

————— *Artículo original* —————

**Globalización de los requisitos
para la comercialización de medicamentos:
importancia de la humedad ambiental
en el diseño de los estudios de estabilidad (*)**

ANA ISABEL TORRES SUÁREZ Y

MARÍA ESTHER GIL ALEGRE

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

RESUMEN

Se revisan y analizan las condiciones de almacenamiento de las muestras para los estudios de estabilidad recogidas en la normativa elaborada por el ICH, y se propone incorporar un estudio a diferentes humedades relativas (una superior y otra inferior a la propuesta en las «condiciones de almacenamiento de las muestras») en el caso de medicamentos sólidos en envases semipermeables.

Palabras clave: Estabilidad.—Humedad.—ICH.—Vitamina C.

ABSTRACT

The storage conditions of the samples in the stability studies according to ICH normative are revised and analysed. An additional study at different relative humidities (higher and lower than that proposed in «storage conditions of the samples») in case of drug products in semi permeable containers is proposed.

Key words: Stability.—Humidity.—ICH.—Vitamin C.

(*) Premio Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

ANTECEDENTES

El 1 de enero de 1998 entra en vigor, en la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, la directriz principal (1) ICH Q1A, elaborada por el Comité Internacional de Armonización, relativa a «Los Procedimientos de los Estudios de Estabilidad de Nuevos Principios Activos y Medicamentos». Este documento unifica los requerimientos mínimos de datos sobre estabilidad exigidos para el registro para la comercialización de nuevos principios activos y medicamentos, por las autoridades de la Unión Europea, Estados Unidos y Japón.

A esta primera directriz han seguido otras quince, también relacionadas con los requisitos de los estudios de estabilidad de medicamentos de uso humano. Todos estos documentos elaborados por el ICH fueron concebidos para su aplicación en estas tres áreas de comercialización (la Unión Europea, Japón y Estados Unidos), pero en la práctica han sido adoptados por las Autoridades Reguladoras de terceros países, en muchos casos en vías de desarrollo, para las que estos documentos suponen una reglamentación contrastada y revisada por expertos de numerosos países que garantiza la calidad del producto cuya comercialización autoricen. Evidentemente, para exigir el mismo protocolo para los estudios de estabilidad, el país que adopta la normativa ICH ha de pertenecer a una de las zonas climáticas (la zona I o la zona II) para las que fueron desarrollados estos documentos, ya que la estabilidad de los medicamentos claramente depende de las condiciones de conservación de los mismos, que varían en función de la zona climática.

Este interés de terceros países por la normativa elaborada ha llevado recientemente al ICH a publicar un nuevo documento: ICH Q1F (2), donde se definen las condiciones de almacenamiento de las muestras en los estudios de estabilidad cuando se pretende comercializar el medicamento en cualquiera de las otras dos zonas climáticas (III y IV) y donde, además, se proponen unas únicas condiciones de almacenamiento de las muestras para los estudios de estabilidad que permitirían la comercialización, con garantías, de un medicamento en cualquier región del mundo.

En este trabajo se revisan y se analizan las condiciones de almacenamiento de las muestras para los estudios de estabilidad recogidos

das en toda esta normativa. Se cuestiona la validez de la propuesta de unas únicas condiciones de almacenamiento de las muestras para la comercialización de un medicamento en cualquier región del mundo, para lo que se realiza un estudio de estabilidad sobre un medicamento sólido en envase semipermeable, evaluándose el impacto de la humedad ambiental en la estabilidad del mismo.

MEDICAMENTOS QUE SE VAN A COMERCIALIZAR EN CUALQUIERA DE LAS TRES ÁREAS DE APLICACIÓN DE LA NORMATIVA ICH (ZONAS CLIMÁTICAS I Y II)

La directriz principal establece la necesidad de aportar datos sobre estudios de estabilidad a largo plazo y estudios acelerados (e intermedios). El principal objetivo del estudio de estabilidad a largo plazo es determinar el período de validez, y por ello en este estudio se almacenarán las muestras en condiciones que representen las condiciones previstas de conservación del medicamento una vez comercializado.

Las condiciones de almacenamiento de las muestras en el estudio acelerado e intermedio son más severas que en el estudio a largo plazo, con el fin de contemplar aquellas condiciones en las que se pudiera encontrar el medicamento fundamentalmente durante su distribución.

Se contemplan dos situaciones diferentes: la de medicamentos que se van a conservar en condiciones medioambientales, y la de medicamentos que se van a conservar a bajas temperaturas.

A) Medicamentos que se van a conservar en condiciones medioambientales

Estudio a largo plazo: En función de los datos climáticos el mundo se divide en las cuatro zonas climáticas de la Tabla 1. La temperatura cinética media derivada se calcula a partir de la temperatura cinética media, pero se incorpora un margen de seguridad como consecuencia del análisis de datos climatológicos de ciudades específicas.

Esta directriz principal para los estudios de estabilidad fue desarrollada pensando en la comercialización y, por tanto, conservación de medicamentos en la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, que están incluidos en las zonas climáticas I y II. A la hora de proponer un período de validez se consideran como condiciones de conservación las más extremas (las de la zona climática II), y las condiciones de almacenamiento de las muestras de los estudios de estabilidad a largo plazo se establecen de acuerdo a estas condiciones de conservación, esto es, una temperatura constante de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa ambiental constante del $60\% \pm 5\%$ (Tabla 2).

TABLA 1. *Definición de las diferentes zonas climáticas*

<i>Zona climática</i>	<i>Tipo de clima</i>	<i>Temperatura cinética media derivada ($^{\circ}\text{C}$)</i>	<i>Humedad relativa (%)</i>
I	Templado	21	45
II	Subtropical (mediterráneo)	25	60
III	Cálido, seco	30	35
IV	Cálido, húmedo	30	70

TABLA 2. *Condiciones generales de almacenamiento de las muestras*

<i>Estudio</i>	<i>Condiciones de almacenamiento</i>
Largo plazo	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$
Intermedio *	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$
Acelerado	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$

* Cuando ocurra «cambio significativo» durante los seis meses de almacenamiento bajo condiciones aceleradas, se llevará a cabo un ensayo adicional en condiciones intermedias.

Estudio acelerado e intermedio: en los estudios acelerados habitualmente se trabaja a una temperatura al menos 15 grados por encima de la temperatura del estudio a largo plazo, y a una humedad relativa mayor.

El poder predictivo de los datos de estabilidad química procedentes de este estudio acelerado se fundamenta en la ecuación de Arrhenius. Asumiendo una energía de activación de 83 kJ/mol, una pérdida de potencia del x % a los seis meses de almacenamiento a 40° C se correspondería con 30 meses (6 × 5) de almacenamiento a 25° C.

$$\frac{K_{40}}{K_{25}} = \frac{e^{-\frac{Ea}{R} \cdot \frac{1}{313}}}{e^{-\frac{Ea}{R} \cdot \frac{1}{298}}} = 4,98 \approx 5$$

ECUACIÓN 1. *Ecuación de Arrhenius para dos temperaturas de almacenamiento (R = 8,3 · 10⁻³ KJ °K/mol y Ea = 83 KJ/mol)*

En realidad, por supuesto, no en todos los medicamentos la energía de activación es de 83 kJ/mol. Este es un valor promedio, y lo correcto sería utilizar en este cálculo el valor de energía de activación obtenido experimentalmente para cada producto. Entre las diferentes formas farmacéuticas, la energía de activación puede variar entre 5 y 240 kJ/mol, de manera que el factor de predicción de estabilidad a 25° C oscilaría entre 1,1 y 100. En el caso de las disoluciones, con valores de energía de activación entre 40 y 125 KJ/mol, la oscilación del factor de predicción a 25° C sería más estrecha: de 2,2 a 11.

Cuando durante los seis meses de almacenamiento bajo condiciones aceleradas, se detecta un «cambio significativo» en el medicamento, se ha de realizar un estudio adicional en condiciones intermedias. En este estudio las muestras se almacenan a una temperatura constante de 30° C ± 2° C y a una humedad relativa ambiental constante del 65 % ± 5 %.

En el caso de los medicamentos líquidos con vehículo acuoso envasados en envases semipermeables, el estudio de estabilidad ha de demostrar que estos productos pueden conservarse en ambientes de baja humedad relativa, donde la posibilidad de pérdida de solvente es mayor. Esta evaluación puede llevarse a cabo mediante dos procedimientos:

- Almacenamiento de las muestras del estudio de estabilidad bajo las condiciones de humedad relativa baja recogidas en la Tabla 3.

TABLA 3. *Condiciones de almacenamiento para medicamentos envasados en envases semipermeables*

<i>Estudio</i>	<i>Condiciones de almacenamiento</i>
Largo plazo	25° C ± 2° C/40% HR ± 5%
Intermedio	30° C ± 2° C/35% HR ± 5%
Acelerado	40° C ± 2° C/no más de 25% HR

- Realizar los estudios de estabilidad en las condiciones de almacenamiento generales, determinar la pérdida de agua en estas condiciones y calcular, matemáticamente, la pérdida de agua en las condiciones de baja humedad ambiental de la Tabla 3. Este cálculo matemático se puede basar en la determinación experimental del coeficiente de permeación del sistema de acondicionamiento, o bien en la utilización de la relación entre las velocidades de pérdida de agua a dos humedades relativas, cuando la temperatura es la misma (Tabla 4). Así, por ejemplo, si se detecta una pérdida de agua de Z % en muestras almacenadas durante un determinado período de tiempo a 40° C y 75 % HR, la pérdida de agua si esas muestras se hubieran almacenado durante ese mismo período a 40° C y 25 % HR, habría sido de (Z × 3) %.

TABLA 4. *Relación entre las velocidades de pérdida de agua a dos humedades relativas, y la misma temperatura*

<i>Humedad relativa alternativa</i>	<i>Humedad relativa de referencia</i>	<i>Relación entre las velocidades de pérdida de agua</i>
60 % HR	25 % HR	1,9
60 % HR	40 % HR	1,5
65 % HR	35 % HR	1,9
75 % HR	25 % HR	3,0

Medicamentos que se van a conservar a bajas temperaturas

Se recomiendan condiciones de almacenamiento específicas para medicamentos que, por sus características de estabilidad, se conservarán en refrigerador y en congelador. Evidentemente, estas condiciones de almacenamiento serán independientes de la zona de comercialización del medicamento.

MEDICAMENTOS QUE SE VAN A COMERCIALIZAR EN CUALQUIER ZONA CLIMÁTICA: ADAPTACIÓN DEL PROCEDIMIENTO PROPUESTO EN LA DIRECTRIZ PRINCIPAL

Aunque los documentos elaborados por el Comité Internacional de Armonización son de aplicación en la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, han sido adoptados por las autoridades sanitarias de otros muchos países de las mismas zonas climáticas (I y II). Resultaría de utilidad el disponer de un protocolo para los estudios de estabilidad que fuera válido para la comercialización de medicamentos en cualquier región del mundo.

En este sentido, la Organización Mundial de la Salud publicó un documento sobre «Estudios de estabilidad de medicamentos con principios activos conocidos en formas farmacéuticas convencionales» (3), actualizado en el Informe de la 37 reunión del Comité de Expertos sobre Preparaciones Farmacéuticas de la OMS celebrada posteriormente (4). En este documento se recogen recomendaciones para los estudios de estabilidad de medicamentos, incluyendo las condiciones de almacenamiento adecuadas para la comercialización en las cuatro zonas climáticas.

Recientemente el Comité Internacional de Armonización se ha apoyado en este documento para elaborar la guía ICH Q1F, relativa a los «Procedimientos para los estudios de estabilidad en las zonas III y IV» (2), con la que se persigue la armonización de los estudios de estabilidad necesarios para la comercialización de un medicamento en cualquier parte del mundo. Esta globalización resultará beneficiosa para las industrias farmacéuticas multinacionales al agilizarse los trámites y disminuir el tiempo necesario para la

comercialización de sus productos en cualquier región del mundo. También resultará beneficiosa para los países de las zonas climáticas III y IV, que dispondrán de una reglamentación sobre los estudios de estabilidad para la comercialización de medicamentos elaborada por expertos y ratificada en el ámbito internacional (en general los países pertenecientes a estas zonas climáticas presentan un bajo nivel de desarrollo, por lo que la reglamentación en el campo farmacéutico es escasa), bien es verdad que este beneficio sanitario tiene como contrapartida la dificultad que supone, desde el punto de vista económico y político, el obligar a cumplir una reglamentación tan estricta y costosa a las empresas farmacéuticas nacionales.

Estudios a largo plazo: Las condiciones climáticas en los países pertenecientes a las zonas III y IV están recogidas en la Tabla 1. Se podrían simplificar los estudios de estabilidad si, igual que ocurre con las zonas climáticas I y II, se pueden proponer las mismas condiciones de almacenamiento para las dos zonas climáticas: III y IV. La diferencia entre ambas está en la humedad relativa (35 y 70 %). Buscando las condiciones más desfavorables para la estabilidad del principio activo o medicamento se seleccionarían como condiciones de almacenamiento generales para los estudios a largo plazo en ambas zonas climáticas: 30° C y 70 % de HR. Evidentemente, esto obligaría a utilizar acondicionamientos impermeables para medicamentos líquidos con vehículo acuoso que se van a comercializar en la zona III, o bien, a la realización del estudio de estabilidad en condiciones de menor humedad relativa ambiental, situación también contemplada en la directriz principal elaborada por el ICH.

Sin embargo éstas no son las condiciones propuestas por el ICH, que va más allá en su intento de armonización y simplificación de los requisitos de los estudios de estabilidad para la comercialización de un medicamento: propone como condiciones de almacenamiento generales de las muestras, cuando se solicita la comercialización en las zonas climáticas III y IV, 30° C y 65 % de HR. De esta forma, si se desea comercializar un principio activo o un medicamento en el ámbito mundial, el estudio a largo plazo a 30° C y 65 % de HR resultaría una alternativa al estudio a 25° C y 60 % de HR definido únicamente para las zonas I y II, que ya no sería necesario.

El mismo criterio se sigue al establecer las condiciones de almacenamiento de las muestras para medicamentos con vehículo acuoso envasados en envases semipermeables: 30° C y 35 % de HR.

Además de estas dos situaciones arriba comentadas (el caso general y el caso especial de medicamentos con vehículo acuoso en envases semipermeables), en el documento se contempla la necesidad de realizar, en algunos casos, estudios de estabilidad adicionales a humedades ambientales más elevadas, por ejemplo a 25° C y 80 % de HR. Estos ensayos están especialmente recomendados en el caso de medicamentos sólidos envasados en envases semipermeables que se pretenden comercializar en zonas de humedad ambiental especialmente alta dentro de la zona climática IV.

Por último, en el documento se indica que en aquellos casos en los que no se pueda demostrar que un producto es estable cuando se almacena a 30° C y 65 % de HR, puede ser apropiado proponer un período de validez menor, sustituir el envase primario por uno que garantice la protección del contenido frente a los agentes medioambientales, o incluir alguna leyenda en el etiquetado que advierta sobre las precauciones a tomar para su conservación.

Estudios acelerados: Con el fin de armonizar al máximo las condiciones de almacenamiento en los estudios de estabilidad, se asumen, para las zonas climáticas III y IV, las mismas condiciones que para las zonas I y II, esto es, 40° C y 75 % de HR. Con estas condiciones se alcanzan los objetivos de los estudios acelerados, teniendo en cuenta que en un estudio climatológico realizado en nueve ciudades de la zona climática III (5) no se observó, durante el año, ningún día con una temperatura media superior a los 40° C. En el mismo estudio realizado en doce ciudades de la zona climática IV, se observó que únicamente diez días al año se sobrepasaron los 40° C, pero en estos días la humedad relativa ambiental fue muy baja. No obstante, para garantizar la estabilidad del medicamento durante estancias cortas en condiciones más extremas, por ejemplo, durante la distribución, el ICH recomienda realizar un estudio, por ejemplo, sobre un lote del medicamento y con una duración de hasta tres meses, a una temperatura de 50° C y humedad ambiental, para abarcar ambientes especialmente calurosos y secos; y a una temperatura de 25° C y una humedad relativa del 80 %, para abarcar condiciones de humedad ambiental especialmente altas.

En cuanto a la capacidad de predicción de la estabilidad química de un medicamento durante su conservación, a partir de los resultados de los estudios acelerados sólo hay que calcular, con la ecuación 1, el factor de predicción de estabilidad (FPE) para estas dos temperaturas (40° C y 30° C).

TABLA 5. *Características de los estudios de estabilidad a nivel mundial*

<i>Estudio</i>	<i>Condiciones de almacenamiento</i>
<i>Largo plazo:</i>	
Caso general	30° C ± 2° C/65 ± 5% HR
Líquidos en envases semipermeables	30° C ± 2° C/35 ± 5% HR
<i>Acelerado:</i>	
Caso general	40° C ± 2° C/75 ± 5% HR
Líquidos en envases semipermeables	40° C ± 2° C/≤ 25% ± 5% HR

Por último, y a modo de resumen, en la Tabla 5 quedan recogidas las condiciones de los estudios de estabilidad propuestas para las zonas climáticas III y IV, que también serían las recomendadas, si se desea, con el menor número de estudios de estabilidad, la comercialización de un principio activo o un medicamento en cualquier región del mundo.

COMENTARIOS

Comercialización en las zonas climáticas I y II

El asumir como temperatura de almacenamiento la de la zona II frente a la de la zona I (21° C), tiene como consecuencia práctica que los medicamentos comercializados en países de la zona climática I pueden presentar una mayor estabilidad (un mayor tiempo cumpliendo con sus especificaciones) que la prevista, esto es, se podría haber propuesto un período de validez mayor. Esto es así porque, al aumentar la temperatura, aumenta la velocidad de las reacciones químicas y, en general, se acelera la alteración de los medicamentos. Al realizarse el estudio a una temperatura igual o mayor que la de

conservación, queda garantizada la estabilidad de producto sea cual sea la zona de comercialización.

Sin embargo, en el caso de la humedad ambiental, la relación con la estabilidad de un medicamento es más compleja, ya que depende de la forma farmacéutica y del material de acondicionamiento utilizado. Por este motivo, el ICH especifica que en el caso de medicamentos líquidos envasados en envases semipermeables se ha de determinar el período de validez en condiciones de humedad relativa más desfavorables: ambientes de baja humedad relativa donde se favorece la pérdida de agua del medicamento.

El documento, sin embargo, no hace ninguna referencia a las formas farmacéuticas sólidas envasadas en envases semipermeables, cuyo contenido en humedad y, como consecuencia, otras muchas propiedades del medicamento como disgregación, friabilidad, contenido en microorganismos..., e incluso potencia o disolución del principio activo, puede modificarse cuando se conservan en ambientes de diferente humedad relativa. Así, por ejemplo, comprimidos estables a una humedad relativa del 60 % pueden presentar problemas de disolución del principio activo cuando se conservan a una humedad relativa del 40 %, debido a la pérdida de agua; o pueden manifestar una intensa degradación del principio activo o un reblandecimiento de la forma farmacéutica por captación de agua si se conservan en ambientes de humedad relativa superior al 70 % (6).

Estas situaciones no son improbables: analizando los valores climatológicos en España durante el período de 1961-1990 (7), se observa que en ciudades como Santiago de Compostela, La Coruña, Gijón, San Sebastián, Tarifa o Ceuta, la humedad relativa ambiental fue superior al 75 % durante todo el año; mientras que en ciudades como Cáceres o Madrid, durante los meses de julio y agosto la humedad relativa ambiental fue inferior al 40 %. Esta última situación, esto es, la conservación de medicamentos en ambientes de humedad relativa inferior al 40 %, es aún más probable si se tiene en cuenta que en el interior de los edificios la utilización de la calefacción, en invierno, y del aire acondicionado, en verano, produce una significativa reducción de la humedad ambiental. En un estudio realizado en nuestro laboratorio durante dos años, se comprobó que la humedad relativa ambiental media fue tan sólo del

35,5 %, con una mínima del 28,5 % y una máxima del 51 %; mientras que los valores ambientales en el exterior oscilaron entre el 39 y el 73 % con una media del 56 %, valor similar al 60 % propuesto por el ICH para la realización de los estudios de estabilidad.

Comercialización en las zonas climáticas III y IV

El ICH también propone unas condiciones únicas para el almacenamiento de las muestras en los estudios de estabilidad de medicamentos que se vayan a comercializar en cualquiera de estas dos zonas climáticas: 30° C y 65 % de HR. Se vuelve a especificar que, en el caso de medicamentos líquidos envasados en envases semipermeables, se ha de determinar el período de validez en condiciones de humedad relativa más desfavorables: ambientes de baja humedad donde se favorece la pérdida de agua del medicamento. A diferencia con el documento referido a las zonas I y II, el ICH en este caso contempla la necesidad de realizar estudios adicionales a una humedad relativa mayor (80 %) en el caso de medicamentos sólidos en envases semipermeables que se vayan a comercializar en la zona climática IV, ya que la humedad media ambiental (70 %) es superior a la propuesta para el estudio (65 %). Sin embargo no considera la necesidad de estudios a baja humedad en el caso de sólidos que se van a comercializar en la zona climática III (con una humedad ambiental media del 35 %), aunque, en el caso de los sólidos, puede ser tan nociva su conservación en ambientes de elevada humedad ambiental como en ambientes de baja humedad ambiental (fenómeno que no ocurre con la temperatura de conservación).

Por tanto, en los documentos elaborados por el ICH no se consideran necesarios estudios adicionales a baja humedad relativa en el caso de sólidos en envases semipermeables, y únicamente se consideran necesarios estudios adicionales a elevada humedad relativa en el caso de sólidos en envases semipermeables que se vayan a comercializar en la zona climática IV.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD QUÍMICA DE COMPRIMIDOS DE VITAMINA C ENVASADOS EN BLISTERS DE PVC

Método

El estudio se realiza con tres lotes de comprimidos con 500 mg de vitamina C (productos Rekah). Las condiciones de almacenamiento son las generales recogidas por el ICH: 25° C y 60 % de humedad relativa (HR) para el estudio a largo plazo, y 40° C y 75 % HR para el estudio acelerado. Para evaluar la influencia de la humedad ambiental se incluye una condición acelerada más: 40° C, pero con la misma HR que el estudio a largo plazo: 60 % HR.

Con los datos obtenidos a 40° C se extrapolan dos valores de período de validez. Para ello se utiliza un FPE de 1,71, calculado para una E_a de 27,7 KJ/mol, valor obtenido mediante tratamiento isotérmico de los comprimidos de vitamina C y aplicando la ecuación de Arrhenius. A partir del FPE y del valor de constante de velocidad de degradación máxima a 40° C, se estima una constante de velocidad de degradación a 25° C y a partir de ella se estima el valor de $t_{90\text{mínimo}}$, que se corresponderá con el período de validez.

Estos dos valores se comparan con el valor de período de validez obtenido a partir de los datos del estudio a largo plazo, que se tratan matemáticamente de acuerdo al procedimiento descrito por el ICH.

Resultados

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

Desde el punto de vista estadístico, no se puede discernir cuál es el modelo cinético al que mejor se ajustan los datos experimentales, por lo que, de acuerdo a datos bibliográficos, se ajustan a una cinética de primer orden.

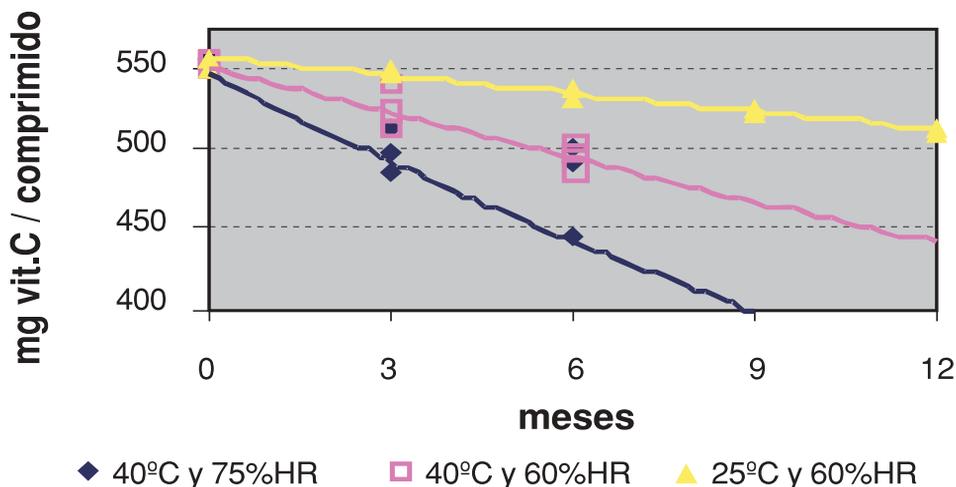


FIGURA 1. Perfiles de estabilidad de los comprimidos de vitamina C

En ninguno de los estudios acelerados se pudo verificar la homogeneidad entre lotes, por lo que el cálculo de la constante de velocidad de degradación (K_{40}) se realiza con los datos del lote más inestable. Por el contrario, en el caso del estudio a largo plazo se tratan los datos de los tres lotes globalmente (Tabla 5).

TABLA 5. Cálculo del período de validez

	40° C 75%HR	40° C 60%HR	25° C 60%HR
K (mes^{-1})	0,0357	0,0129	0,0069
S_k (mes^1)	0,0027	0,0033	0,0003
$t_{90\text{min}}$ (meses)	4,22	8,43	12,82

Se observa que para un mismo período de tiempo (seis meses), y con la misma temperatura de almacenamiento (40° C), la constante de degradación obtenida con una HR del 75 % (según ICH) es el doble a la obtenida con el 60 % HR.

Además, el estudio de estabilidad acelerado, siguiendo la normativa ICH, esto es, a una humedad relativa del 75 %, no sirve para

apoyar los resultados obtenidos a largo plazo, cuando se evalúan comprimidos de vitamina C. Sin embargo, cuando se trabaja en condiciones aceleradas de temperatura sin cambiar la HR, es decir, a 40° C y 60 % HR, se consigue una mayor aproximación a lo obtenido en el estudio a largo plazo.

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

CONCLUSIÓN

En la normativa elaborada por el ICH, para realizar estudios de estabilidad de medicamentos, no se contempla el efecto que pudiera tener una mayor o una menor humedad ambiental sobre la estabilidad física y química de medicamentos sólidos en envases semipermeables. A través de los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad de comprimidos de vitamina C, se ha comprobado que los comprimidos almacenados a una humedad ambiental mayor presentaron una degradación significativamente mayor; y que los estudios de estabilidad acelerados carecen de capacidad para apoyar extrapolaciones a largo plazo, si no se realizan en las mismas condiciones de humedad que los estudios a largo plazo.

Sería conveniente, en una futura revisión de la directriz principal sobre los estudios de estabilidad elaborada por el ICH, incorporar la necesidad de realizar un estudio a diferentes humedades relativas (una superior y otra inferior a la propuesta en las «condiciones de almacenamiento de las muestras») sobre, al menos un lote, en el caso de medicamentos sólidos en envases semipermeables.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH) (febrero 2003). «Stability Testing Of New Drug Substances And Products (Revision 2)», ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1A(R2) (CPMP/ICH/2736/99).
- (2) INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH) (febrero 2003). «Stability Data Package for Registration in Climatic Zones III and IV». ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1F (CPMP/ICH/421/02).

- (3) WHO (1996). «Stability Testing of Pharmaceutical Products Containing Well Established Drug Substances in Conventional Dosage Forms». *WHO Technical Report Series*, n.º 863, Annex 5.
- (4) WHO (2001). Report of the thirty seventh meeting of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (October 2001) Ginebra, págs. 22-26.
- (5) GRIMM, W. (1993). «Storage Conditions For The Most Important Market For Drug Products, Including The EU, Japan And The USA». *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, págs. 2795-2830.
- (6) BRAHMAIAH, K. & RHODES, C. T. (1999). «Trends In Stability Testing, With Emphasis On Stability During Distribution And Storage». *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 25(7), págs. 857-868.
- (7) INSTITUTO NACIONAL DE METEOROLOGÍA (1991). *Guía Resumida del Clima en España, 1961-1990*. Centro de Publicaciones del Ministerio de Medio Ambiente. Madrid.