

A03

Estabilidad de Medicamentos 2019

Apuntes sobre tecnología farmacéutica

editado por

Salazar Macian, Ramon

Presentación

Berga Martí, Pere

autores

Amela Navarro, Joaquim; Beaus Codes, Rafael
Beaus Romero, Rafael; Caballero Govern, Francesc
Cardona Pera, Daniel; Casadevall Pujals, Gemma
Flo Sierra, Ana; Flórez Borges, Paloma
Fonts Serra, Nuria; Foradada Sellabona, Mercé
García Montoya, Encarna; Halbaut Bellowa, Lyda
Jutlgar Sellarés, Montse; Mangues Bafalluy, Maria Antonia
Perez Lozano, Maria Pilar; Pujol Forn, Martí
Romero Obón, Miquel; Rosell i Vives, Elisabet
Ruiz Combalia, Jordi; Salazar Macian, Ramon
Suñé Negre, Josep Maria; Suñé Pou, Marc





Aracne editrice

www.aracneeditrice.it
info@aracneeditrice.it

Copyright © MMXIX
Giacchino Onorati editore S.r.l. – unipersonale

www.giacchinoonoratieditore.it
info@giacchinoonoratieditore.it

via Vittorio Veneto, 20
00020 Canterano (RM)
(06) 4551463

ISBN 978-88-255-2685-1

*Reservados todos los derechos internacionales de traducción,
digitalización, reproducción y transmisión de la obra en parte o
en su totalidad en cualquier medio, formato y soporte.*

*No se permiten las fotocopias
sin autorización por escrito del editor.*

I edición: septiembre 2019

Dedicatoria

Aquest llibre s'ha fet gràcies al treball desinteressat dels meus amics i amigues que m'han recolzat durant molts anys amb les "tertúlies tecnològiques amb els amics del professor Ramon Salazar" i gràcies a les tertúlies hem escrit 13 llibres de Tecnologia Farmacèutica.

Per tant dedico aquest llibre als amics i amigues que l'han escrit i a tots els que han escrit tots els llibres de la col·lecció "Apuntes de Tecnologia Farmacèutica", amb el meu agraïment per sempre.

Reflexiones

Gandhi dijo de la paz: No hay camino para la paz: La paz es el camino. Lo mismo puede decirse de la calidad: No hay camino para la calidad: la calidad es el camino.

SALAZAR MACIAN, Ramon

La única persona que no se equivoca, es la que nunca hace nada.

Frase popular

Consell d' un vell professor:

Esforça't en el teu quefer
Com si de cada detall que pensis
De cada paraula que diguis
De cada peça que posis
De cada cop de martell que donis
Depengués la salvació de la humanitat
Perquè en depèn, creu- ho

Joan MARAGALL, poeta (1860–1911)

Al meu entendre Joan Maragall va ser un precursor de la qualitat i per mi aquesta poesia ha sigut i es un far a seguir, en el meu camí professional i personal.

Consejo de un viejo profesor:

Esfuézate en tu quehacer
Como si de cada detalle que pienses
De cada palabra que digas
De cada pieza que pongas
De cada golpe de martillo que des
Dependiera la salvación de la humanidad
Porqué depende créelo

A mi entender el poeta Joan Maragall fue un precursor de la Calidad y para mi esta poesía ha sido y es un faro a seguir en mi camino profesional y personal.

SALAZAR MACIAN, Ramon

Índice general

- 13 Agradecimientos
Salazar Macian, Ramon
- 15 Presentación
Berga Martí, Pere
- 17 Prólogo
Salazar Macian, Ramon
- 19 Tema 1. Introducción al estudio de estabilidad de Medicamentos
Salazar Macian, Ramon
- 29 Tema 2. Causas de Inestabilidad de los Medicamentos
Salazar Macian, Ramon
- 69 Tema 3. Exigencias de las autoridades sanitarias en el control de estabilidad de medicamentos
Garcia Montoya, Encarna; Perez Lozano, Pilar
- 103 Tema 4. Planificación y programación de los estudios de estabilidad
Suñé Pou, Marc; Suñé Negre, Josep Maria; Amela Navarro, Joaquim
- 137 Tema 5. Estudio y estabilidad de principios activos farmacéuticos API's (Active Pharmaceutical Ingredient)
Beaus Codes, Rafael; Ruiz Combalía, Jordi
- 171 Tema 6. Influencia de los excipientes en la estabilidad de medicamentos
Salazar Macian, Ramon
- 205 Tema 7. Estadística aplicable a los estudios de estabilidad de medicamentos
Obón Romero, Miquel
- 227 Tema 8. Estudio y estabilidad de formas sólidas
Suñé Pou, Marc; Suñé Negre, Josep Maria; Amela Navarro, Joaquim

- 289 Tema 9. Estudio y estabilidad de formas líquidas
Halbaut, Lyda; Flórez, Paloma
- 313 Tema 10. Estudio y estabilidad de formas semisólidas
Pujol Forn, Martí
- 333 Tema 11. Estudio y estabilidad de formas parenterales
Amela Navarro, Joaquim; Beaus Romero, Rafael
- 375 Tema 12. Estudio y estabilidad de productos farmacéuticos liofilizados
Flo Sierra, Ana
- 399 Tema 13. Estudio y estabilidad de parches transdérmicos
Garcia Montoya, Encarna; Casadevall Pujals, Gemma
- 415 Tema 14. Estudio y estabilidad de Aerosoles
Caballero, Francesc; Foradada, Mercé; Jutglar, Montse
- 459 Tema 15. Medicamentos Biotecnológicos y Biosimilares Estudio y estabilidad
Rosell i Vives, Elisabet
- 475 Tema 16. Aplicabilidad clínica de los estudios de estabilidad en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria
Cardona Pera, Daniel; Fonts Serra, Nuria; Mangues Bafalluy, Maria Antonia
- 511 Epílogo
Salazar Macian, Ramon
- 515 Relación de autores

Agradecimientos

SALAZAR MACIAN, RAMON*

La informació no es coneixement, la informació sola no és res, la informació i l'estudi ens dona coneixement, la informació i el coneixement sense sentit comú, no son res. El coneixement i el sentit comú es la força principal que mou la humanitat cap endavant

SALAZAR MACIAN, Ramon

Este libro se ha escrito con el apoyo incondicional de unos cuantos amigos/as todos ellos grandes profesionales, unos profesores de la universidad de Barcelona, otros especialistas en Farmacia Hospitalaria y profesionales de la Industria Química Farmacéutica.

Todos ellos (los autores de este libro) especialistas en estudiar, preparar y controlar medicamentos estables seguros y eficaces que cumplan el cometido previsto, se han ofrecido desinteresadamente a escribir sus experiencias sobre los problemas de estabilidad que se han encontrado y se encuentran en su cotidiana labor.

He de recordar que el origen lejano de escribir este libro proviene de las clases de doctorado que impartía a mis alumnos desde 1996 con la colaboración de mis compañeros profesores Dr., JM^a Suñé Negre y Dr. Joaquin Amela Navarro y que fueron la base del libro que edité en 1998 con el título de "Estabilidad de Medicamentos".

Después de muchos años, gracias a Dios, hemos realizado un largo camino y con un grupo de amigos y colaboradores de las "Tertulias tecnológicas con los amigos del profesor Ramon Salazar" se han editado 13 libros que forman la colección "Apuntes de Tecnología Farmacéutica" en donde se ha pretendido de una manera pedagógica poner al día todos los conocimientos, científicos, tecnológicos y legislativos necesarios para la Fabricación de Medicamentos con Calidad y a precios competitivos.

Por todo ello, mí más querido y profundo agradecimientos a todas las amigas y amigos que me han ayudado en este camino y en particular a las/os autoras/es de este libro.

* Licenciado en Farmacia y Ciencias Químicas. Doctor en Farmacia por la Universidad de Barcelona.

Finalmente he de expresar también mi especial agradecimiento a mis exalumnos, amigos e íntimos colaboradores durante estos años a la profesora Dra. Encarna García Montoya y a los profesores Dr. José María Suñé Negre, Dr. Joaquim Amela Navarro y Rafael Beaus Codes que con su apoyo, han logrado que estos libros sean una realidad y al mismo tiempo paralelamente con los amigos del comité, continuar las “Tertulias con los amigos del profesor Ramon Salazar” ahora con el nombre oficial de “Tertulias Tecnológicas de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación”.

En la primera tertulia oficial al principio de esta andadura en febrero del 2005 expuse el objetivo de las tertulias y decía: «Con vosotros llegaremos al fin del mundo o sea a conocer mejor todos los procesos científicos,, tecnológicos y legales relacionados con el medicamento y nuestra amistad puede ser eterna».

Los lectores tienen la respuesta si hemos conseguido nuestro objetivo “Una forta abraçada”.

Ramon el vell professor

Presentación

BERGA MARTÍ, PERE*

Presentar un libro es una ocasión excelente para evaluar su contenido y reconocer los valores de su editor y autores, pero conociendo el nivel de los libros que han precedido a este volumen, es fácil reconocer el valor científico y técnico que nos presenta esta actualización en el tema de Estabilidad de Medicamentos. El libro forma parte de la colección de “Apuntes sobre Tecnología Farmacéutica” que el Dr Ramón Salazar inició en el año 1999 con el libro titulado “Validación industrial”. Un año antes en 1998 el Dr. Salazar editó su primer libro “Estabilidad de Medicamentos” resumen de las clases de doctorado que impartía y en la que la Asociación Española de Farmacéuticos en la Industria (AEFI) colaboró, considerando el interés que su contenido tenía para los técnicos del sector.

Los 12 libros que ha editado hasta la fecha el Dr Salazar, junto con los resúmenes de las conferencias que se pronuncian en la Tertulias que organiza periódicamente desde el 2005, son objeto de referencia por su nivel y actualización permanente.

En esta ocasión el libro sobre “Estabilidad de Medicamentos” cuenta como en todos los libros de esta colección. con la colaboración de profesores de la Unidad de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia & Ciencias Alimentación de la Universidad de Barcelona y profesionales de la Industria Farmacéutica, con lo que se consigue aunar conceptos teóricos, técnicos y prácticos de gran utilidad, en un tema tan importante como es la garantía en la estabilidad de los medicamentos, contemplando siempre los criterios de calidad y las exigencias de las autoridades regulatorias a nivel internacional.

A los estudios de estabilidad de principios activos y la influencia de los excipientes en la estabilidad de los medicamentos, se les dedica capítulos específicos, por su importancia en el reconocimiento final del medicamento.

Son muy interesantes los ejemplos que se exponen cuando se trata el estudio y estabilidad de formas sólidas, semisólidas, líquidas, parenterales, trasdérmicas, aerosoles y de productos liofilizados, así como de los medicamentos biotecnológicos y biosimilares.

* Vicepresidente de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Al Dr Salazar se le reconoce por su trayectoria en la industria farmacéutica y como profesor universitario, y esto hace que esta experiencia no solo se traduzca en aportaciones técnicas y de conocimiento, sino que su criterio, visión práctica y su sentido común se reflejan en el libro de manera muy útil y práctica.

El medicamento es un valorpreciado al que se le pide eficacia y seguridad, necesario para garantizar la salud y calidad de vida de la población, y es por ello que la estabilidad debe ser la garantía para que estos requisitos estén presentes, contemplando al mismo tiempo una óptima gestión de la Calidad Integral en el Desarrollo y fabricación industrial del mismo.

Al igual que con los otros libros de esta colección, el editor ofrece a los técnicos de la Industria farmacéutica y afines la oportunidad de adquirir habilidades profesionales y la posibilidad de utilizarlo también como libro de texto, por su nivel de especialización y actualización regulatoria.

Prólogo

SALAZAR MACIAN, RAMON*

Este libro tiene su origen en la primera edición que hice en 1998 del libro “Estabilidad de Medicamentos” que fue una recopilación de las clases de doctorado que impartía con la ayuda de mis compañeros profesores Dres. José Maria Suñé Negre y Joaquin Amela en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Barcelona.

Posteriormente en mayo de 1999 se editó el libro “Validación Industrial. Su aplicación a la Industria Farmacéutica y Afines” que fue un hito en la historia de la Validación Industrial en España. Ha sido el primer libro editado de la colección de “Apuntes sobre Tecnología Farmacéutica”. Con el deseo de continuar esta colección y aportar mí grano de arena en la Galénica y Tecnología Farmacéutica, en enero del 2001, se editó el libro “Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación industrial de Medicamentos” en donde el tema 4 recoge los estudios de inestabilidad de Medicamentos que vienen a ser una recopilación ampliada del libro “Estabilidad de Medicamentos” editado en 1998 ya que este libro no se comercializo y quedo a nivel de estudio de los alumnos de los cursos que se fueron impartiendo en la Facultad de Farmacia.

Cuando escribo este prólogo han pasado casi 21 años del libro de estabilidad escrito en 1998. Las “clases en la Facultad de Farmacia & Ciencias de la Alimentación” y el mundo científico, tecnológico y legislativo en la fabricación industrial de medicamentos, ha variado muchísimo. Es evidente que en estos 19 años del siglo XXI, los medicamentos han continuado aumentando de forma progresiva como base importante de la Calidad de vida (desgraciadamente en mucha menor medida en países subdesarrollados) y por consiguiente el estudio de la estabilidad, conjuntamente, con la seguridad y eficacia es un deber que hemos de tener en cuenta todos los profesionales del Medicamento.

Después de escribir y editar 13 libros sobre Tecnología Farmacéutica con la colaboración de mis amigos y amigos todos ellos grandes profesionales de Tecnología Farmacéutica, he podido convencerlos de que hiciéramos

* Licenciado en Farmacia y Ciencias Químicas. Doctor en Farmacia por la Universidad de Barcelona.

una nueva versión puesta al día del libro editado en 1998, con el nombre “Estabilidad de Medicamentos 2019”.

Este libro, pretende ser para los lectores, un libro práctico y pedagógico como los que hemos editado hasta ahora, sin abarcar todos los problemas científicos y tecnológicos de los estudios de estabilidad sino aquellos temas que consideramos más importantes y fundamentales para afrontar con éxito estos estudios.

Por ello hemos creído oportuno dividir los temas/capítulos en dos partes: En la primera parte se estudian los 7 primeros capítulos/temas relativos a los conocimientos básicos que se han de tener en cuenta en los estudios de estabilidad en relación a los factores físicos, químicos y microbiológicos y las interacciones entre principios activos y excipientes, sin olvidar las Exigencias actuales de las Autoridades Sanitarias para el Registro de los Medicamentos, la Planificación y Programación de los estudios de estabilidad, y los análisis estadísticos necesarios para estos estudios.

En la segunda parte a partir del tema/capítulo 8 se describen los estudios y estabilidad de las principales formas de dosificación y se han introducido diversos capítulos que consideramos imprescindibles en los estudios actuales de estabilidad tales como las formas de dosificación transdérmicas, los medicamentos biotecnológico y biosimilares y los preparados en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria de Aplicación clínica.

Finalmente se ha de resaltar que en cada uno de los capítulos/temas del libro se han incorporado diversos ejemplos.

He de dar de nuevo las más efusivas gracias a las autoras/es de este libro, por su colaboración y paciencia con su viejo profesor. Creo que hemos conseguido un libro básico en el estudio de la estabilidad de medicamentos y espero que los lectores estén de acuerdo conmigo.

Corolario

Conviene recordar que para nosotros los farmacéuticos un Medicamento, es una forma farmacéutica dosificada con un principio activo, preparada para administrar a un enfermo, con la garantía de que el principio activo pueda llegar al objetivo “diana” y de allí conseguir el efecto de paliar, aliviar y curar determinada enfermedad.

En los estudios de la carrera de Farmacia se estudian las asignaturas que especializan al Farmacéutico como Técnico del Medicamento y en especial en el Departamento de Tecnología Farmacéutica se imparten distintas asignaturas en cada uno de los 5 cursos de la licenciatura de Farmacia que estudian los fundamentos de la Calidad, Seguridad y Eficacia de los Medicamentos. Estos cursos se amplían con el Grado de Farmacia y los distintos Masters aplicados al conocimiento y aplicación de los Medicamentos.

Tema 1. Introducción al estudio de estabilidad de Medicamentos

SALAZAR MACIAN, RAMON*

SUMARIO: 1. Un poco de historia personal en relación a los estudios de estabilidad, 19
– 2. Consideraciones paralelas, 21 – 3. Comentario a los estudios de estabilidad, 22
– 4. Referencias bibliográficas, 26.

Resumen

El autor de este tema y del segundo de este libro, recoge su experiencia profesional y pedagógica en la Facultad de Farmacia & Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona y expone fundamentalmente sus experiencias y criterio en los estudios de estabilidad.

En esta introducción en el estudio de estabilidad hace un breve recorrido en su historia personal, desarrollo y introducción de las GMP y las ICH llegando hasta hoy día con la revisión de las exigencias de Calidad que se han de cumplir actualmente.

1. Un poco de historia personal en relación a los estudios de estabilidad

Desde hace años estoy repitiendo a mis amigos y alumnos una frase que para mí es un lema «Lo único constante es el cambio» (Heráclito, filósofo griego 500 a.C.).

Mi afición al estudio de la estabilidad de medicamentos me vino de muy joven, recién terminada mi carrera y entrar en los laboratorios del Dr. Esteve el día de San Alberto Magno patrón de la Industria Química–Farmacéutica el 15 de noviembre de 1958.

En aquella época el registro de un medicamento era muy sencillo. No se necesitaban apenas de estudios clínicos, ni de toxicidad y estabilidad, pero en “Esteve” (donde he trabajado 36 años) empezaba la Dirección a preocuparse de estos temas. Por consiguiente encontré terreno abonado para estudiar la estabilidad de los productos que fabricábamos en Esteve y también de

* Licenciado en Farmacia y Ciencias Químicas. Doctor en Farmacia por la Universidad de Barcelona.

los nuevos productos que presentábamos a las autoridades sanitarias para el Registro correspondiente. Recuerdo que los primeros productos que estudie fueron el granulado de Cesterol (a base de cacao, calcio y vitamina c), de gran éxito comercial orientado al crecimiento de los niños y otros como el Esterosol (a base de sacarosa y vitamina D) y unos supositorios de vitamina A.

De estudiante entré a trabajar de ayudante de clases prácticas, en el laboratorio de Farmacia Galénica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona (entonces situada en la Gran Vía de Barcelona) y con el liderazgo de mi maestro el Catedrático Dr. Alfonso del Pozo Ojeda, y con otros compañeros trabajábamos experimentalmente en el estudio de las formas farmacéuticas de administración. Fue una época muy creadora. «Había mucho que hacer» y se hacía.

He de recordar el Symposium celebrado en la Cátedra de Farmacia Galénica Sobre: “Correctivos en Formas Farmacéuticas” celebrado en Barcelona el 11 de diciembre de 1959 (una eternidad) en el cual participaron la mayoría de técnicos de la Industria Farmacéutica catalana con diversos trabajos experimentales. Personalmente presenté uno de mis primeros trabajos experimentales realizado en los laboratorios del Dr. Esteve S.A. (hoy Esteve Pharmaceuticals) “Estabilidad de la Vitamina A en supositorios grasos” y otro realizado en la Facultad de Farmacia con mi amigo Dr. Pere Alemany “El empleo de los antioxidantes en Farmacia”.

En aquella época nos preocupaba como ahora, la degradación de aquellos principios activos que se degradan en presencia de aire, humedad, calor y elementos oligodinámicos que catalizan la oxidación, tales como las vitaminas A, vitaminas D y C y vitaminas B etc., sin olvidar la aplicación de los antioxidantes a la prevención del enranciamiento de las grasas en el campo de la alimentación. Por ello mi tesis Doctoral estuvo dedicada fundamentalmente al «Análisis de antioxidantes de aplicación en formas farmacéuticas».

Recuerdo que en junio de 1972, El Dr. P.J. Solanas y un servidor, presentamos una comunicación en nombre de laboratorios del Dr. Esteve, en las jornadas de la D.G. de Sanidad y los laboratorios Farmacéuticos sobre “los Ensayos de Estabilidad” (1973) en la cual hacíamos un resumen de los estudios de estabilidad que se deberían hacer de acuerdo con nuestra experiencia y bibliografía de la época.

Decíamos: No existe fármaco o sustancia medicamentosa y por consiguiente medicamento absolutamente estable. Las condiciones ambientales, los medios y la técnica de producción, la misma naturaleza de la forma farmacéutica adoptada condicionarán la estabilidad con el tiempo. Por ello defendimos y expresamos que junto con el médico los farmacéuticos cumplimos una función primordial en nuestra sociedad: El cuidado de la Salud