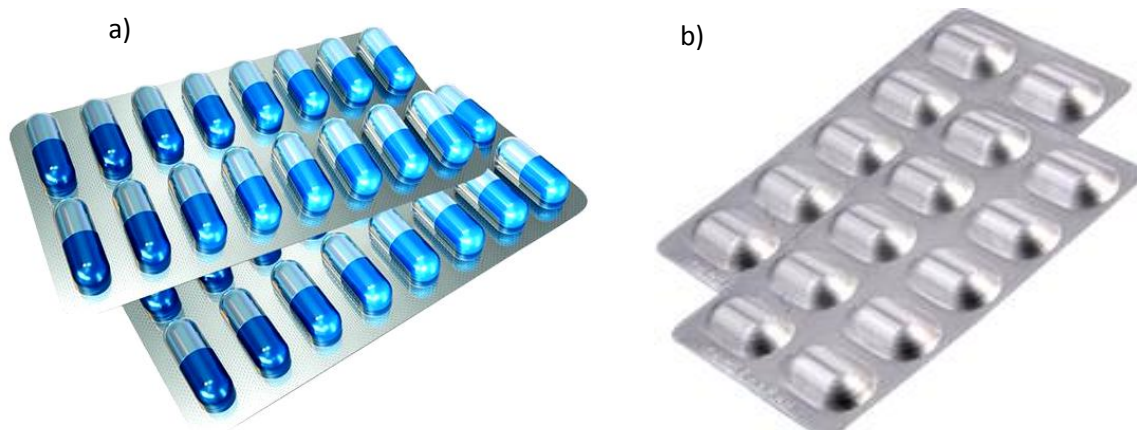


Figura 3. Material de acondicionamiento (a) ALU/PVC y (b) ALU/ALU

4. SISTEMAS BPL Y NCF

La calidad de un producto es requisito indispensable para su comercialización y adquiere especial relevancia en el caso de los productos farmacéuticos al existir un grave riesgo para la salud si presentan deficiencias.

Para poder fabricar medicamentos de calidad se han de establecer un conjunto de actividades organizadas, para garantizar que dichos medicamentos respondan a su uso previsto, implementando Sistemas de Garantía de Calidad necesarios y acordes con la idea de que la calidad de un medicamento se crea desde el inicio de su proceso de producción observando las Normas de Correcta Fabricación (Hernández et al., 2010).

4.1 NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN (NCF)

Conocidas también por GMP en inglés (Good Manufacturing Practice), son el conjunto de medidas que cada establecimiento farmacéutico debe poner en práctica para garantizar la calidad de su producción, debiendo dictar todas las disposiciones necesarias para asegurar que los medicamentos fabricados ofrezcan la calidad que corresponde al uso a que se destinan.

Las NCF involucran todo el proceso productivo del medicamento y su cumplimiento es un requisito obligatorio para la fabricación de medicamentos y principios activos.

Existen numerosas guías y directivas donde se establecen las Normas de Correcta Fabricación en el uso de medicamentos para uso humano, siendo las más recientes e importantes la Directiva 2003/94/CE, la directriz ICH Q7 y el “Code of Federal Regulations” 21 CFR 210 y 211 de la FDA (Food and Drug Administration) de los EE.UU.

4.2 BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO (BPL)

Conocidas también por GLP en inglés (Good Laboratory Practice), son el conjunto de sistemas de organización y condiciones bajo los cuales los estudios se planifican, realizan, controlan, registran y presentan. Su objetivo es asegurar la calidad e integridad de todos los datos obtenidos durante un estudio determinado, especialmente en los ensayos toxicológicos con objeto de conocer sus efectos sobre los humanos, animales y medio ambiente.

A partir de 1962 y a consecuencia de los trágicos sucesos por la administración de la talidomida a mujeres en periodo de gestación, se han ido exigiendo cada vez más amplios y rigurosos estudios toxicológicos en el desarrollo galénico de los fármacos (Sabater y Vilumara, 1991). Por este motivo y otros, como la existencia de deficiencias en el sistema, experimentos sin protocolos previos, datos y resultados no supervisados o trazables, técnicos no cualificados además de quipos y materias primas en malas condiciones surgieron las primeras BPL en 1979 en EEUU.

En la actualidad son de aplicación general en todos los laboratorios de I+D y no solo en los laboratorios farmacéuticos sino también en la industria alimentaria, cosmética y productos químicos referidos a la salud humana, animal y medioambiental.

Las legislaciones europeas (Directivas 2004/10/CE y 2004/9/CE) recogen los principios de BPL, que son de aplicación también en España sustituyendo a los Reales Decretos 1369/2000 y 2043/1994.

A continuación se describe la Directiva 2004/10/CE:

Contenido de la Directiva;

1. Organización y personal del laboratorio
 - a. Responsabilidades de la dirección del laboratorio
 - b. Responsabilidades del director de estudio
 - c. Responsabilidades del investigador principal
 - d. Responsabilidades del personal de estudio
2. Programa de Garantía de Calidad
 - a. General
 - b. Responsabilidades del personal de garantía de calidad
3. Instalaciones
 - a. General
 - b. Instalaciones del sistema experimental
 - c. Instalaciones para el manejo de productos de ensayo y de referencia
 - d. Salas de archivo
 - e. Evacuación de los residuos
4. Aparatos, materiales y equipos
5. Sistemas experimentales
 - a. Sistemas físicos y químicos
 - b. Sistemas biológicos
6. Productos de ensayo y de referencia
 - a. Recepción, manipulación, toma de muestras y almacenamiento
 - b. Caracterización
7. Procedimientos normalizados de trabajo
8. Realización del estudio
 - a. Protocolo
 - b. Contenido del protocolo
 - c. Realización del estudio
9. Información de los resultados del estudio
 - a. General
 - b. Contenido del informe final
10. Archivo y conservación de documentos y materiales

Dentro de la mencionada Directiva se quiere dar importancia a dos puntos, los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) y al Programa de Garantía de Calidad (PGC).

4.2.1 Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT)

Los PNT son aquellos procedimientos escritos y documentados que describen como se realizan determinados ensayos rutinarios de laboratorio u otras actividades que normalmente no se especifican de forma detallada en los protocolos o guías, conocidos también por sus siglas en inglés SOP (Standard Operating Procedures), y tienen como objetivo:

- Reducir los riesgos por equivocación de las personas que realizan los experimentos
- Estandarizar los métodos analíticos
- Minimizar la introducción de los posibles errores

Aunque los sistemas BPL no especifican con detalle los términos que deben incluir los PNT, son muy importantes, ya que aseguran el cumplimiento de las técnicas y métodos analíticos de forma normalizada y clara. Todos los PNT son específicos para cada empresa y de

obligado cumplimiento. Estos deben estar redactados de una manera equivalente, siguiendo el mismo criterio y aplicarse de manera repetitiva en las actividades o acciones que componen un determinado trabajo.

Se pueden encontrar por ejemplo PNT sobre los registros de alta y baja de principios activos y excipientes, utilización de los equipos, los mencionados desarrollos completos de los métodos analíticos, como se deben de realizar las inspecciones y hasta como escribir y desarrollar un PNT, pero siempre se deben de tener escritos y disponerse en el mismo lugar de trabajo en el que se realizan las observaciones.

Resumiendo, hay que tener normalizadas todas las operaciones cotidianas del laboratorio y garantizar el cumplimiento de las mismas.

4.2.2 Programa de Garantía de Calidad (PGC)

El primer apartado al que hacen referencia las BPL respecto a la Garantía de Calidad expresa que; *“El laboratorio deberá disponer de un Programa de Garantía de Calidad el cual asegure que los estudios se realizan conforme a los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio”*

Las primeras definiciones que surgieron sobre el programa y del uso cotidiano de las palabras controlar y garantizar no ayudaban a la correcta interpretación de la PGC por lo que es importante no mezclar ni confundir ambos términos;

Control de Calidad (CC): Es el sistema planificado de actividades cuyo propósito es proporcionar un producto de calidad.

Garantía de Calidad (GC): Es un sistema planificado de actividades cuyo propósito es asegurar que el programa de control de calidad se esté cumpliendo además de ser efectivo.

El objetivo del programa es asegurar que los datos obtenidos son de una alta calidad y, por tanto, son el resultado de emplear unas técnicas experimentales o analíticas seguras, reproducibles, trazables y adecuadas, para la finalidad a las cuales se han destinado.



Figura 4. Garantía de calidad (GC) como unidad independiente a los demás sistemas

El personal designado al programa de garantía de calidad deberá estar familiarizado con los procedimientos de trabajo, pero no podrá estar involucrado en la realización del estudio que deban asegurar. Esto se resume la Figura 4. La GC es una unidad independiente a las demás, pero es la encargada de supervisar tanto la fabricación, como control y las buenas prácticas dentro del laboratorio.

La Directiva 2004/10/CE, también responsabiliza de otras actividades al personal de GC:

- Realizar inspecciones para determinar si todos los estudios se llevan a cabo conforme a los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio y que los protocolos y los procedimientos normalizados de trabajo se han puesto a disposición del personal de estudio y son seguidos.
- Auditar los informes finales para comprobar que los métodos, procedimientos y observaciones están exacta y completamente descritos, y que los resultados del informe reflejan exacta y completamente los datos primarios de los estudios
- Elaborar y firmar una declaración, que deberá incluirse en el informe final, en la que se especifiquen los tipos de inspecciones realizadas y sus fechas, incluyendo la fase o fases del estudio inspeccionadas, y las fechas en que los resultados de las inspecciones se informaron a la dirección, al director del estudio y, en su caso, al investigador principal. Esta declaración también deberá servir para confirmar que el informe final refleja fielmente los datos primarios.

5. VALIDACIÓN Y MÉTODOS OFICIALES

La validación es el establecimiento de la evidencia documental de que un procedimiento analítico conducirá con un alto grado de seguridad, a la obtención de resultados precisos y exactos, dentro de las especificaciones y los atributos de calidad previamente establecidos.

Las razones que justifican la validación de los métodos analíticos son las siguientes:

- Demostrar que los métodos son adecuados a los análisis propuestos en las condiciones descritas. La validación es la herramienta que permite obtener las pruebas documentales al respecto.
- Trabajar con métodos que ofrezcan confianza y seguridad en los resultados, lo cual a su vez minimiza el número de fallos y repeticiones permitiendo un importante ahorro de costes.
- Trabajar con métodos validados permite no solo el conocimiento del método analítico sino también cumplir con las exigencias legales tanto del registro de especialidades farmacéuticas como de las BPL, con el fin de asegurar la calidad y eficacia del producto como se menciona en el apartado 4.
- La validación es también un paso o requisito previo de los procesos de transferencia de métodos analíticos

Para iniciar la validación es necesario previamente tener caracterizado el principio activo y trabajar con la formulación definitiva, ya que un cambio por ejemplo en el porcentaje de excipientes o cambios en la maquinaria de producción podrían hacer cambiar el procedimiento analítico. Todas aquellas validaciones que aparezcan en farmacopeas o métodos oficiales se considerarán validadas siempre y cuando, se apliquen a principios activos con la misma ruta de síntesis y por tanto el mismo perfil de impurezas.

Las farmacopeas son un compendio legal de calidad de medicamentos y código de referencia para todos los ámbitos relacionados con el medicamento donde se regulan las formulaciones y aspectos clave tanto de los fármacos y excipientes como los envases que los contienen.

Recopila las normas específicas, redactadas en forma de monografías, que describen la calidad física, química y biológica que deben observar las sustancias medicinales y excipientes destinados a uso humano y veterinario, así como los métodos analíticos para su control.

Existen numerosas farmacopeas, las más conocidas y utilizadas son la Farmacopea Norteamericana (USP) y la Farmacopea Europea (EP). En España también existe la Real Farmacopea Española que está constituida por las monografías contenidas en la Farmacopea Europea del Consejo de Europa, aunque existen ciertas peculiaridades recogidas en la Orden SSI/23/2015.

Esto no quiere decir que las autoridades no admitan métodos de análisis alternativos, pero sí que estos estén validados. El procedimiento para registrar la validación del método analítico es diferente según la jurisdicción de cada administración y estado.

Por ello y debido a las gran cantidad de diferentes farmacopeas y métodos, diferentes administraciones y comisiones reguladoras, se fundó en 1990 la ICH cuyo nombre completo en inglés es "*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*", cuyo objetivo es reducir o evitar la

necesidad de repetir las pruebas llevadas a cabo durante la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, recomendar maneras de lograr una mayor armonización en la interpretación y aplicación de las directrices técnicas y requisitos para obtener registros. La armonización debe conducir a:

- Economizar recursos humanos, animales y materiales.
- Mantener garantías de calidad, seguridad y eficacia.
- Crear restricciones para proteger la salud pública.
- Fomentar la eliminación de demoras innecesarias en la disponibilidad de nuevos medicamentos.

Toda validación comienza a partir de un método ya probado y ajustado. La validación trata de demostrar con un número mínimo de ensayos, que tanto el método de análisis como su sistema analítico asociado producirán resultados adecuados a las exigencias preestablecidas (Pérez y Pujol, 2001).

Esto se llevaba a cabo estudiando los cinco criterios fundamentales de la validación (no necesariamente aplicables en todos los casos) y de los que derivan en la práctica todos los parámetros de validación. Estos son selectividad, linealidad y rango, precisión, exactitud, y límites de cuantificación y detección. A continuación se detallan las características de dichos parámetros:

- Selectividad:

Capacidad de un método analítico para identificar simultánea o separadamente los compuestos de interés, de forma inequívoca, en presencia de otras sustancias químicas que puedan estar presentes en la muestra.

- Linealidad:

Se define como la capacidad del método para proporcionar resultados que son directamente proporcionales a la concentración del compuesto en la muestra dentro de un rango establecido.

- Rango:

Se define como el intervalo entre la concentración superior e inferior para las cuales se ha demostrado la correcta precisión, exactitud y linealidad del método.

- Precisión:

Capacidad de un método para proporcionar resultados próximos entre sí. Se evalúa a tres niveles; la repetibilidad (precisión del ensayo), la precisión intermedia (equipos, analista y tiempo) y la reproducibilidad (precisión interlaboratorios).

- Exactitud:

Expresa la proximidad entre el valor aceptado convencionalmente como valor verdadero o valor de referencia y el valor experimentalmente encontrado.

- Límite de cuantificación:

Se define como la cantidad mínima de sustancia que puede determinarse cuantitativamente con una adecuada exactitud y precisión.

- Límite de detección:

Cantidad mínima de sustancia en una muestra que puede ser detectada aunque no necesariamente cuantificada con exactitud y precisión.

El hecho de que sea necesario evaluar unos u otros parámetros dependerá del tipo de ensayo, pudiendo tomarse como ejemplo la Tabla 2 recomendada en la guía ICH Q2.

Dentro de las validaciones, la revalidación toma gran importancia ya que la revalidación de los métodos analíticos y experimentales define si la validación continúa siendo suficientemente fiable en el tiempo o tras realizar modificaciones respecto al método inicial.

Tabla 2. Aplicación de los criterios fundamentales a los diferentes ensayos (ICH Q2, 2005)

Parámetro	Identificación	Impurezas		Valoración - Disolución - Contenido
		Cuantitativo	Límite	
Exactitud	No	Sí	No	Sí
Precisión	No	Sí	No	Sí
Selectividad	Sí	Sí	Sí	Sí
Límite de detección	No	No	Sí	No
Límite de cuantificación	No	Sí	No	No
Linealidad	No	Sí	No	Sí
Rango	No	Sí	No	Sí

Cabe destacar que en la validación de métodos analíticos es donde reside la mayor parte del trabajo experimental en el desarrollo galénico de medicamentos, y aunque en este trabajo no se desarrolla, es donde se estudian las condiciones más extremas de degradación para incluirlas o no, según los resultados, en el estudio posterior de estabilidad.

Estos ensayos estudian el efecto de la luz con lámparas de 2000 W h/m² para el rango UV (300-400 nm) y que emiten 1.2 millones de lux/hora en el rango de VIS (400-800 nm) durante 24 horas, además de estudiar la degradación a 80 °C de temperatura y en el caso de la humedad estudian la degradación en condiciones de 100% de humedad relativa (ICH Q1B, 1996) en los comprimidos y el principio activo.

Por tanto se puede decir que la validación de métodos analíticos se ha convertido en un paso imprescindible para poder garantizar la calidad y seguridad de los medicamentos.

6. ESTUDIOS EN EL DESARROLLO GALÉNICO

En la preformulación se pretende obtener información básica acerca de las propiedades y estabilidad tanto física como química del principio activo y de su compatibilidad con los excipientes utilizados. Esto se hace a partir de lotes experimentales cuyos métodos de síntesis y elaboración no están validados por lo que los resultados no se podrán generalizar.

Estos estudios se desarrollan en esta etapa para descartar las formulaciones que resulten inestables e inadecuadas para su uso e informar de aquellas que pudieran ser viables, por lo que es fundamental conocer mediante los estudios de estabilidad los mecanismos y factores que afectan a la misma: temperatura, luz, oxígeno, pH, etc.

6.1 DESCRIPCIÓN DE ENSAYOS EN DESARROLLO GALÉNICO

6.1.1 Tamaño de partícula

El tamaño de partícula es una propiedad que afecta a la reactividad química y a la disolución de una sustancia, por lo que tiene gran interés en la fase de estudios de preformulación. Estos estudios utilizan técnicas de análisis granulométrico, proporcionando información sobre el tamaño medio de las partículas, su homogeneidad y la forma de las mismas.

6.1.2 Ensayo de solubilidad

La solubilidad de un fármaco es un parámetro importante, puesto que condiciona la velocidad de disolución, la biodisponibilidad y por consiguiente la eficacia terapéutica de este. Se define solubilidad como la cantidad máxima de soluto disuelto en una cantidad de disolvente a una temperatura establecida, y en dicho caso se establece que la solución está saturada.

Para determinar la solubilidad del principio activo se utiliza el método de solubilidad en equilibrio. Este método se basa en la preparación de una disolución saturada, mediante agitación de un exceso de soluto en el disolvente hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Una vez alcanzado el equilibrio se filtra la disolución y se determina la concentración del soluto mediante una técnica analítica apropiada.

6.1.3 Estudios de compatibilidad

El objetivo de este estudio es conocer las interacciones entre el principio activo y los excipientes. Para elegir los excipientes más adecuados para la formulación de una forma farmacéutica de un determinado principio activo deben tenerse en cuenta sus compatibilidades fisicoquímicas.

Estos estudios se basan en mezclar el principio activo con los excipientes a utilizar y someter la mezcla a condiciones aceleradas de degradación. Estas mezclas se pueden analizar por varias técnicas como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la usada en este trabajo la calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Se evalúan las diferencias de los termogramas obtenidos, analizando los cambios significativos que puedan existir en los puntos singulares, como pérdida de máximos y mínimos, cambios de forma o variación de la temperatura.

6.1.4 Perfil de disolución *in vitro*

El perfil de disolución *in vitro* es el ensayo más importante del desarrollo galénico, según Particle Sciences, 2010. Es una técnica que estudia cómo se extrae el principio activo de la forma de dosificación, o sea la velocidad de disolución de un medicamento en una forma farmacéutica (normalmente sólida), expresada en % disuelto entre tiempo.

Las propiedades fisicoquímicas que más pueden afectar a la velocidad de disolución son:

- Tamaño y forma de partícula
- Cristalinidad
- Solubilidad

Existen otras propiedades que también afectan a la velocidad de disolución como el pH, la temperatura y la velocidad de agitación. Estos factores se estudian teniendo en cuenta los métodos oficiales y las farmacopeas por lo que se pueden tomar como variables fijas. Además de la importancia de las propiedades antes mencionadas hay que tener en cuenta la formulación del medicamento y la dosificación del mismo, ya que los excipientes pueden afectar a las propiedades de solubilidad del principio activo y las características de absorción mediante el organismo.

El perfil adquiere más importancia cuando el objetivo del ensayo es el desarrollo de un medicamento genérico, por lo que se debe de hacer un perfil de disolución *in vitro* comparando los perfiles del genérico y el de referencia, esto se hace por medio del análisis estadístico del factor de similitud f_2 . Este factor, Ecuación 1, se estudia si la disolución no cumple la especificación establecida por EP de 85% de disolución en 15 minutos y se define como una medida de la semejanza en el porcentaje de disolución entre dos curvas. Para asegurar la similitud o equivalencia de ambos perfiles deberán tener un valor mayor de 50.

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - G_t)^2 \right] * 100 \right\} \quad (1)$$

Donde:

n: número de tiempos estudiados

R: porcentaje de disolución del medicamento de referencia

G: porcentaje de disolución del medicamento genérico

Es necesario realizar un gran número de estudios de disolución del medicamento genérico en distintas condiciones hasta comprobar que sea parecido al producto de referencia, por lo que es importante estandarizar bien las condiciones del estudio de disolución, para que sirvan como método predictivo de las características biofarmacéuticas *in vivo*.

Debido a que este ensayo simula el cuerpo humano, es importante la disolución *in vitro* para predecir las características de absorción. El fin último de este ensayo es establecer relaciones entre la disolución *in vitro* con las experiencias *in vivo*, y se hace mediante el método IVIVC (In Vitro In Vivo Correlations).

Hay que recordar que un proceso de disolución inadecuado obliga a rediseñar la composición para asegurar la disolución del medicamento en el tiempo prefijado y objetivo marcado. Por estas razones, en los estudios de preformulación, es importante estudiar por separado y en combinación el principio activo con los diferentes excipientes.

7. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Dentro del aspecto de la calidad de los medicamentos la estabilidad toma gran importancia y puede definirse como la capacidad de una formulación particular, en un sistema de envase de cierre específico, para mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, químicas y biofarmacéuticas.

La seguridad de que el producto envasado será estable para su vida futura, deben provenir de una serie de datos válidos sobre el medicamento en su envase comercial. Estos datos de estabilidad implican parámetros seleccionados que, tomados en conjuntos, forman el perfil de estabilidad.

La estabilidad de un medicamento también puede definirse como el tiempo desde la fecha de fabricación y envasado de la fórmula, hasta que su actividad química o biológica no es menor que un nivel predeterminado de potencia rotulada y sus características físicas no han cambiado de forma apreciable. (Remington, 2003).

Aunque existen diferentes criterios según los autores, una degradación del 5% es la máxima degradación aceptable por un principio activo, siempre que no degrade a productos tóxicos. La fecha de vencimiento se define como el tiempo en el cual el producto farmacéutico se mantendrá estable.

El principio activo es el objeto de los estudios de estabilidad y los objetivos a los que se quiere llegar con un programa de estabilidad son los siguientes:

1. Establecer las principales causas de alteración o factores de inestabilidad del principio activo.
2. Determinar las vías de degradación y la cinética a las que cursan.
3. Identificar o establecer la naturaleza de los posibles productos de degradación.
4. Obtener información para el diseño de estudios sucesivos.

Como se ha comentado anteriormente existen tres tipos de estudios de estabilidad:

- Estabilidad química
- Estabilidad física
- Estabilidad biofarmacéutica

Los procesos de degradación química se asocian sobre todo a los principios activos y con menos frecuencia a los excipientes, y consisten en la pérdida de eficacia y calidad del fármaco debido a una reducción del contenido del principio activo.

Los problemas con la degradación física suelen estar relacionados con alteraciones que se producen en las propiedades mecánicas y en el aspecto de las formas farmacéuticas.

Por último la estabilidad biofarmacéutica consiste en las modificaciones en la biodisponibilidad del principio activo, pudiendo acarrear la pérdida de eficacia en el medicamento.

La importancia de los diferentes tipos de estabilidad radica en conocer los mecanismos de degradación y los factores que condicionan la velocidad con que estos tienen lugar, y se resumen en la Tabla 3.

Los mecanismos de degradación más importantes a tener en cuenta son; hidrólisis, oxidación, descomposición fotoquímica y polimerización.

La hidrólisis es el proceso de degradación que se da con mayor frecuencia en la formulación de principios activos. Desde un punto de vista cinético, las reacciones de hidrólisis son normalmente de segundo orden y los factores que la catalizan son; la luz, calor, pH y concentración de principio activo.

La oxidación es importante en la evaluación preliminar de la estabilidad, ya que normalmente los fármacos están en su forma reducida por lo que son susceptibles de procesos de oxidación en presencia de oxígeno.

La descomposición fotoquímica o fotólisis, es a causa de la luz y su mecanismo es de gran complejidad. La captación de luz produce que la molécula se active provocando así la descomposición de las moléculas. La mayoría de las cinéticas de este mecanismo son de primer orden.

La polimerización es un proceso en el cual dos o más moléculas de fármaco se unen para dar un complejo. La formación de estos complejos puede provocar la no liberación del principio activo, ya que estos procesos son irreversibles, por lo que la única posibilidad de evitar este problema es cambiar la estructura de la molécula.

Tabla 3. Mecanismos y factores que afectan a la estabilidad de medicamentos

Mecanismos	Factores	Orden de reacción
Hidrolisis	pH, Calor	Segundo orden
Oxidación	Oxígeno, Calor	-
Fotólisis	Luz	Primer orden
Polimerización	pH, Humedad, Calor	-

La estabilidad de un fármaco formulado en forma sólida puede verse influida por diversos factores aparte de los mencionados en la Tabla 3. Cabe mencionar el proceso de elaboración, las propiedades de la formulación, condiciones de almacenamiento y el envasado y sus respectivas interacciones, por lo que es importante la planificación de los estudios de estabilidad en las diferentes fases del desarrollo del medicamento.

7.1 TIPOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

En esta etapa de formulación el principal objetivo es establecer un tiempo de caducidad, ya que una vez obtenida la fórmula óptima del medicamento y su forma farmacéutica más adecuada, se preparan unos lotes piloto que ya se han fabricado a partir de las técnicas analíticas ya validadas y bajo los sistemas BPL y GMP y se da paso a los estudios de largo plazo, estudios acelerados y los mencionados estudios de degradación máxima durante la validación.

Los estudios de estabilidad de un producto farmacéutico terminado se planifican tomando en consideración las propiedades características de estabilidad de la sustancia medicamentosa, así como las condiciones climáticas de la zona donde se ubica el mercado destinatario ver Figura 5.

Los estudios a largo plazo (ELP) se realizan en las condiciones de temperatura y humedad ambientales de la Tabla 4. Estas varían en función de donde se comercialice y registre el

producto. Estos estudios por lo general son muy lentos, ya que se necesitan largos períodos de tiempo para que exista una degradación significativa.

Tabla 4. Diferentes condiciones de almacenamiento según las zona climáticas (ICH Q1A, 2005)

Zona climática	Temperatura media °C	Presión de vapor media hPa	ELP	Condiciones de almacenamiento	EA 40°C / 75% HR
I	≤ 15	≤ 11	12 meses	25°C / 60% HR	6 meses
II	15-22	11-18		25°C / 60% HR	
III	≥ 22	≤ 15		30°C / 35% HR	
IV a	> 22	15-27		30°C / 65% HR	
IV b	> 22	≥ 27		30°C / 65% HR	

Por otro lado los estudios acelerados (EA) tienen como objetivo disminuir el tiempo de ensayo, aumentando las condiciones de temperatura y humedad pudiendo así obtener un número mayor de ensayos en un tiempo reducido. Además estos estudios permiten eliminar preparados defectuosos en las fases iniciales de un estudio y reducir el tiempo necesario para comercializar un producto satisfactorio.

La información de estabilidad debe incluir los resultados de los estudios acelerados, así como un estudio de estabilidad a largo plazo, realizado al menos con tres lotes elaborados a escala de planta piloto (Aulton, 2004).

Podemos por tanto resumir en tres objetivos el uso de los estudios de estabilidad acelerada y degradación máxima.

1. Detección rápida de alteraciones en formulaciones iniciales
2. Predicción de la caducidad
3. Conocimiento rápido de la calidad del producto, lo que asegura que no haya cambios inesperados durante el almacenamiento

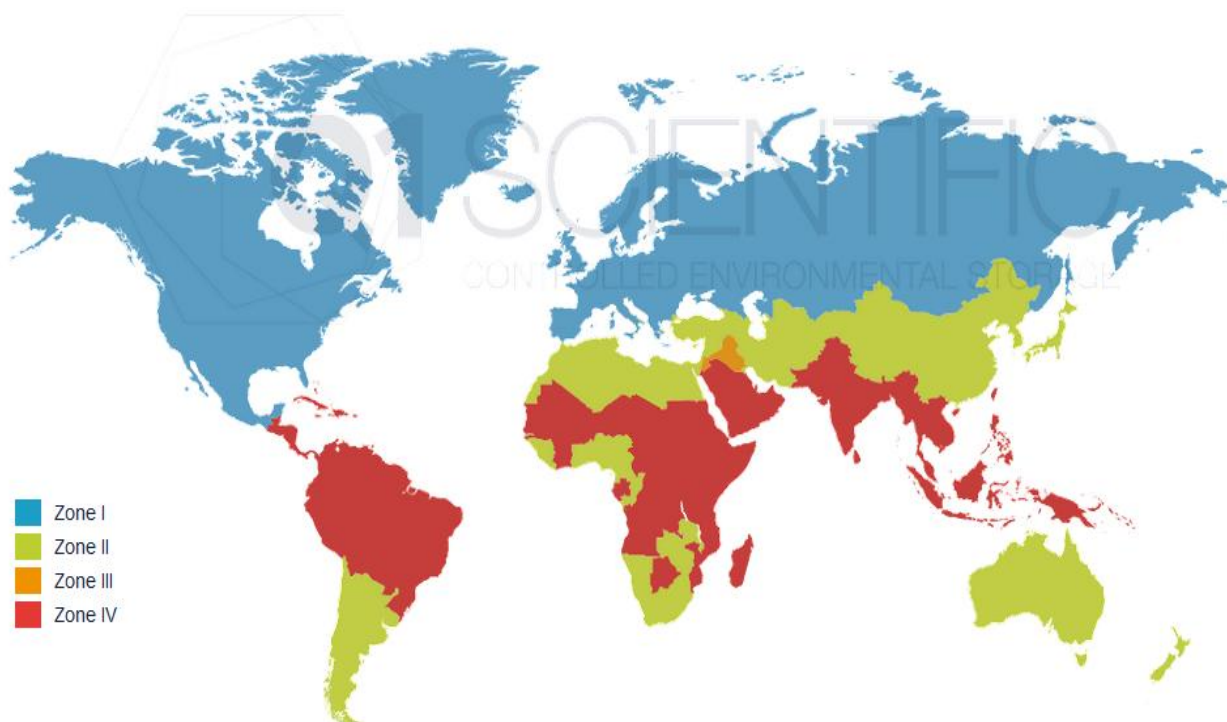


Figura 5. Diferentes zonas climáticas según ICH, 2005.

7.2 DESCRIPCIÓN DE ENSAYOS EN COMPRIMIDOS

Los ensayos que se hacen durante la estabilidad son todos los parámetros que pueden ser susceptibles de ser modificados durante el almacenamiento y que afecten a la calidad, seguridad y/o eficacia del medicamento (Lozano et al., 2012). Estos ensayos están descritos en los métodos oficiales y en las diferentes farmacopeas y son utilizados por la industria farmacéutica durante el desarrollo de nuevas formulaciones y como herramienta de control de calidad de los diferentes lotes y para los medicamentos en el mercado.

7.2.1 Ensayo de dureza

Se emplea para determinar esta propiedad mecánica de los comprimidos, medida por la fuerza necesaria para producir la ruptura de los mismos. Aunque en la vida real sea poco probable que un comprimido se vea sometido a fuerzas de compresión lo suficientemente altas como para romperlo durante las fases de acondicionamiento, los movimientos continuos de este producirán el desgaste de la superficie.

7.2.2 Ensayo de friabilidad

El ensayo de friabilidad o abrasión tiene como objetivo determinar la pérdida de masa de los comprimidos por abrasión en condiciones definidas, esta pérdida expresada en porcentaje se denomina friabilidad y se determina en un aparato conocido como friabilómetro.

7.2.3 Ensayo de uniformidad de masa y contenido

El ensayo de uniformidad de masa consiste en analizar los comprimidos de diferentes lotes y seleccionados al azar para determinar su masa media y la desviación estándar. En cambio, el ensayo de uniformidad de contenido, también llamado valoración, consiste en la determinación cuantitativa normalmente del principio activo del producto, para establecer su grado de pureza o bien para determinar el contenido de uno o más componentes.

Es importante recalcar que la uniformidad de un ensayo no implica la uniformidad del otro, y para comprimidos cuyo porcentaje de principio activo es bajo no existe relación lineal entre ambos ensayos, por lo que será necesario hacer ambos (Airth, 1976).

7.2.4 Ensayo de humedad

La determinación de contenido de humedad es un ensayo que sirve para determinar la cantidad de agua presente en una cantidad de muestra en términos de su peso en seco. El equipo de ensayo es la termobalanza.

7.2.5 Determinación del porcentaje de disolución

Descrito en el capítulo anterior, en este caso no se busca el perfil de disolución entero, sino una condición establecida por los métodos oficiales y farmacopeas. El ensayo se utiliza como herramienta de control de calidad del lote.

7.2.6 Ensayo de disgregación

Proceso mediante el cual el medicamento en contacto en medio acuoso pierde su forma y queda disuelto o en suspensión de partículas sólidas. La capacidad de disgregación es establecida por métodos *in vitro*, y el tiempo es el resultado del ensayo.

Una liberación efectiva del principio activo, supone una fácil disgregación del comprimido en el tracto gastrointestinal, por lo que un comprimido que no se disgregue de forma correcta limitará la disolución, absorción del fármaco y, en consecuencia, la respuesta terapéutica.

7.2.7 Ensayo de impurezas

Bajo este nombre se recogen posibles impurezas que puede contener una muestra, tanto derivadas de la degradación de algunos de los componentes de la muestra como del proceso de producción.

8. EQUIPOS

8.1 EQUIPOS GENERALES

Termobalanza:

La termobalanza es un instrumento que permite la medida continua del peso de la muestra en función de la temperatura o del tiempo, se utiliza para determinar la humedad adquirida por el comprimido. El equipo utilizado es el analizador halógeno Mettler® modelo HB43.

Calorímetro Diferencial de Barrido DSC

El equipo DSC utilizado es el modelo DSC-50 del fabricante Shimadzu. La calorimetría diferencial de barrido mide las diferencias entre la cantidad de calor absorbido o desprendido entre una muestra y una referencia en función de la temperatura cuando ambas son sometidas a un calentamiento generalmente a velocidad constante.

Cromatógrafo HPLC

Para los ensayos de estabilidad se utiliza el cromatógrafo Alliance® modelo e2765. Se utiliza para el ensayo de contenido e impurezas. La cromatografía líquida de alta resolución, HPLC, es una técnica utilizada para separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes tipos de interacciones químicas entre las sustancias analizadas, la columna cromatográfica y la fase móvil. Los detectores usan UV-VIS que están basados en la Ley de Lambert-Beer cuya propiedad más importante es la linealidad lo que justifica la utilización de este tipo de detectores.

Distribución granulométrica

Es la distribución de los tamaños de las partículas de una materia prima, técnica fundamental para la caracterización de principios activos y excipientes, se hace mediante el equipo HELOS/KF Rodos T4.1. Las partículas son atravesadas por un haz láser, produciéndose una dispersión de luz cuya intensidad y ángulo son dependientes de su tamaño.

8.2 EQUIPOS ESPECÍFICOS

Disolutor

Este dispositivo sirve para la realización del ensayo de disolución. El equipo Agilent Technologies 708-DS, ver Figura 6(a) consta de seis vasos transparentes de fondo semiesférico, con una capacidad nominal de 1000 ml, con tapas para evitar la evaporación del medio de disolución, el sistema está termostatzado durante el ensayo. El mecanismo de giro, ver Figuras 6(c) y (d), puede ser de diferente tamaño y tipo según los métodos oficiales.

Acoplado al equipo se encuentra el equipo de detección por UV Cary 60 UV-VIS, que mediante tiempos de muestreo analiza la cantidad de principio activo disuelto en función del tiempo.

Durómetro

El durómetro SOTAX HT1 consta de unas mandíbulas entre las que se introduce un comprimido sobre el cual se ejerce una fuerza diametral progresiva y creciente de modo

uniforme. En el momento de rotura el equipo se detiene automáticamente, registrando la fuerza en Newton que es necesaria para romper el comprimido.

Disgregador

El ensayo de disgregación se da en el equipo disgregador SOTAX DT 3, ver Figura 6 (b), y consta de 6 cilindros de vidrio, ver Figura 6 (e), limitados por un lado por una rejilla metálica de luz contrastada. El sistema se sumerge en un líquido, normalmente agua y todo ello termostatzado a 37 °C. Una vez introducidos los comprimidos, los cilindros actúan con un movimiento oscilatorio de subida y bajada. Además se le añade un disco, parecido a la Figura 6(f) a cada cilindro que tienen dos funciones: la primera es atrapar el comprimido en el cilindro evitando la flotación del mismo y la segunda es indicar que el comprimido ya ha sido disgregado.

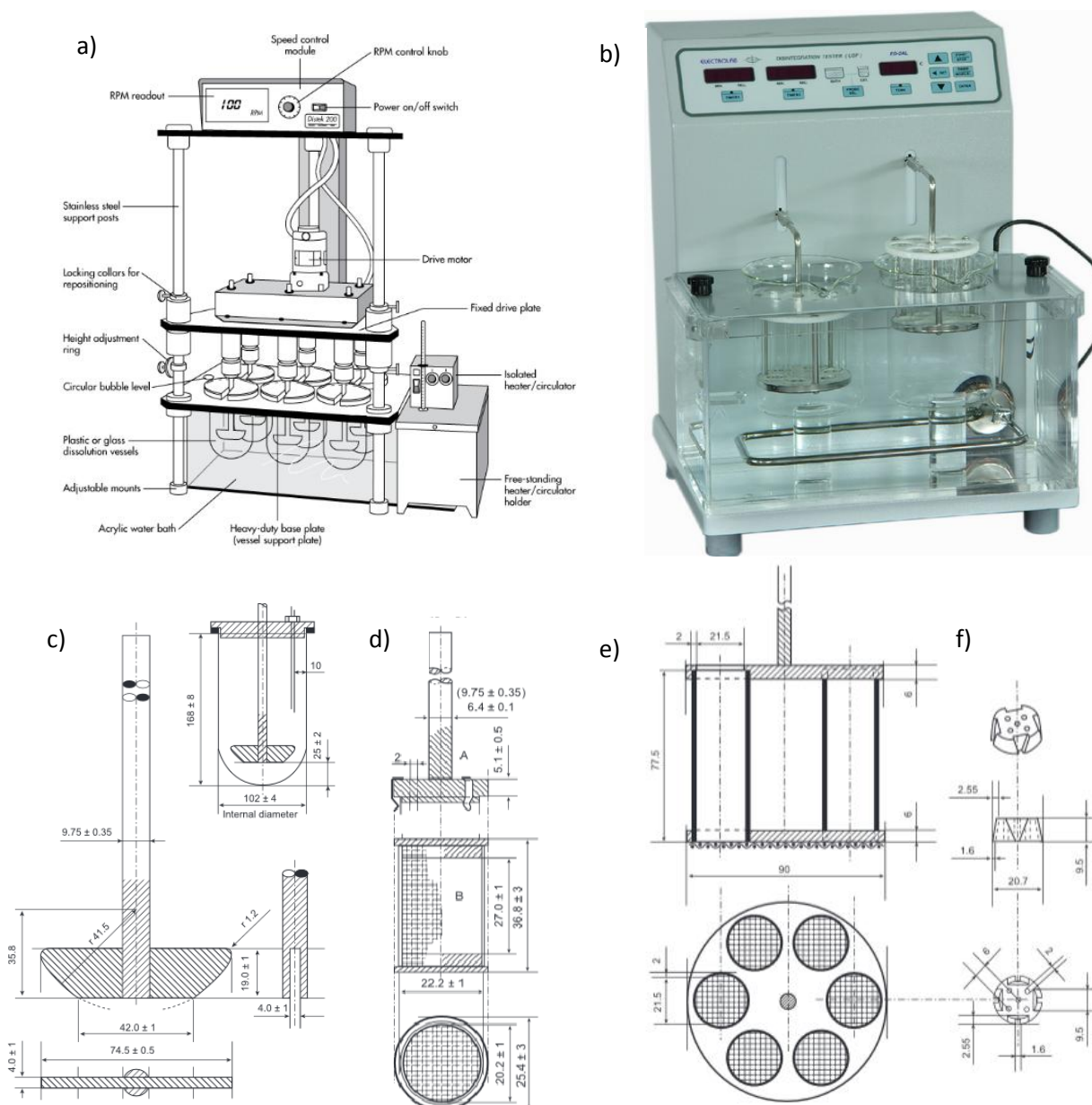


Figura 6. (a) Equipo Disolutor, (b) Disgregador, Mecanismo tipo Paleta (c) y tipo Cesto (d), (e) Cilindros del disgregador y (f) discos del disgregador (Farmacopea Europea)

9. ESTUDIO DE UN CASO CONCRETO Y RESULTADOS

Este capítulo trata de abordar la estabilidad de un medicamento en estudio, para su posterior comercialización, por lo que se le aplican los ensayos antes descritos en el apartado 7.2, para conocer la estabilidad en todo momento. La forma farmacéutica del genérico en estudio y del producto de referencia es sólida, administrada por vía oral, en forma de comprimidos de 10 y 20 mg.

Se estudia un solo lote de los tres realizados y el calendario propuesto para el estudio de estabilidad y los diferentes ensayos se describen en la Tabla 5. Debido a que es un estudio en progreso solo se tienen datos hasta el noveno mes.

En cuanto a los resultados obtenidos por las validaciones se adjuntan en el Anexo I. Se observa que los factores más importantes de degradación son los relacionados con el calor.

Tabla 5. Condiciones de almacenamiento estudiadas

Temperatura °C	Humedad Relativa %	Duración de almacenamiento e intervalo de análisis								
		3	6	9	12	18	24	36	48	60
		Meses								
ESTUDIOS A LARGO PLAZO										
25	60	X	X	X	X	X	X	X	X	X
30	65	X	X	X	X	X	X			
30	75	X	X	X	X					
ESTUDIOS ACELERADOS										
40	75	X	X							

9.1 DESCRIPCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

El principio activo a estudiar es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa-5. El uso mayoritario de este principio activo es para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, también es utilizado para el tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) y la Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP).

9.2 EXCIPIENTES UTILIZADOS

La composición definitiva de la formulación se observa en la Tabla 6. Esta se obtuvo mediante pruebas con diferentes cantidades de los diferentes excipientes.

Tabla 6. Excipientes utilizados y cantidad utilizada para dosis de 10 y 20 mg

Excipiente	Dosis de 10 mg	Dosis de 20 mg	% en masa
<i>Principio Activo</i>	10,00	20,00	4,9
<i>Aglutinante</i>	4,65	9,30	2,3
<i>Colorante</i>	0,25	0,50	0,1
<i>Diluyente A</i>	31,90	63,80	15,5
<i>Diluyente B</i>	141,50	283,00	68,7
<i>Disgregante</i>	12,90	25,80	6,3
<i>Lubricante</i>	0,50	1,00	0,2
<i>Recubrimiento</i>	3,75	7,50	1,8
<i>Solubilizante</i>	0,55	1,10	0,3
Peso total	206	412	100

9.3 CARACTERIZACIÓN DEL MEDICAMENTO GENÉRICO

9.3.1 Tamaño de partícula

Una vez obtenidas las materias primas del proveedor se obtiene el tamaño de partícula del principio activo y de los excipientes que son necesarios.

El equipo utilizado es el HELOS/KF Rodos T4.1. Se hace pasar una cantidad de 2 gramos de principio activo tres veces y el equipo hace una media de las pruebas, obteniendo en la Figura 7, el análisis diferencial y acumulado del tamaño de partícula.

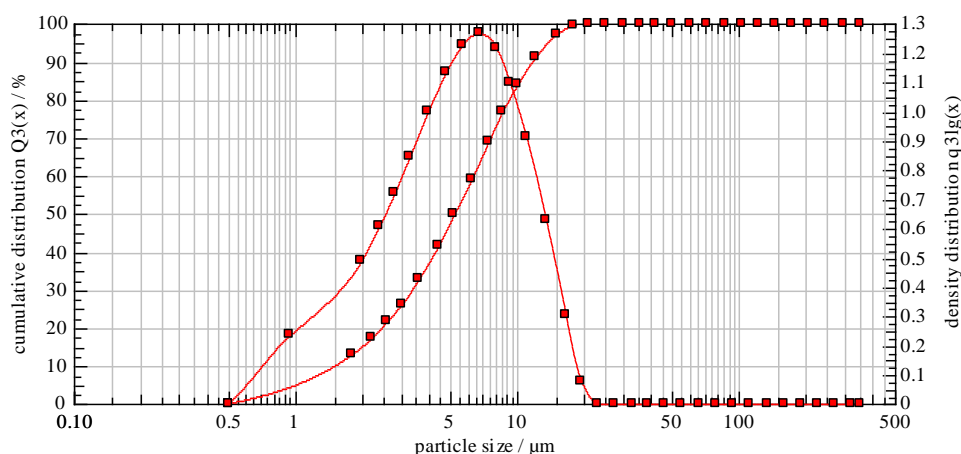


Figura 7. Distribución de tamaños diferencial y acumulado del principio activo

De la Figura 7 se obtiene un resultado por percentiles $x_{10} = 1,5\mu\text{m}$, $x_{50} = 5,2\mu\text{m}$ y $x_{90} = 11,7\mu\text{m}$ en el análisis acumulativo, en cuanto al análisis diferencial se aprecia como la moda tiene un valor de $6,7\mu\text{m}$.

9.3.2 Solubilidad

Se determina la solubilidad del principio activo en medios de disolución a tres valores de pH; 1,2, 4,5 y 6,8, manteniendo las muestras de las disoluciones saturadas en agitación en el interior de una estufa a 37°C durante 24 horas. La concentración de fármaco disuelto se determinó mediante una técnica de HPLC realizado por triplicado en cada uno de los medios de disolución.

Asimismo se ha llevado a cabo un estudio de solubilidad en las mismas condiciones que los anteriores en un medio de (agua + lauril sulfato sódico 0,5%), ya que éste será el medio en el que se realizarán posteriormente los ensayos de disolución para la caracterización de las formulaciones de referencia, los resultados obtenidos de los ensayos se detallan en la Tabla 7.

Tabla 7. Solubilidad obtenida en los diferentes medios de disolución

Medios	Solubilidad ($\mu\text{g/mL}$)
pH 1,2	0,00053
pH 4,5	0,00076
pH 6,8	0,00036
Agua + LSS 0,5%	0,13200

9.3.3 Incompatibilidad entre el principio activo y los diferentes excipientes.

Tratamos de estudiar si existe alguna interacción entre los compuestos por medio de la calorimetría diferencial de barrido (DSC). El estudio se hace de manera cualitativa.

La metodología del ensayo por DSC es la siguiente:

1. Estudiar por separado el principio activo y los diferentes excipientes a tiempo 0 meses.
2. Estudiar la compatibilidad del principio activo y los diferentes excipientes juntos en proporción 1:1 y proporción real a tiempo 0 meses.
3. Estudiar la compatibilidad del principio activo y los diferentes excipientes juntos en proporción 1:1 y proporción real a tiempo 1 mes.

El estudio de 1 mes se analiza mediante contra-muestras de 0 meses almacenadas en una cámara climatizada a 30°C y 65 HR%. En la Figura 8 se muestra el termograma correspondiente a la materia prima del principio activo, donde se observa un mínimo a una temperatura aproximada de 295°C. Un mínimo supone una posible fusión o reacción exotérmica que puede estar vinculada con una reacción de descomposición u oxidación.

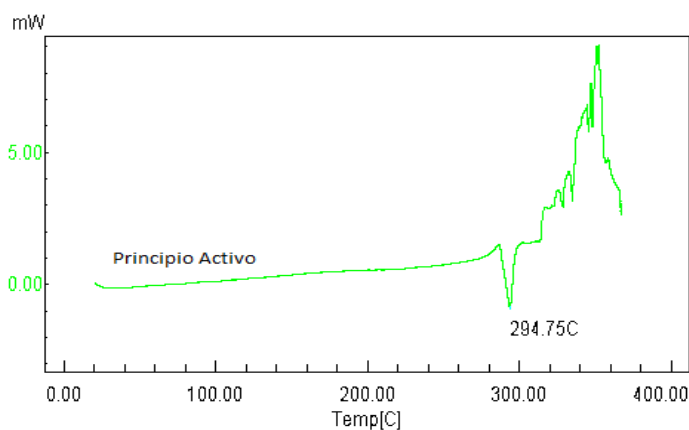


Figura 8. Termograma del principio activo obtenido en el equipo DSC-50

En la Figura 9 y 10 se observa el principio activo (API) y los diferentes excipientes tanto en proporción real como en proporción 1:1. Se observa que no existe cambio significativo en los mínimos de los diferentes termogramas, ya que estos siguen manteniéndose alrededor de 295 °C.

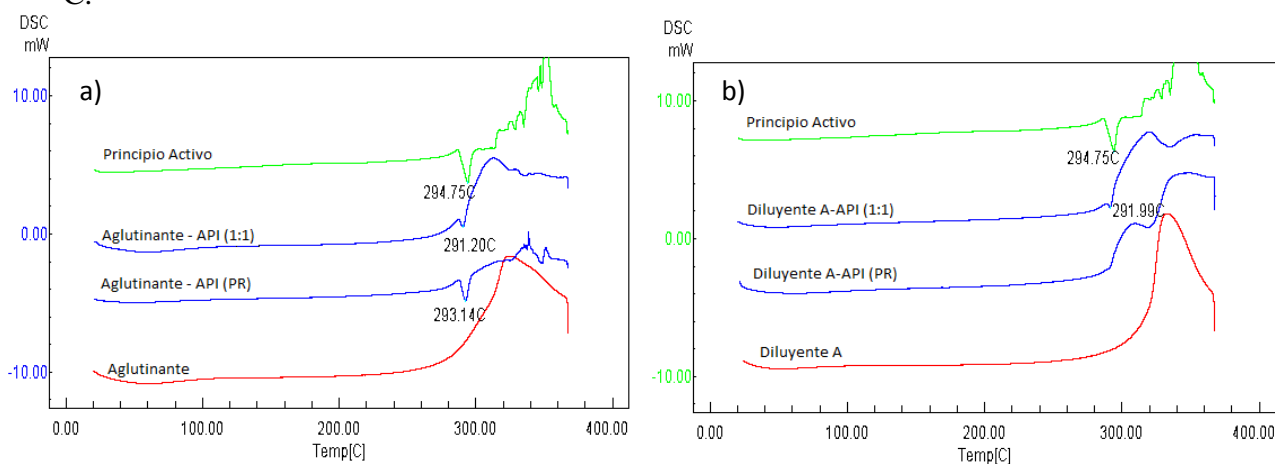


Figura 9. Termogramas (a) compatibilidad entre el principio activo y el aglutinante a proporciones reales y (1:1) (b) compatibilidad entre el principio activo y el diluyente-A a proporciones reales y (1:1)

Los termogramas del diluyente B y disgregante, se encuentran en el Anexo II, además de los termogramas de excipientes de recubrimiento y colorante que solo se estudian para proporciones (1:1).

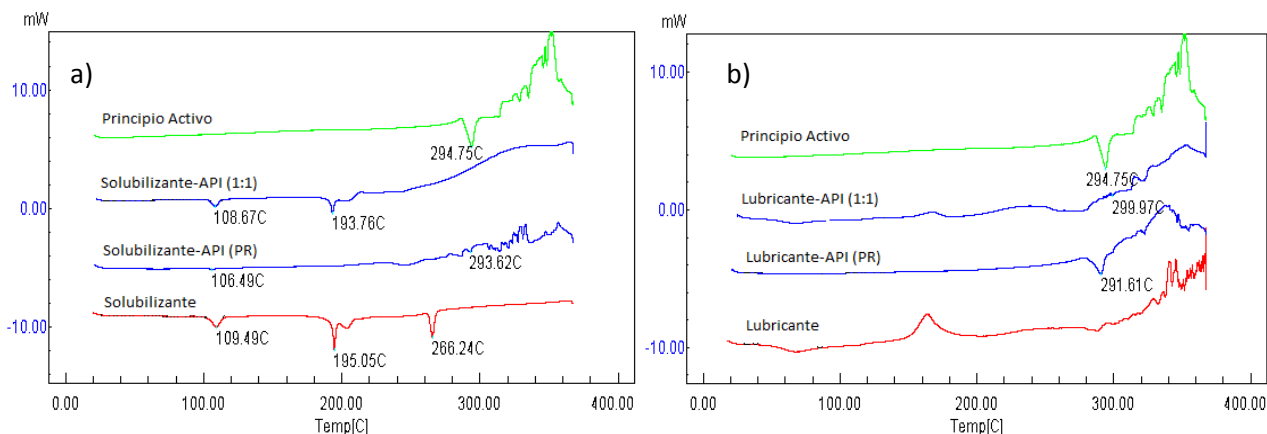


Figura 10. Termogramas (a) compatibilidad entre el principio activo y el solubilizante a proporciones reales y (1:1) (b) compatibilidad entre el principio activo y el lubricante a proporciones reales y (1:1)

Una vez estudiados los termogramas a 0 meses, se estudian los de 1 mes para así demostrar que no existen cambios, ni incompatibilidades entre los compuestos de la preformulación en la fase de almacenamiento. Se comparan los diferentes termogramas a proporciones reales de ambos tiempos, y se representan en la Figura 11. Los termogramas de proporción 1:1 se adjuntan en el Anexo II.

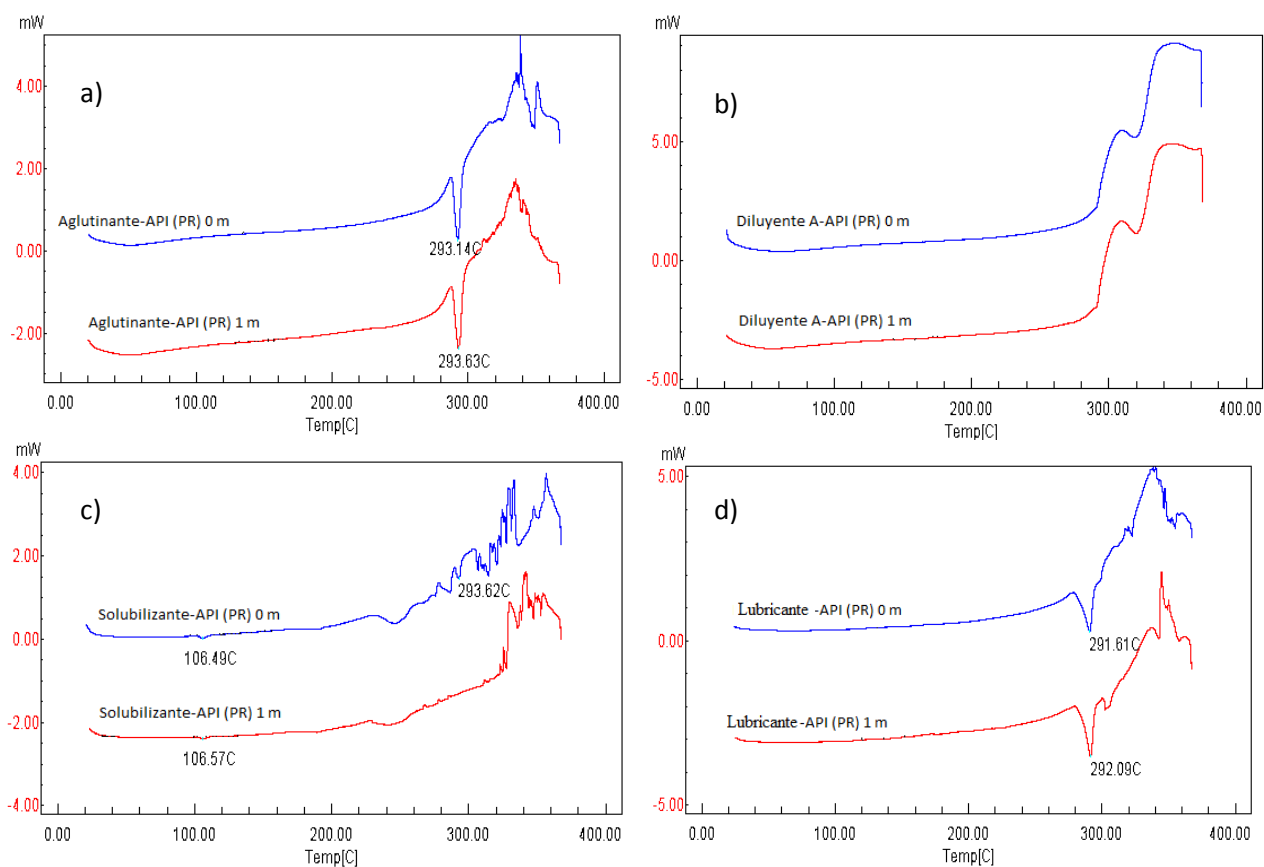


Figura 11. Termogramas obtenidos por el DSC-50 (a) compatibilidad entre el principio activo y el aglutinante a proporciones reales a 0 y 1 mes (b) compatibilidad entre el principio activo y el diluyente-A a proporciones reales a 0 y 1 mes, (c) compatibilidad entre el principio activo y el solubilizante a proporciones reales a 0 y 1 mes y (d) compatibilidad entre el principio activo y el lubricante a proporciones reales a 0 y 1 mes.

Los resultados obtenidos en la Figura 11 muestran los mismos resultados obtenidos a tiempo 0 meses, no se observa cambio significativo en la curva del termograma, tanto para composiciones superiores e inferiores al principio activo, por lo que podemos considerar que no existe interacción apreciable entre excipientes y principio activo.

9.3.4 Perfil de disolución *in vitro*

Elegida la forma farmacéutica se estudia el perfil de disolución del medicamento genérico en diferentes medios. El estudio se hace para una dosis de 20 mg tanto en el producto de referencia como del genérico.

El ensayo se realiza en las mismas condiciones para los diferentes medios resumidos en la Tabla 8, el ordenador toma datos del porcentaje de disolución a tiempos de 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.

Tabla 8. Condiciones del equipo disolutor Agilent Technologies 708-DS

Medio de disolución	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8	Agua + LSS 0,5%
Volumen de medio	1000 mL			
Temperatura	37 °C			
Velocidad de agitación	50 rpm			

En los resultados obtenidos por el disolutor para el medicamento genérico, se observa, como en la Figura 12 (a) la disolución del genérico para el medio (Agua + LSS 0,5%), es completa. Esto es debido a que el LSS es un lubricante cuya función es aumentar la velocidad de disolución, por el contrario en las Figuras (b), (c) y (d), apenas se llega a un 25% de disolución en los medios ácidos. Estos resultados evidencian la dificultad del principio activo a disolverse.

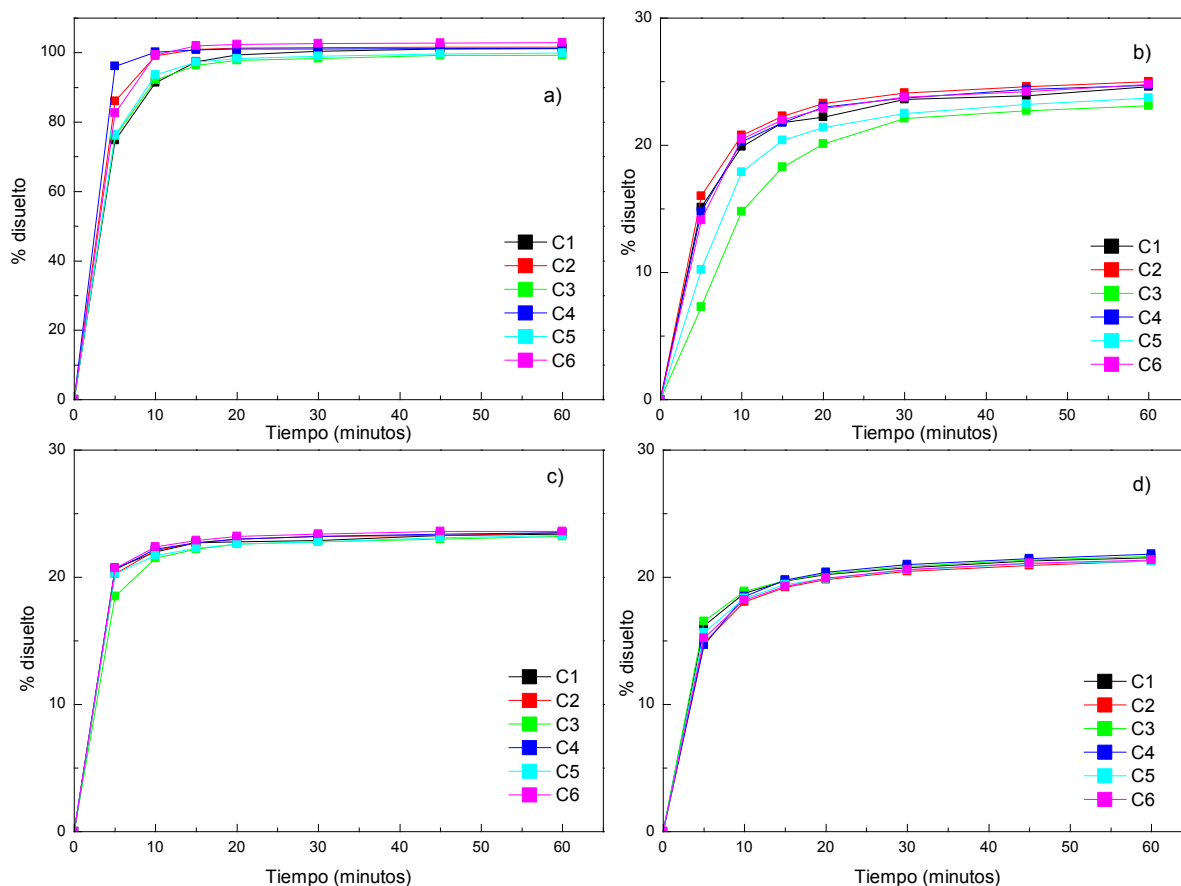


Figura 12. Perfil de disolución del medicamento genérico: (a) Agua +LSS 0,5% (b) pH 1,2 (c) pH 4,5 (d) pH 6,8

9.4 PRUEBAS DE ESTABILIDAD

9.4.1 Evaluación del material de acondicionamiento y de caracteres organolépticos

La evaluación se hace por medio de la toma de 20 comprimidos al azar y posterior estudio de sus características organolépticas.

Se observa que no existe cambio de color en el comprimido y mantiene su forma oblonga durante los 9 meses de estudio, además no se observa ningún tipo de deterioro ni imperfección en los blíster que acogen a los comprimidos.

9.4.2 Medida de la humedad

Se pesan de 1 a 3 gramos de los comprimidos previamente triturados en un recipiente tarado y previamente desecado en las mismas condiciones que las sustancia a examinar. Se programa la temperatura a 100 °C y el tiempo de lectura son 15 minutos. Se muestran los resultados en la Tabla 9.

El resultado del ensayo de humedad es el porcentaje de pérdida de peso que se obtiene por diferencia de pesadas anterior y posterior del ensayo. Para este ensayo se aplica los procedimientos técnicos de la Farmacopea Europea (2.2.32)

Tabla 9. Resultados obtenidos en el ensayo de humedad

Dosis	0 meses	Cámaras/Tiempo	Dosis	3 meses	6 meses	9 meses
10mg 20mg	2,25 % 1,94 %	25 °C y 60%HR	10 mg	2,05 %	2,10 %	2,32 %
			20 mg	2,19 %	2,19 %	2,14 %
		30 °C y 65%HR	10 mg	2,09 %	2,09 %	1,94 %
			20 mg	1,88 %	2,14 %	1,73 %
		30 °C y 75%HR	10 mg	2,41 %	2,70 %	2,29 %
			20 mg	2,19 %	1,94 %	2,29 %
		40 °C y 75%HR	10 mg	2,41 %	2,26 %	-
			20 mg	1,78 %	1,81 %	-

Se observa en la Tabla 9 como a medida que aumenta el tiempo, la humedad se mantiene constante, resultando evidente que el material de acondicionamiento apenas sufre degradación en las condiciones climáticas de las diferentes cámaras.

9.4.3 Ensayo de masa media

Se pesan 20 comprimidos del lote a analizar, seleccionados al azar y se calcula su masa media. En la Tabla 10 se muestran los resultados.

Tabla 10. Resultados obtenidos en el ensayo de masa media

Dosis	0 meses	Cámaras/Tiempo	Dosis	3 meses	6 meses	9 meses
				Miligramos, mg		
10mg 20mg	206,7 mg 411,4 mg	25 °C y 60%HR	10 mg	206,1	205,7	205,1
			20 mg	409,5	409,0	408,7
		30 °C y 65%HR	10 mg	205,4	205,9	205,9
			20 mg	409,6	408,2	409,0
		30 °C y 75%HR	10 mg	205,9	205,3	206,2
			20 mg	408,1	408,1	409,2
		40 °C y 75%HR	10 mg	205,9	205,5	-
			20 mg	408,4	409,4	-

La Tabla 10 muestra la posible evaporación de los diferentes excipientes que resulta en una pérdida de masa por parte del comprimido.

9.4.4 Ensayo de disgregación

Se colocan los 6 comprimidos en los cilindros del disgregador y este a su vez en un vaso de precipitados con 800 mL de agua destilada a una temperatura de 37°C, se programa el disgregador y el equipo proporciona los tiempos de disgregación en minutos, mostrados en la Tabla 11. En este estudio concreto los resultados obtenidos se estudian como elemento de control del lote, estudiando su evolución. Para este ensayo se aplica los procedimientos técnicos de la Farmacopea Europea (2.9.1).

Tabla 11. Tiempos obtenidos en el ensayo de disgregación

Dosis mg	0 meses			Tiempo		3 meses			6 meses			9 meses		
	Min	Max	\bar{x}	Cámara	Dosis mg	Min	Max	\bar{x}	Min	Max	\bar{x}	Min	Max	\bar{x}
	Minutos, min					Minutos, min								
10 20	1,1 1,4	1,4 2,0	1,2 1,8	25 °C y 60%HR	10	1,2	1,4	1,3	1,1	1,5	1,3	0,9	1,4	1,3
					20	1,3	1,8	1,6	1,7	2,2	1,9	1,5	2	1,8
				30 °C y 65%HR	10	1,2	1,4	1,3	0,9	1,7	1,3	1,2	1,5	1,3
					20	1,7	2,2	1,9	1,7	2,3	2,0	1,4	1,8	1,6
				30 °C y 75%HR	10	1,3	1,7	1,4	1,3	2,2	1,6	1,6	2,1	1,8
					20	1,2	3,3	1,9	1,6	2,1	1,8	1,5	1,9	1,7
				40 °C y 75%HR	10	1,0	1,4	1,3	1,3	1,5	1,4	-	-	-
					20	1,7	2,0	1,8	1,0	2,3	1,7	-	-	-

9.4.5 Ensayo de dureza

El ensayo se realiza con 10 comprimidos de cada cámara y dosis y se registran los valores mínimo, medio y máximo. Los resultados se recogen en la Tabla 12.

La importancia de este ensayo no solo reside en sus propiedades mecánicas ya que afecta a otros ensayos como disolución y disgregación. Para este ensayo se aplica los procedimientos técnicos de la Farmacopea Europea (2.9.8). Por lo general se observa como los comprimidos van perdiendo sus propiedades mecánicas conforme va avanzando el tiempo.

Tabla 12. Resultados obtenidos en el ensayo de dureza

Dosis mg	0 meses			Tiempo		3 meses			6 meses			9 meses		
	Min	Max	\bar{x}	Cámara	Dosis mg	Min	Max	\bar{x}	Min	Max	\bar{x}	Min	Max	\bar{x}
	Newton, N					Newton, N								
10mg 20mg	68 160	93 184	82 172	25 °C y 60%HR	10	66	90	78	63	76	72	69	79	73
					20	150	181	165	124	161	180	156	180	171
				30 °C y 65%HR	10	69	82	75	66	79	74	66	78	71
					20	152	167	157	153	176	163	147	181	164
				30 °C y 75%HR	10	70	98	82	64	78	72	77	105	99
					20	155	172	162	151	182	165	152	178	165
				40 °C y 75%HR	10	70	91	79	69	81	73	-	-	-
					20	155	164	158	150	170	160	-	-	-

9.4.6 Ensayo de disolución

A diferencia del perfil de disolución *in vitro*, este ensayo se hace en un solo medio (Agua + LSS 0,5%) y se busca cumplir la siguiente especificación: 80% disuelto en 30 minutos. Los resultados se muestran en la Tabla 14. Para este ensayo se aplica los procedimientos técnicos de la Farmacopea Europea (2.9.3), recogidas en la Tabla 13.

Tabla 13. Condiciones del equipo disolutor Agilent Technologies 708-DS

Medio de disolución	Agua + LSS 0,5%
Volumen de medio	1000 mL
Temperatura	37 °C
V. agitación	50 rpm

De la misma manera que en el ensayo descrito en el apartado 9.3.4, observamos como en 30 minutos el comprimido está completamente disuelto, superando la especificación anterior gracias a la adición del LSS. Esto concuerda con los resultados obtenidos en el ensayo de solubilidad en la Tabla 7 y lo explicado en el capítulo 6, ya que la solubilidad es un factor fundamental para la velocidad de disolución. En cuanto a los resultados no se observa grandes cambios durante los tiempos de estudio.

Tabla 14. Resultados obtenidos en el ensayo de disolución

Dosis	0 meses	Cámaras/Tiempo	Dosis	3 meses	6 meses	9 meses
10mg 20mg	103,2 % 100,6 %	25 °C y 60% HR	10mg	103,7 %	103,2 %	105,1 %
			20mg	104,6 %	101,8 %	103,4 %
		30 °C y 65% HR	10mg	103,3 %	102,9 %	105,3 %
			20mg	103,0 %	101,8 %	102,5 %
		30 °C y 75% HR	10mg	103,2 %	104,3 %	104,5 %
			20mg	103,2 %	100,9 %	102,4 %
		40 °C y 75% HR	10mg	102,9 %	103,5 %	-
			20mg	105,5 %	101,0 %	-

9.4.7 Ensayo de contenido

La técnica de contenido o también conocida como valoración se estudia por medio del equipo HPLC Alliance[®], con las condiciones cromatográficas recogidas en la Tabla 15.

Tabla 15. Condiciones del equipo de cromatografía para el ensayo de contenido

Columna	Zorbax Eclipse Plus 4,6x50 mm; 1,8 µm
Temperatura	40°C
Flujo	0,5 mL/min
Longitud de onda	285 nm

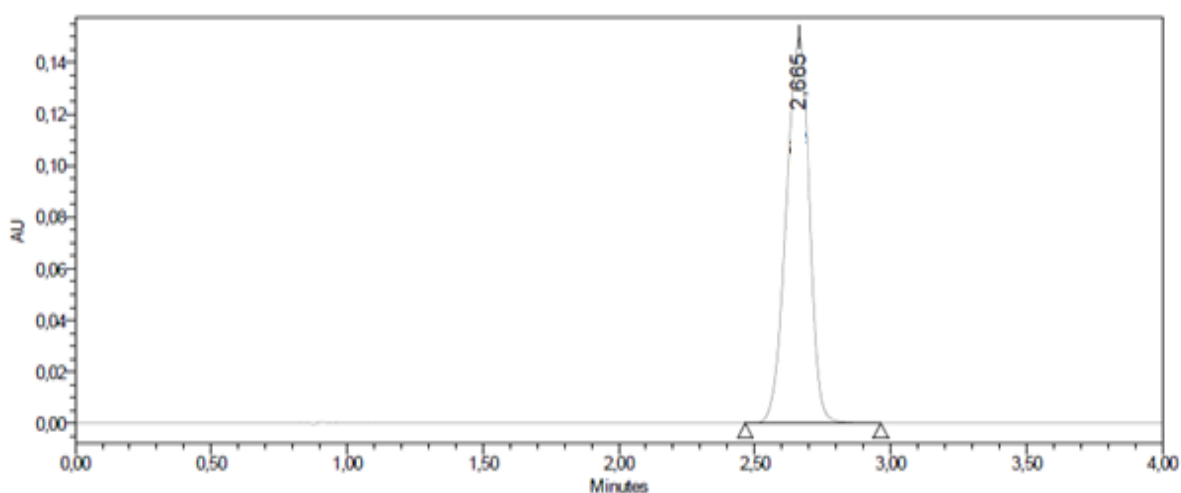
Para este ensayo se aplica los procedimientos técnicos de la Farmacopea Europea (2.2.46). El resultado del ensayo es un cromatograma, ver Figura 13, con el cual se obtiene la concentración del principio activo. Los resultados se encuentran en la Tabla 16.

A modo de ejemplo, la Figura 13 muestra el cromatograma de un comprimido de 20 mg a tiempo 0 meses. Se observa que no existe ruido y que el tiempo de retención es de 2,665 minutos, el contenido es del 100% de principio activo como se indica en la Tabla 16.

Tabla 16. Resultados obtenidos en el ensayo de contenido

Dosis	0 meses	Cámaras/Tiempo	Dosis	3 meses	6 meses	9 meses
10mg 20mg	100% 100%	25 °C y 60% HR	10mg	98 %	98 %	99 %
			20mg	99 %	97 %	98 %
		30 °C y 65% HR	10mg	98 %	98 %	98 %
			20mg	99 %	98 %	98 %
		30 °C y 75% HR	10mg	99 %	97 %	98 %
			20mg	98 %	96 %	98 %
		40 °C y 75% HR	10mg	98 %	98 %	-
			20mg	98 %	98 %	-

En el ensayo de contenido se busca no superar durante todo el tiempo de estudio una disminución del 95% del principio activo, lo cual se cumple durante los primeros 9 meses, por otro lado se puede observar la existencia de una degradación pequeña en el principio activo.

**Figura 13.** Cromatograma de contenido para un comprimido de 20 mg a 0 meses

9.4.8 Ensayo de impurezas

Se utiliza el mismo procedimiento que en el ensayo de contenido pero se ensaya con una dosis de 20 mg. En este caso se busca que la cantidad de impurezas cumpla las especificaciones recogidas en la Tabla 17.

Las impurezas A, B y C, son las denominadas impurezas conocidas o también llamadas enantiómeros. Esta condición permite que la degradación a estas impurezas sea algo mayor, debido al conocimiento de sus efectos, en cambio las impurezas desconocidas deben de estar sujetas a un mayor control lo que conlleva a una mayor restricción, estas impurezas se conocen por el nombre 1, 2, 3 y 4.

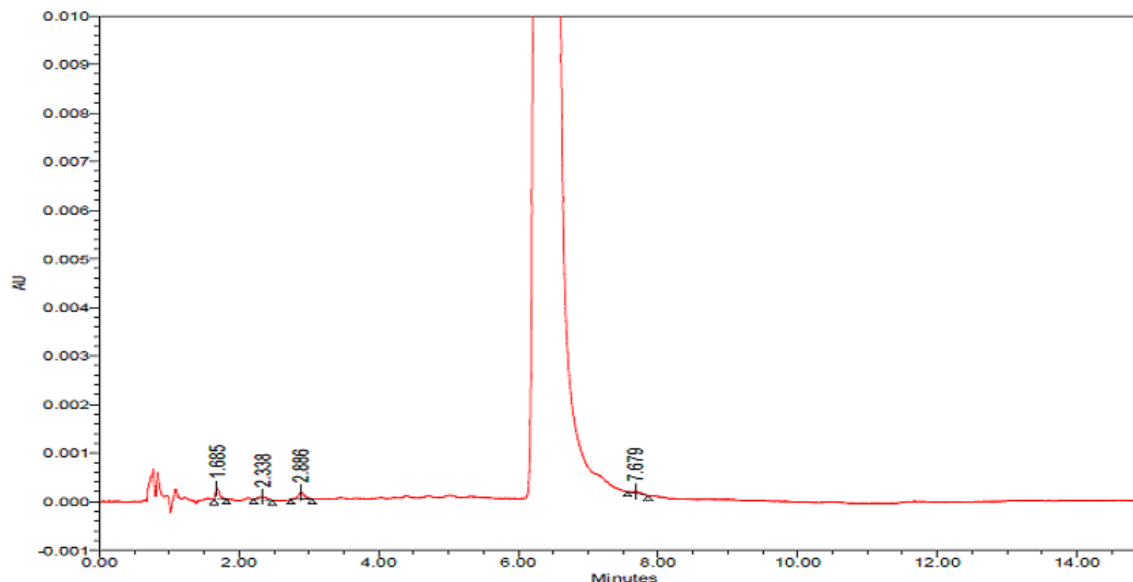
Tabla 17. Tipos de impurezas y especificaciones del ensayo

Impurezas	Especificación
Conocidas	≤ 0,5%
Desconocidas	≤ 0,2%
Totales	≤ 2%

La técnica de valoración de impurezas se estudia por medio del equipo HPLC Alliance[®], con las condiciones cromatográficas recogidas en la Tabla 18. A tiempo 0 meses se realizan las muestras para el estudio del medicamento genérico, se pone el equipo en marcha y se obtiene el cromatograma de la Figura 14, todo bajo las técnicas y métodos validados anteriormente.

Tabla 18. Condiciones del equipo de cromatografía para el ensayo de impurezas

Columna	Acquity HPLC BEH C18; 1,7 μm 2,1 x 100 mm
Temperatura	40°C
Flujo	0,3 mL/min
Longitud de onda	285 nm

**Figura 14.** Impurezas desconocidas para el genérico en estudio de 20 mg a 0 meses

Se extraen los lotes necesarios de las diferentes cámaras para el estudio de impurezas. El proceso es el mismo que a tiempo 0, se observa en la Tabla 19 la aparición de impurezas debido a la degradación del comprimido y se muestran los tiempos de retención en minutos y el porcentaje de impurezas que se obtiene.

En algunos casos el equipo no puede cuantificar la cantidad de impurezas que existen en el comprimido, esto se conoce como límite de cuantificación (L.C) y se determina durante la validación de la técnica analítica, se puede observar como en la Tabla 19, ocurre mayormente en las impurezas desconocidas, en cambio en cuanto a las impurezas B y C no se detectan (n.d) durante los 9 meses de estudio. Los resultados obtenidos por las diferentes cámaras climáticas y el cromatograma de la impureza A se adjuntan en el Anexo III.

Tabla 19. Resultados obtenidos en el ensayo de impurezas para la cámara climática 25 °C y 60 % HR

Impureza	0 meses		Cámara	3 meses		6 meses		9 meses	
	%			%		%		%	
A	< L.C*		25 °C y 60 %HR	-		< L.C		-	
B	n.d.**			-		n.d.		-	
C	n.d.			-		n.d.		-	
tr (minutos)	tr	%		tr	%	tr	%	tr	%
1	1,7	<L.C.		1,9	<L.C.	2,0	<L.C.	2,0	< L.C
2	2,3	<L.C.		2,8	<L.C.	2,8	<L.C.	2,7	< L.C
3	2,9	<L.C.		3,4	<L.C.	3,6	<L.C.	3,4	< L.C
4	7,7	<L.C.		9,6	<L.C.	9,9	<L.C.	9,4	< L.C

* L.C: Limite de Cuantificación (0,01%)

** n.d. : no detectado

9.5 CARACTERIZACIÓN DEL MEDICAMENTO DE REFERENCIA

En este apartado se aplican los ensayos descritos en el apartado anterior de forma resumida para el medicamento de referencia para una dosis de 10 y 20 mg a tiempo 0 meses. Los resultados se resumen en la Tabla 20.

Tabla 20. Resultados obtenidos a 0 meses por los ensayos para el producto de referencia

Ensayo	Referencia 10mg	Referencia 20mg
Material de acondicionamiento	Cumple	Cumple
Características organolépticas	Cumple	Cumple
Dureza (Newton)	87	109
Masa media (mg)	260,4	363,0
Humedad (%)	1,7	2,2
Disgregación (min)	2,8	3,6
Disolución (%)	103,1 a 60 minutos	98,8 a 60 minutos
Valoración (%)	99,6	99,8

Se estudia el perfil de impurezas del medicamento de referencia a tiempo 0 meses en las mismas condiciones cromatográficas que el medicamento genérico descritas en la Tabla 18. El perfil de impurezas se muestra en la Figura 15 y muestra las impurezas desconocidas para la dosis de 20 mg y sus tiempos de retención, en este caso no se estudian las impurezas conocidas.

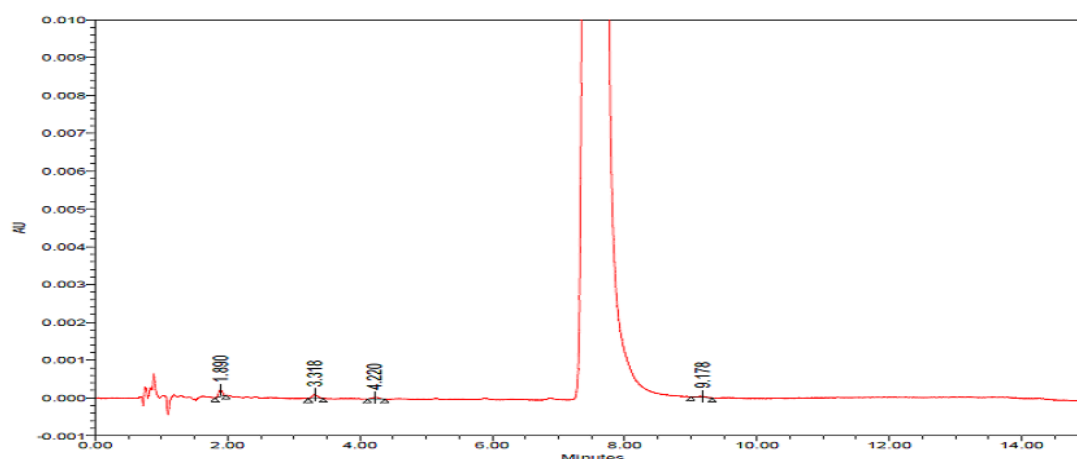


Figura 15. Impurezas desconocidas para el producto de referencia de 20 mg a 0 meses

Por último se lleva a cabo el perfil de disolución *in vitro* en las mismas condiciones que en el apartado 9.3.4. Se muestra el perfil de disolución para los cuatro medios de los comprimidos del medicamento de referencia en la Figura 16.

Realizados los ensayos se observa en la Figura 17 y en la Tabla 21 que las diferencias en los perfiles entre el medicamento genérico y medicamento de referencia son pequeñas previa aplicación del factor de similitud > 50 (Ecuación 1), esto explica la definición de Equivalente Farmacéutico Genérico. Es cierto que ensayos como los de dureza y masa media pueden ser diferentes debido a la introducción y/o cantidad de diferentes excipientes en la formulación, que cambian sus propiedades mecánicas, pero estas generan un perfil de disolución casi

idéntico, solventando así el punto más crítico para la obtención de los EFG en el desarrollo galénico.

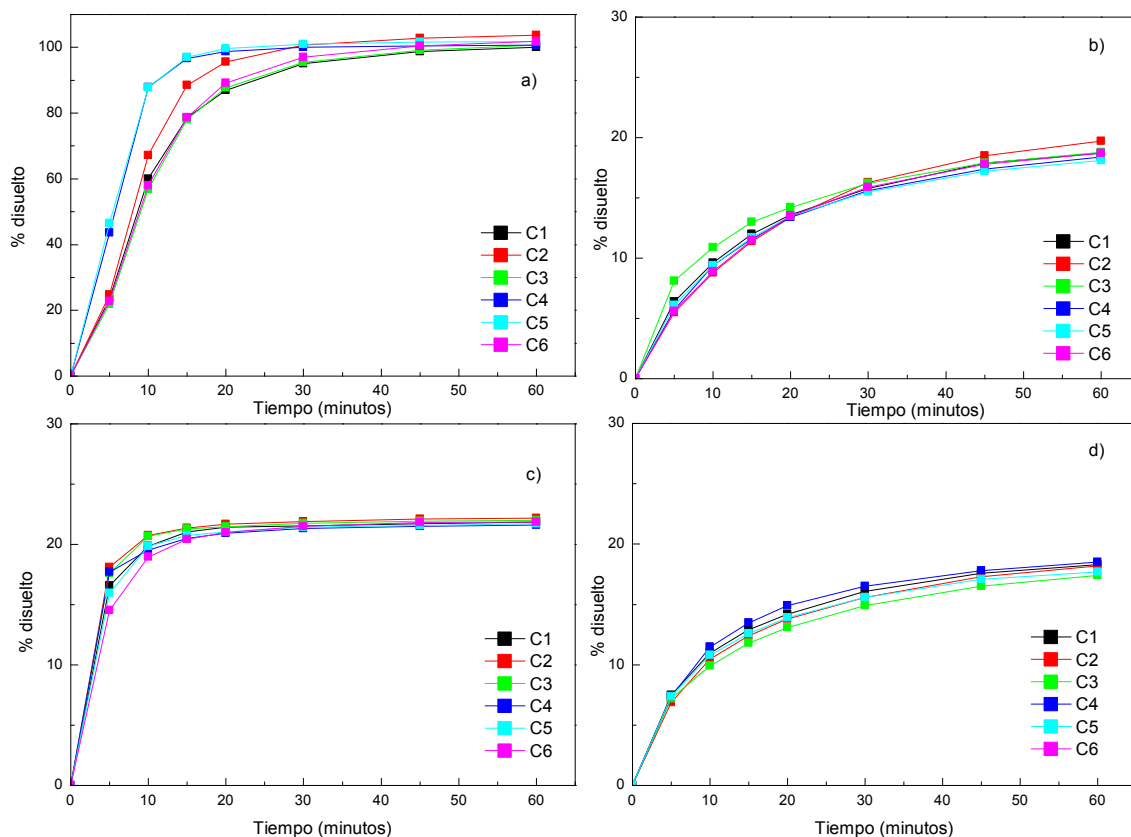


Figura 16. Perfil de disolución del medicamento de referencia: (a) Agua + LSS 0.5% (b) pH 1.2 (c) pH 4.5 (d) pH 6.8

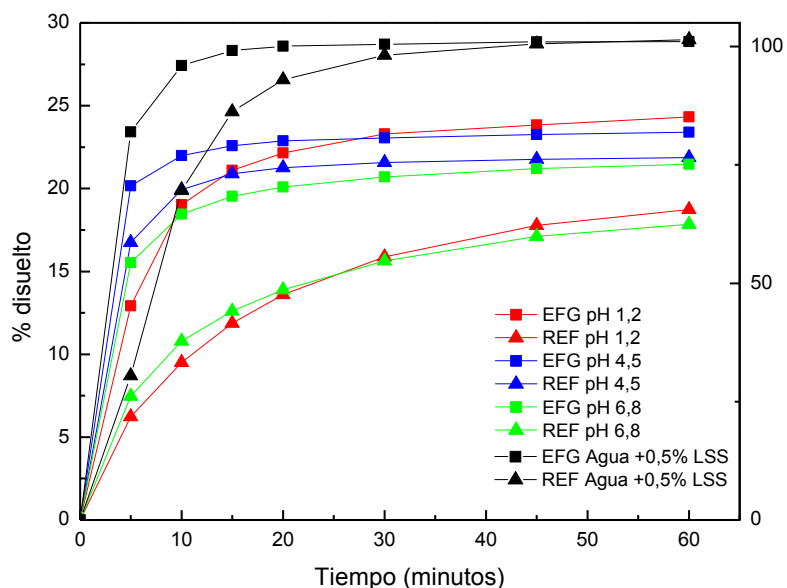


Figura 17. Comparativo de perfiles de disolución para los diferentes medios y medicamentos

Tabla 21. Resultado del factor de similitud para los diferentes medios de disolución

	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
Factor de similitud, f_2	55,45	82,51	60,23

10. CONCLUSIONES

En función de la experiencia adquirida en las prácticas y los resultados obtenidos en este trabajo se han establecido las siguientes conclusiones:

- Sobre el medicamento en cuestión

Una vez realizados los experimentos sobre el principio activo se puede concluir que se caracteriza por su baja solubilidad, que el pH no es un factor determinante en la disolución del medicamento a diferencia del lauril sulfato sódico, además de poder existir un pH óptimo alrededor de 4,5.

- Sobre los factores de degradación

Se observa en los ensayos de validación que el factor más determinante en la degradación a impurezas tanto conocidas como desconocidas del principio activo y comprimidos es el calor, por encima de la humedad y la luz.

- Sobre la estabilidad del medicamento

Se puede asegurar gracias a la previa validación de las técnicas utilizadas por métodos oficiales, que el estudio de estabilidad realizado para el caso concreto supera los ensayos de estabilidad a 9 meses, aunque por otro lado con estos resultados no es posible predecir cuál va a ser la caducidad del final medicamento.

- Sobre los Sistemas GMP y BPL

Los ensayos y la fabricación de medicamentos, mediante Sistemas BPL y GMP garantizan que la actividad llevada a cabo por la organización se realiza bajo el más estricto cumplimiento legislativo y tiene como valor principal la mejora continua del producto.

- Sobre la diferencias entre EFG vs. Referencia

Según los resultados obtenidos a día de hoy se puede concluir, que después de una etapa de investigación básica del principio activo, el posterior desarrollo galénico del medicamento en estudio y los estudios de estabilidad hasta los 9 meses, se ha conseguido demostrar la equivalencia *in vitro* del medicamento.

11. BIBLIOGRAFÍA

Libros

Aulton, M.E., 2004. Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas, 2ª ed. Elsevier, Madrid.

Faulí i Trillo, C., 1993. Tratado de farmacia galénica, 2ª ed. Luzan 5 S.A, Madrid.

Gennaro, A., 2003. Remington Farmacia, 20ª ed. Panamericana, Madrid

Hernández, G., Moreno, A., Zaragoza, F., 2010. MediPharm. Tratado de medicina farmacéutica, 1ª ed. Panamericana, Madrid

Lozano, Mª del C., Córdoba, M., Córdoba, M., 2012. Manual de tecnología farmacéutica, 1ª ed. Elsevier, Barcelona.

Pérez, J.A., Pujol, M., 2001. Validación de métodos analíticos, A.E.F.I. Barcelona

Pérez, P., Sobredo, A., 1990. Industrias farmacéuticas y patentes, 1ª ed. Registro de la Propiedad Intelectual, Madrid.

Sabater, J., Vilumura, A., 1991. Buenas prácticas de laboratorio (GLP), 1ª ed. Díaz de santos S.A, Madrid.

Suñé i Negre, J.M, 1991. Concepto de tecnología farmacéutica industrial, 1ª ed. Real Academia de Farmacia de Barcelona, Barcelona.

Vila Jato, J.L., 2008. Tecnología farmacéutica Volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas, 3ª ed. Síntesis, Madrid

Vila Jato, J.L., 2008. Tecnología farmacéutica Volumen II: Formas farmacéuticas, 3ª ed. Síntesis, Madrid.

Artículos e Informes Técnicos

Airth, J.M., Bray D.F., Radecka,C. 1976. Variability of uniformity of weight test as an indicator of the amount of active ingredient in tablets. Journal of Pharmaceutical Sciences, 56, 233-235.

Particle Sciences, Inc.. In vitro testing for solid oral dosage forms. Drug development Services Technical Brief 2010 Volume 5, Bethlehem, PA, USA

Páginas Web

Farmacopea Europea, (EP) Información sobre ensayos, procedimientos técnicos, condiciones cromatográficas y equipos <http://lib.njutcm.edu.cn/yaodian/ep/EP5.0/> (último acceso 25 de mayo 2015)

Farmaindustria, Información sobre datos económicos de la industria farmacéutica 2013 <http://www.farmaindustria.es/web/> (último acceso 4 de junio 2015)

Genoma España 2012, Información sobre las etapas del desarrollo farmacéutico, <http://www.uspceu.com/docs/investigacion/documentacion-descargas/documentos-interes/criterios-evaluacion>

[directrices/8_3_D_6_OTRI%20GU%C3%8DA%20DE%20DESARROLLOS%20PRECL%C3%8DNICOS.pdf](#) (último acceso 2 de junio 2015)

Guía Cinfa 2014, Información sobre los excipientes y sus funciones <http://www.guiacinfadelmedicamento.com/excipientes/glossario> (último acceso 15 de mayo 2015)

Normativas

Code of Federal Regulations Title 21 Part 210 CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE IN MANUFACTURING, PROCESSING, PACKING, OR HOLDING OF DRUGS; GENERAL

Code of Federal Regulations Title 21 Part 211 CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS

Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano.

Directiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de febrero de 2004, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas.

Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano.

Directiva 2004/9/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de febrero de 2004, relativa a la inspección y verificación de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

Orden SSI/23/2015, de 15 de enero, por la que se aprueba la quinta edición de la Real Farmacopea Española y la segunda edición del Formulario Nacional. (BOE núm. 18, de 21 de enero de 2015, páginas 4272 a 4278)

Guías ICH

Q1 Stability Testing of New Drug Substances and Products dated November 2003.

Q1B Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products step 5 version dated 6 November 1996

Q2 Validation of Analytical Procedures: Text And Methodology current step 4 version dated 27 October 1994.

Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients current step 4 version dated 10 November 2000.

12. NOMENCLATURA

Abreviaturas

API	Active Pharmaceutical Ingredient
ALU	Aluminio
BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio
CAS	Chemical Abstracts Service
CC	Control de Calidad
CCP	Certificados Complementarios de Protección
CE	Comunidad Europea
CFR	Code of Federal Regulations
d. C	Después de Cristo
DSC	Differential Scanning Calorimetry
EA	Estudios Acelerados
EEUU	Estados Unidos
EFG	Equivalente Farmacéutico Genérico
ELP	Estudios de Largo Plazo
EMA	European Medicine Agency
EP	European Pharmacopeia
FDA	Food and Drug Administration
GC	Garantía de Calidad
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
HAP	Hipertensión Arterial Pulmonar
HBP	Hiperplasia Benigna de Próstata
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
H.R	Humedad Relativa
I+D	Investigación más Desarrollo
ICH	International Conference on Harmonisation
IVIVC	<i>In vitro In vivo</i> Correlations

LC	Límite de Cuantificación
LSS	Lauril Sulfato Sódico
n.d	No detectado
NCF	Normas de Correcta Fabricación
PGC	Programa de Garantía de Calidad
PIB	Producto Interior Bruto
PNT	Procedimiento Normalizado de Trabajo
PVC	Policloruro de Vinilo
SGC	Sistema de Garantía de Calidad
SOP	Standard Operating Procedure
UE	Unión Europea
USP	United States Pharmacopeia
UV	Ultravioleta
VIS	Visible

ANEXO

ANEXO I

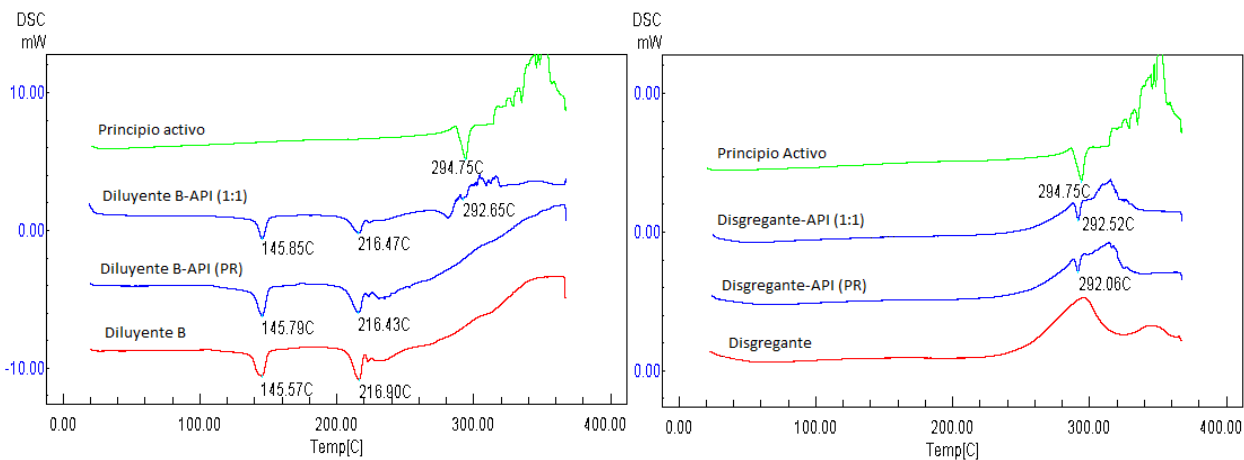
Resultados obtenidos por degradación forzada

	Muestra	Condiciones	Impurezas (%)			Total (%)
			Desconocidas	A	B	
Temperatura	Principio Activo	2 h a 80 °C	0,0132	< L.C	< L.C	0,013
		24 h a 80 °C	0,0322	< L.C	0,0185	0,051
	Comprimido	2 h a 80 °C	< L.C	< L.C	0,0190	0,019
		24 h a 80 °C	0,0147	< L.C	0,0266	0,041
Humedad	Principio Activo	50 °C	0,0190	< L.C	0,0184	0,037
		50 °C y 100 H.R	0,0231	< L.C	0,0169	0,040
	Comprimido	50 °C	0,0148	< L.C	0,0279	0,043
		50 °C y 100 H.R	0,0162	< L.C	0,0336	0,050
Luz	Principio Activo	*	0,0121	< L.C	0,0126	0,025
	Comprimido	*	0,0279	< L.C	0,0195	0,047

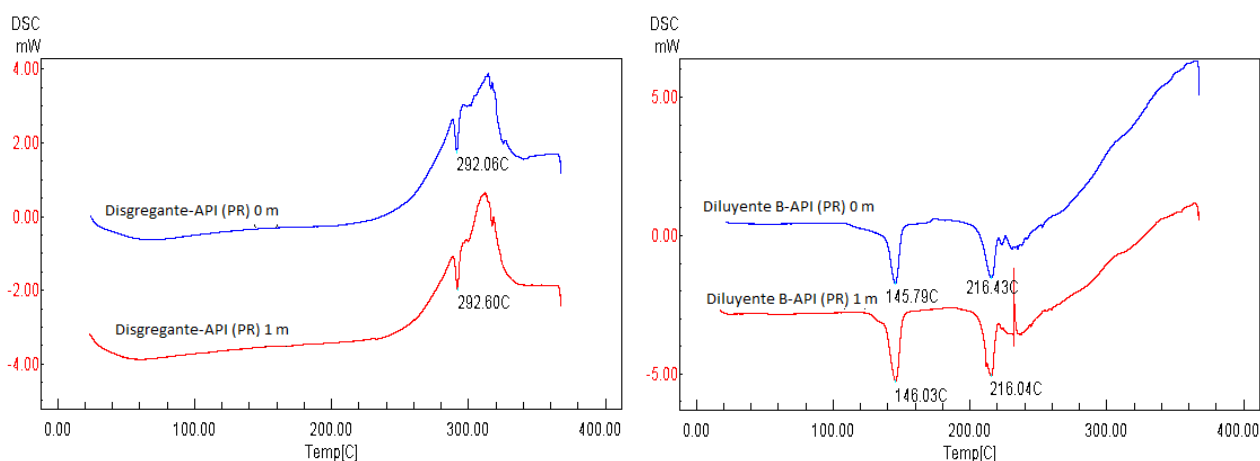
*2000 watos por hora /m² para el rango ultravioleta (300-400 nm) y 1,2 millones de lux/hora para el rango visible (400-800 nm) durante 24 horas

ANEXO II

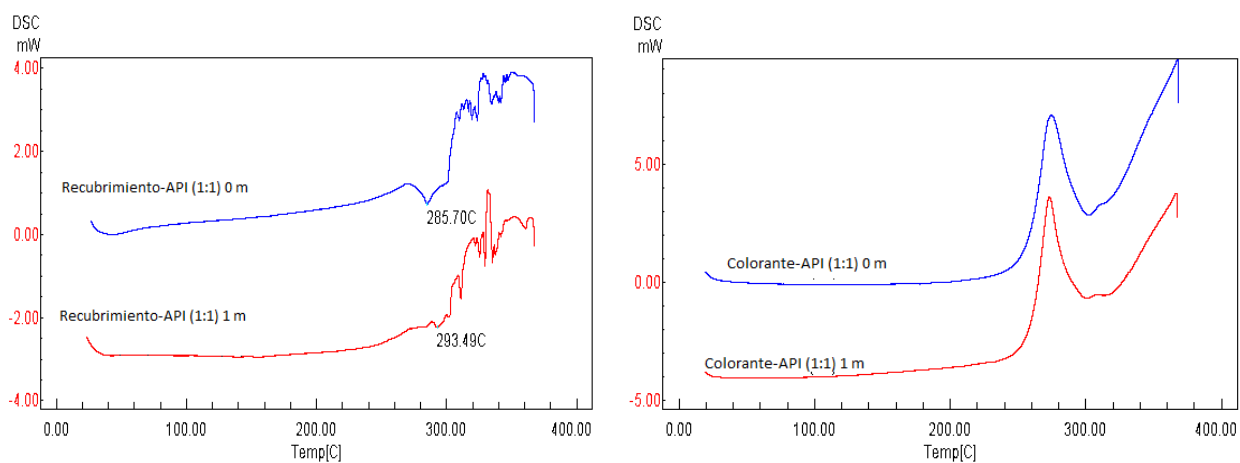
Termogramas 0 meses (1:1) y (PR)

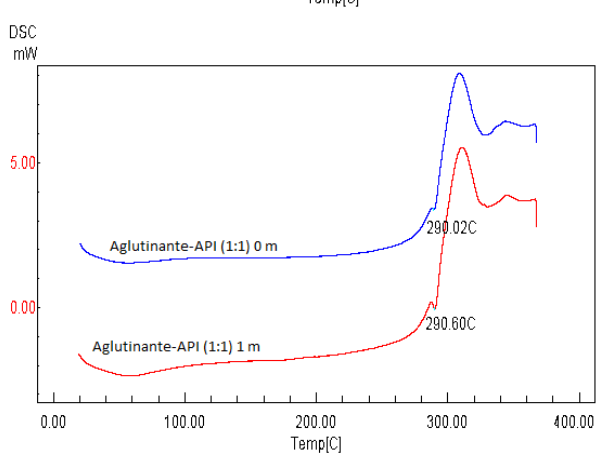
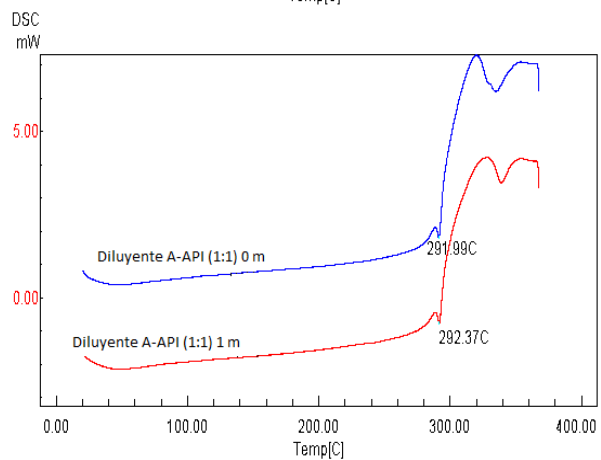
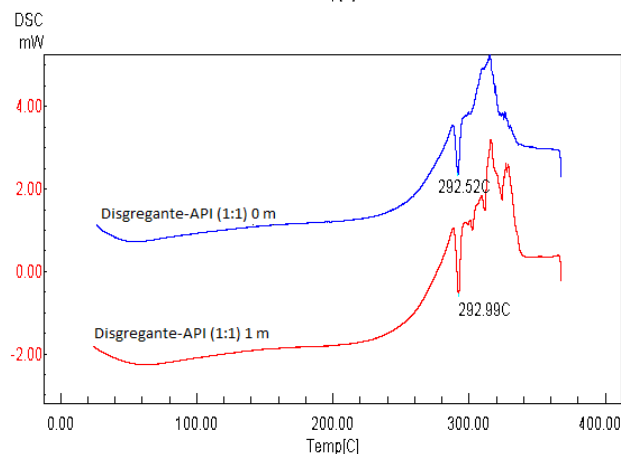
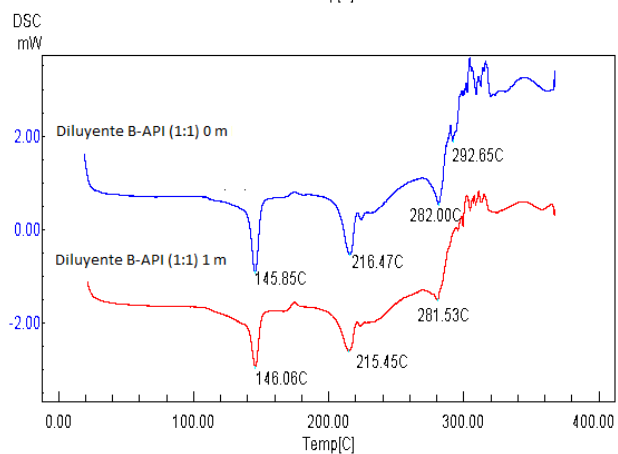
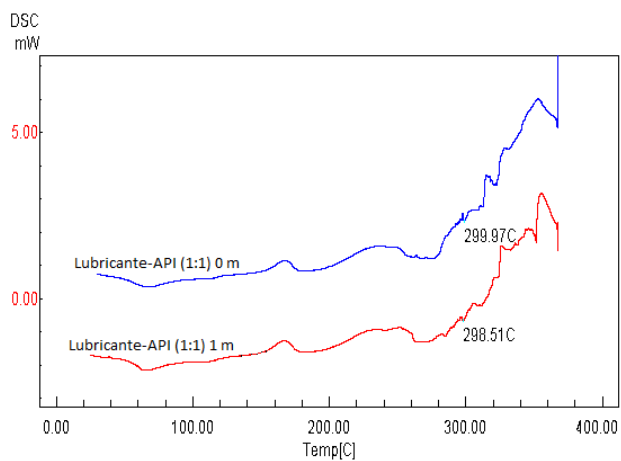
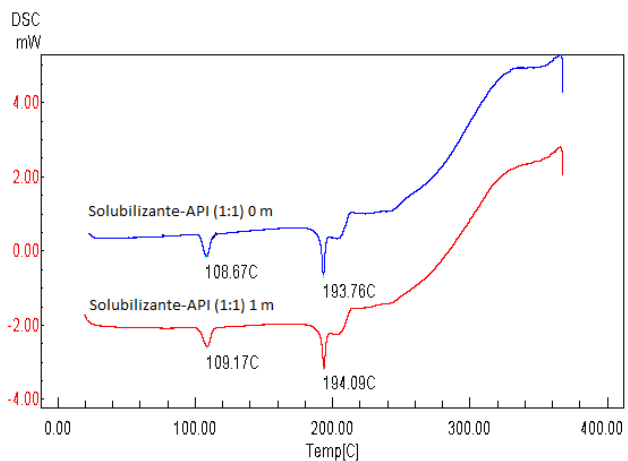


Termogramas 0 y 1 mes (PR)



Termogramas 0 y 1 mes (1:1)





ANEXO III

Resultado del ensayo de impurezas

Cámaras/Tiempo	Dosis 20mg	3 meses		6 meses		9 meses	
		tr (min)	%	tr (min)	%	tr (min)	%
30 °C y 65 %HR	Impureza A	-		< L.C		-	
	Impureza B	-		n.d.		-	
	Impureza C	-		n.d.		-	
	Impureza 1	1,9	<L.C.	2,0	<L.C.	2,0	< L.C
	Impureza 2	2,8	<L.C.	2,8	<L.C.	2,7	< L.C
	Impureza 3	3,4	<L.C.	3,5	<L.C.	3,4	< L.C
	Impureza 4	9,5	<L.C.	9,9	<L.C.	9,5	< L.C
30 °C y 75 %HR	Impureza A	-		< L.C		-	
	Impureza B	-		n.d.		-	
	Impureza C	-		n.d.		-	
	Impureza 1	1,9	<L.C.	2,0	<L.C.	2,0	< L.C
	Impureza 2	2,7	<L.C.	2,8	<L.C.	2,7	< L.C
	Impureza 3	3,4	<L.C.	3,5	<L.C.	3,4	< L.C
	Impureza 4	9,5	<L.C.	9,8	<L.C.	9,4	< L.C
40 °C y 75 %HR	Impureza A	-		< L.C		-	
	Impureza B	-		n.d.			
	Impureza C	-		n.d.			
	Impureza 1	1,9	<L.C.	2,0	<L.C.		
	Impureza 2	2,8	<L.C.	2,8	<L.C.		
	Impureza 3	3,4	<L.C.	3,5	<L.C.		
	Impureza 4	9,5	<L.C.	9,7	<L.C.		

Cromatograma del ensayo de impurezas conocidas a 25°C y 60 %HR

