



# ReFORMÚLaTE

Reformulando temas candentes en estabilidad de medicamentos elaborados en los Servicios de Farmacia

**Aspectos básicos relacionados con la estabilidad de medicamentos, los factores que influyen en la misma y aspectos regulatorios y fuentes bibliográficas sobre el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos.**

VICENTE MERINO BOHÓRQUEZ

*UGC FARMACIA.*

*HU VIRGEN MACARENA (SEVILLA)*

# Agenda



Concepto de Estabilidad



Aspectos regulatorios y metodológicos  
(ICH, FDA, Gerpac,...)



Metodología de desarrollo de EE



Resultados destacables de los EE del GT  
de FT

# Estabilidad: concepto



- **Capacidad que tiene un medicamento para mantener en el tiempo las propiedades y características propias, dentro de márgenes de calidad establecidos.**
- **El período de tiempo debe de contemplar desde su fabricación, y abarcar el tiempo de almacenamiento y de uso (vida útil)**
- **Estamos hablando de conservar las propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas que definen a los medicamentos.**

# Tipos de estabilidad (USP-40)

| Tipo de Estabilidad   | Condiciones mantenidas durante toda la Vida Útil del Producto                                                                                                                                                  |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Química</b>        | Cada ingrediente activo conserva su integridad química y la potencia declarada en la etiqueta, dentro de los límites especificados                                                                             |
| <b>Física</b>         | Se conservan las propiedades físicas originales, entre ellas, aspecto, palatabilidad, uniformidad, disolución y capacidad de suspensión                                                                        |
| <b>Microbiológica</b> | Se conserva la esterilidad o resistencia a la proliferación microbiana según los requisitos especificados. Los agentes antimicrobianos (si lo están) conservan la eficacia dentro de los límites especificados |
| <b>Terapéutica</b>    | No se altera el efecto terapéutico                                                                                                                                                                             |
| <b>Toxicológica</b>   | No se produce ningún aumento significativo de la toxicidad                                                                                                                                                     |

*The United States pharmacopeia, 40nd rev., and The national formulary, 35th ed. Rockville (MD):United States Pharmacopeial Convention; 2017:1662-66.*

# Factores que afectan a la estabilidad

Hidrólisis

Epimerización

Descarboxilación

Deshidratación

Oxidación

Descomposición fotoquímica

Fuerza iónica

Efecto del pH

Compatibilidad Inter-iónica

Estabilidad en estado sólido

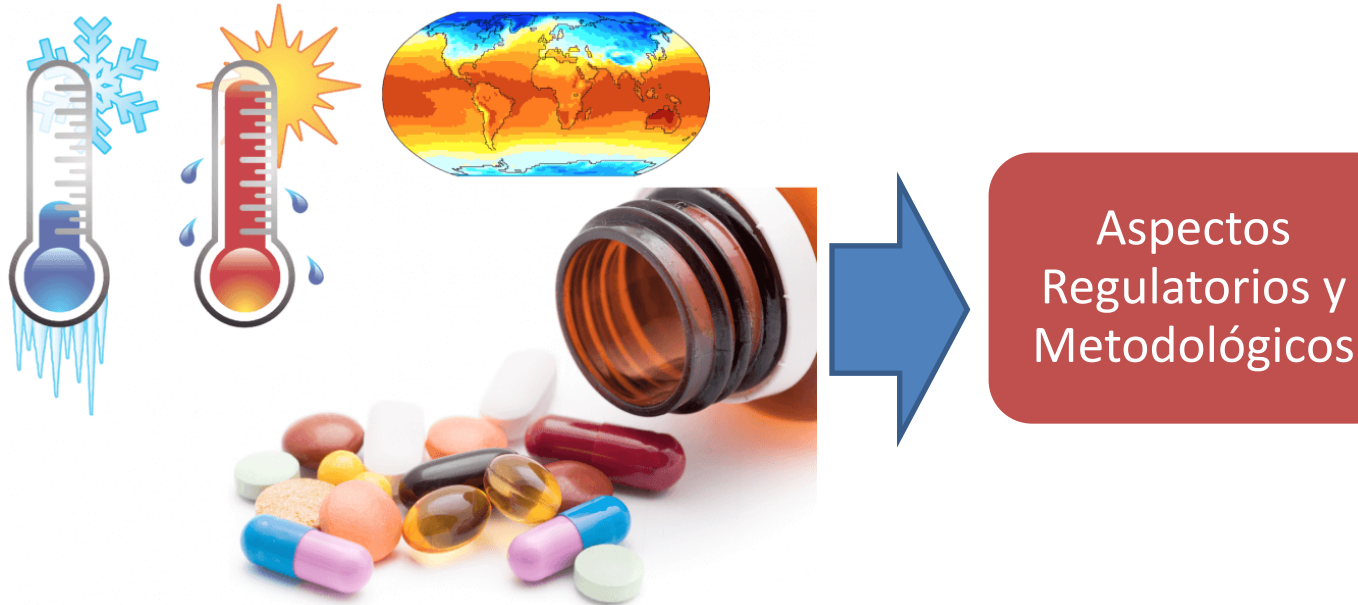
Temperatura



Pueden desestabilizar la  
formulación

*The United States pharmacopeia, 40nd rev., and The national formulary, 35th ed. Rockville (MD):United States Pharmacopeial Convention; 2017:1662-66.*

# ¿Estudio de estabilidad?: por dónde empezamos...



# Fuentes bibliográficas para desarrollo de estudios estabilidad

- **ICH: International Conference On Harmonisation of Technical Requirements For Registration of Pharmaceuticals For Human Use.**
- **Farmacopeas: RFE, EP, USP, JP, BP,...**
- **Guías de sociedades científicas → GERPAC**
- **FDA: Stability testing of drugs substances and drugs products.**
- **OMS: Guideline for stability testing of pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products.**
- **Bibliografía: American Journal Health-System Pharmacy, IJPC, Pharmaceutical Development and Technology,...**

# Guías ICH



[CONTACT](#) [REGISTER](#)

Q S E M

[HOME](#)

[ABOUT ICH](#)

[WORK PRODUCTS](#)

[MEETINGS](#)

[TRAINING](#)

[NEWSROOM](#)

[RSS](#) [Twitter](#) [LinkedIn](#) [Facebook](#)

[Home](#) \ [ICH Guidelines](#) \ [Quality Guidelines](#)

## Quality Guidelines

Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing and a more flexible approach to pharmaceutical quality based on Good Manufacturing Practice (GMP) risk management.

[Q1A - Q1F Stability](#)



[Q2 Analytical Validation](#)



[Q3A - Q3E Impurities](#)



[Q4A - Q4B Pharmacopoeias](#)



[Q5A - Q5E Quality of Biotechnological Products](#)



[Q6A- Q6B Specifications](#)



[Q7 Good Manufacturing Practice](#)



[Q8 Pharmaceutical Development](#)



[Q9 Quality Risk Management](#)



[Q10 Pharmaceutical Quality System](#)



[Q11 Development and Manufacture of Drug Substances](#)



[Q12 Lifecycle Management](#)



[Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products](#)



[Q14 Analytical Procedure Development](#)





# Condiciones de almacenamiento

## ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

### STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS Q1A(R2)

| Study          | Storage condition                                            | Minimum time period covered by data at submission |
|----------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Long term*     | 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH<br>or<br>30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH | 12 months                                         |
| Intermediate** | 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH                                    | 6 months                                          |
| Accelerated    | 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH                                    | 6 months                                          |

| Study       | Storage condition         | Minimum time period covered by data at submission |
|-------------|---------------------------|---------------------------------------------------|
| Long term   | 5°C ± 3°C                 | 12 months                                         |
| Accelerated | 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH | 6 months                                          |



### Guidance for Industry Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products

| Study          | Storage condition                                            | Minimum time period covered by data at submission |
|----------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Long-term*     | 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH<br>or<br>30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH | 12 months                                         |
| Intermediate** | 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH                                    | 6 months                                          |
| Accelerated    | 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH                                    | 6 months                                          |

| Study       | Storage condition         | Minimum time period covered by data at submission |
|-------------|---------------------------|---------------------------------------------------|
| Long-term   | 5°C ± 3°C                 | 12 months                                         |
| Accelerated | 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH | 6 months                                          |

© World Health Organization  
WHO Technical Report Series, No. 953, 2009

### Annex 2 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products

| Study        | Storage condition                                             | Minimum time period covered by data at submission |
|--------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Long-term*   | 25 °C ± 2 °C/40% RH ± 5% RH or<br>30 °C ± 2 °C/35% RH ± 5% RH | 12 months                                         |
| Intermediate | 30 °C ± 2 °C/65% RH ± 5% RH                                   | 6 months                                          |
| Accelerated  | 40 °C ± 2 °C/not more than<br>(NMT) 25% RH                    | 6 months                                          |

| Study        | Storage condition                                                                               | Minimum time period covered by data at submission |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Long-term    | 5 °C ± 3 °C                                                                                     | 12 months                                         |
| Accelerated* | 25 °C ± 2 °C/60% RH ± 5% RH or<br>30 °C ± 2 °C/65% RH ± 5% RH or<br>30 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH | 6 months                                          |

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf)

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm073369.pdf>

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19133en/s19133en.pdf>

## ICH: TEST DE FOTOESTABILIDAD Q1B

### C. Procedure

For confirmatory studies, samples should be exposed to light providing an overall illumination of not less than 1.2 million lux hours and an integrated near ultraviolet energy of not less than 200 watt hours/square meter to allow direct comparisons to be made between the drug substance and drug product.

Samples may be exposed side-by-side with a validated chemical actinometric system to ensure the specified light exposure is obtained, or for the appropriate duration of time when conditions have been monitored using calibrated radiometers/lux meters. An example of an actinometric procedure is provided in the Annex.

If protected samples (e.g., wrapped in aluminum foil) are used as dark controls to evaluate the contribution of thermally induced change to the total observed change, these should be placed alongside the authentic sample.

# Farmacopeas



Real Farmacopea Española (RFE)



Farmacopea Europea (EP)



United States Pharmacopeia (USP)



Japanese Pharmacopoeia (JP)



British Pharmacopoeia (BP)



International Pharmacopoeia (IP)

ASPECTOS  
METODOLÓGICOS  
TECNOFARMACÉUTICOS

# Ejemplo USP: piridoxina

## Pyridoxine Hydrochloride Injection

» Pyridoxine Hydrochloride Injection is a sterile solution of Pyridoxine Hydrochloride in Water for Injection. It contains not less than 95.0 percent and not more than 115.0 percent of the labeled amount of Pyridoxine Hydrochloride ( $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ ).

## Pyridoxine Hydrochloride Tablets

### DEFINITION

Pyridoxine Hydrochloride Tablets contain NLT 95.0% and NMT 115.0% of the labeled amount of pyridoxine hydrochloride ( $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ ).

### PERFORMANCE TESTS

#### • **DISSOLUTION**, *Procedure for a Pooled Sample* (711)

Medium: Water; 900 mL

Apparatus 2: 50 rpm

Time: 45 min

Mobile phase: A mixture of methanol, glacial acetic acid, and water (27:1:73) containing 1.40 mg/mL of sodium 1-hexanesulfonate

Standard solution: Known concentration of USP Pyridoxine Hydrochloride RS in *Medium*

Sample solution: Filtered portion of the solution under test, suitably diluted with *Medium* if necessary

#### Chromatographic system

(See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)

Mode: LC

Detector: UV 280 nm

Column: 3.9-mm  $\times$  30-cm; packing L1

Flow rate: 1 mL/min

Injection size: 10  $\mu$ L

#### System suitability

Sample: *Standard solution*

Suitability requirements

Relative standard deviation: NMT 3.0%

#### Analysis

Samples: *Standard solution* and *Sample solution*

Calculate the percentage of the labeled amount of pyridoxine hydrochloride ( $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ ) dissolved:

$$\text{Result} = (r_u/r_s) \times (C_s \times D \times V/L) \times 100$$

$r_u$  = peak area of pyridoxine from the *Sample solution*

$r_s$  = peak area of pyridoxine from the *Standard solution*

$C_s$  = concentration of USP Pyridoxine Hydrochloride RS in the *Standard solution* (mg/mL)

$D$  = dilution factor for the *Sample solution*

$V$  = volume of *Medium*, 900 mL

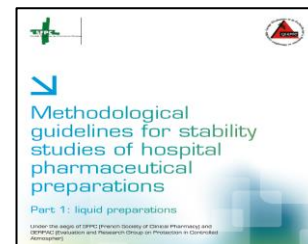
$L$  = label claim (mg/Tablet)

Tolerances: NLT 75% ( $Q$ ) of the labeled amount of pyridoxine hydrochloride ( $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ ) is dissolved.

# Guía de la GERPAC

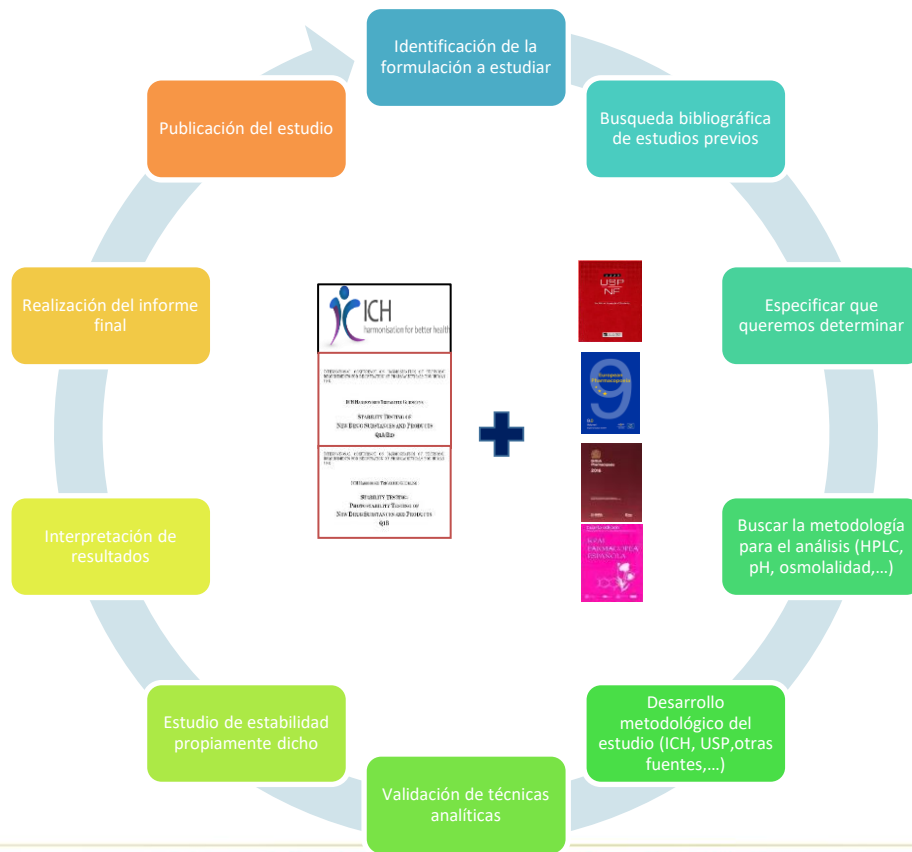


- **Grupo de origen Francés de gran experiencia**
- **Se basan en normativas ICH y EP.**
- **Conceptos claros y bien definidos.**
- **Disponible en Francés e Inglés.**
- **Buen punto de partida.**



<https://www.gerpac.eu/en>

# Etapas en el desarrollo de estudios de estabilidad



# El paso siguiente...

## BUSCAR ALIANZAS



UNIVERSIDADES



INSTITUTOS DE  
BIOMEDICINA



LABORATORIOS DE  
ANÁLISIS PRIVADOS



OTROS (instrumental  
propio,...)



Grupos de Trabajo SEFH

### PROYECTO DE INVESTIGACIÓN. CONVOCATORIA DE AYUDAS A GRUPOS SEFH

#### TÍTULO:

- ESTUDIO DE ESTABILIDAD FÍSICOQUÍMICA Y MICROBIOLÓGICA DE CUATRO SOLUCIONES ORALES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RARAS

#### TIPO DE PROYECTO (individual o multicéntrico):

- INDIVIDUAL

#### GRUPO DE TRABAJO COORDINADOR:

- FARMACOTECNIA

#### GRUPOS DE TRABAJO PARTICIPANTES (solo en caso de participar varios Grupos):

- PEDIATRIA

#### INVESTIGADOR PRINCIPAL (indicar el grupo de trabajo al que pertenece)

- VICENTE MERINO BOHORQUEZ (GRUPO DE FARMACOTECNIA)

#### INVESTIGADORES COLABORADORES (indicar grupo de trabajo al que pertenece)

- MANUEL CAMEÁN FERNÁNDEZ (JEFE SECCIÓN. UGC FARMACIA. HU VIRGEN MACARENA)
- JAIME CORDERO RAMOS (RESIDENTE. UGC FARMACIA. HU VIRGEN MACARENA)
- MARIA DEL CARMEN DÁVILA POUSA (GRUPO DE FARMACOTECNIA)
- MARTA GARCÍA PALOMO (GRUPO DE FARMACOTECNIA)
- CARMEN CAÑETE RAMÍREZ (GRUPO DE FARMACOTECNIA)
- ANA MARÍA MARTÍN DE ROSALES CABRERA (GRUPO DE FARMACOTECNIA)
- JOSÉ MARÍA ALONSO HERREROS (GRUPO DE FARMACOTECNIA)
- NIEVES VILA CLÉRIGUES (GRUPO DE FARMACOTECNIA)
- MIQUEL VILLARONGA FLAQUÉ (GRUPO DE PEDIATRÍA)
- CARMEN GALLEGU FERNÁNDEZ (GRUPO DE PEDIATRÍA)

## Ayudas a GT de la SEFH



Estudio de estabilidad de soluciones orales pediátricas



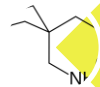
2014-2015: Clonidina, Hidralazina, Fenobarbital



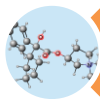
2015-2016: Isoniazida (hidrazina) y Etambutol (aminobutanol)



2016-2017: Riboflavina, Tiamina, Piridoxina y Ácido Fólico



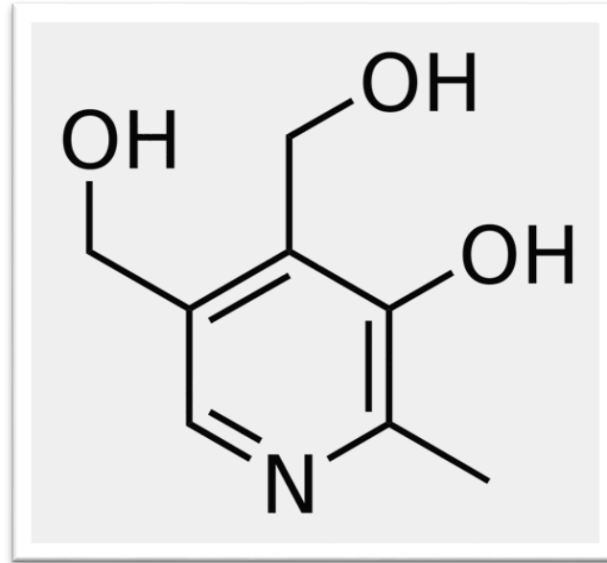
2018-2022 (SEFH-AEMPs): Gabapentina y Dexametasona



2021-2022: Glicopirrolato y Espironolactona



## Ejemplo común metodológico



SOLUCIÓN DE PIRIDOXINA HCl 25 MG/ML

# Objetivo

Estudio de la estabilidad fisicoquímica de piridoxina HCl 25 mg/mL solución

En diferentes condiciones de conservación durante un período de tiempo de 90 días siguiendo las recomendaciones de las guías ICH.

Las condiciones a estudiar son tres:

- **Refrigeración ( $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ )**
- **Temperatura ambiente ( $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ )**
- **$40^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2^{\circ}\text{C}$ )**

Estudio microbiológico en la condición más favorable → según USP 61 y 62

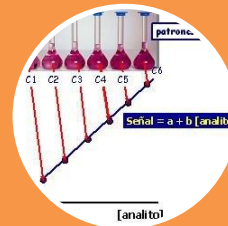
- **Envases cerrados**
- **Envases abiertos**

# HPLC y validación del método



## Método cromatográfico:

- Columna C18 4.6x250 mm, 5  $\mu$ m
- Fase móvil: 1% ácido acético glacial (exceso)
  - 1.40 mg/ml de hexanosulfonato de sodio en 400 mL de agua Milli-Q, 1 mL ácido acético glacial y 600 mL de Metanol (ajustándose a pH=7.2 con KOH)
- Flujo 1 mL/min
- Inyección 1  $\mu$ L
- Longitud de onda= 254 nm
- Temperatura columna 25°C.
- Tiempo de análisis: 10 minutos/muestra.



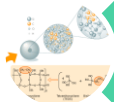
## Validación del método:

- Recta de calibrado: 0.1—0.35 mg/mL
- Exactitud: 0.1, 0.2 y 0.35 mg/mL
- Precisión intra e interdía: 0.1, 0.2 y 0.35 mg/mL
- Especificidad y selectividad: análisis espectral 2D-3D
- Límite de cuantificación y de detección

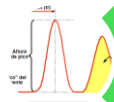
# Fundamentos HPLC



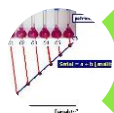
HPLC: técnica de separación de moléculas orgánicas en disolución



Propiedades hidrofóbicas diferentes entre moléculas (HPLC-RP)



Permite identificación: cada molécula aparece a un TIEMPO DE RETENCIÓN CARACTERÍSTICO



Permite cuantificación: relación Señal-Concentración



La separación se lleva a cabo en COLUMNA porosa de Octadecilsilano (C18)



Versatilidad/Universalidad  
(multitud de aplicaciones)

## Elaboración Piridoxina HCl 25 mg/mL



### Fórmula 1 (CON conservante)

- Piridoxina HCl.....2.5 g
- Agua cons. sin propilenglicol.....20 mL
- Jarabe simple csp.....100 mL

\*Agua conservante sin propilenglicol:  
o Nipagin base.....0.08 g  
o Nipazol base.....0.02 g  
o Agua purificada csp.....100 mL



### Fórmula 2 (SIN conservante)

- Piridoxina HCl.....2.5 g
- Agua purificada.....20 mL
- Jarabe simple csp.....100 mL

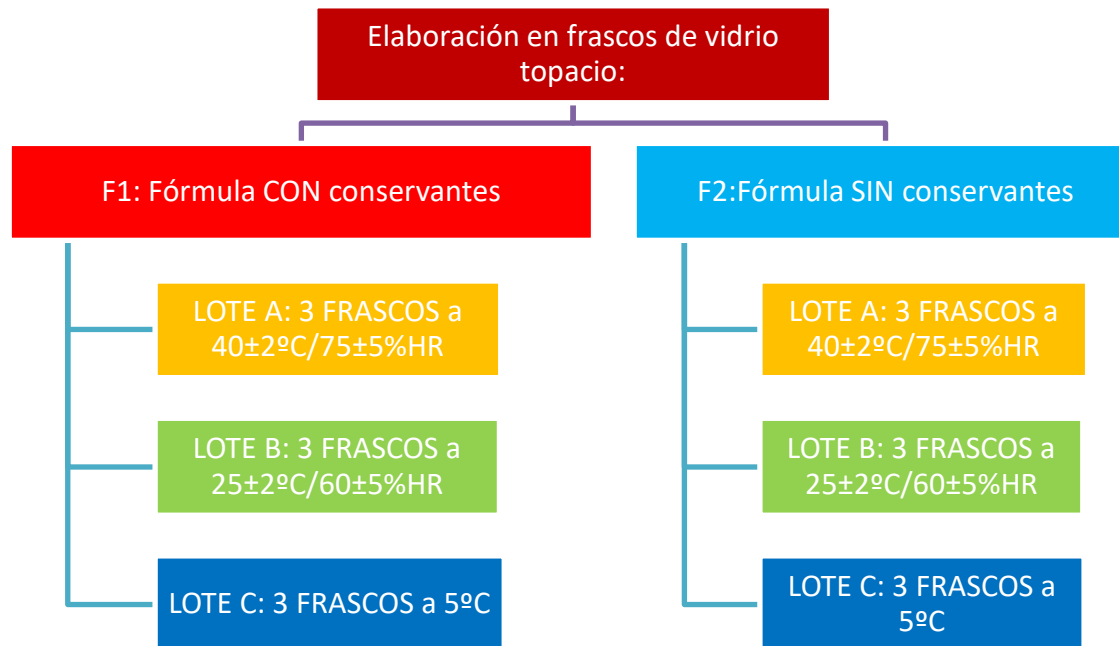


# Condiciones almacenamiento

## CÁMARA CLIMÁTICA ICH



MEMMERT® ICH110L



Límite de estabilidad 90-115% de contenido en Piridoxina HCl

# Metodología: control pH y visual

## Control del pH en los días análisis:

- pHmetro CRISON GLP21+
- 3 puntos de calibración (pH 4.01, 7.00 y 9.21)



## Control visual:

- Sobre fondo claro
- Sobre fondo oscuro



## Control Osmolalidad

- Osmómetro OsmoSTATION® OM-6050 ARKRAY
- Análisis día 0 y 90.



## Metodología: estudio microbiológico

### Prueba de promoción del crecimiento y aptitud del método de recuento

- Se comprueba la capacidad de crecimiento de cepas patrón en cada formulación del estudio
- *S. aureus* ATCC 6538, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 10231, *A. brasiliensis* ATCC 16404, *E. coli* ATCC 8739, *S. enterica* ATCC 14028 y *C. sporogenes* ATCC 11437.

### Prueba de recuento microbiano en placa

- Recuento total de microorganismos aerobios (RTMA) y el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL) que podían desarrollarse en condiciones aerobias,
- Límite: RTMA de  $10^2$  y RTCHL  $10^1$  y debe haber ausencia de *E. coli*.

### Prueba de microorganismos específicos

- Demostrar la ausencia o presencia limitada de microorganismos específicos:
  - ✓ Detección de bacterias gram negativas tolerantes a bilis
  - ✓ *E. coli*, *Salmonella*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Clostridios*, *C. albicans*.
  - ✓ Si hubiera crecimiento → identificación final por MALDI-TOF



## Metodología: Estabilidad microbiológica



Ensayo sobre envases cerrados: Se aplicaron los métodos antes mencionados sobre las formulaciones (con conservante y sin conservante) en la **condición más estable** desde el punto de vista FQ durante los días 0, 7, 14, 28, 42, 60 y 90.



Ensayo sobre envases abiertos: Para emular unas condiciones de uso real y evaluar la posible contaminación microbiana, los envases se **abrieron y cerraron 1 vez al día durante los 42 días que duró este ensayo**. El muestreo se realizó a los 0, 7, 14 y 28 y 42 días.

# RESULTADOS DESTACABLES



# Estudio de clonidina (interacción conservante)

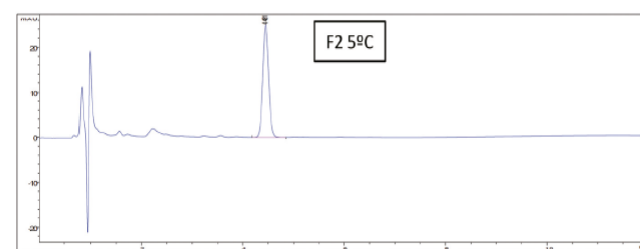
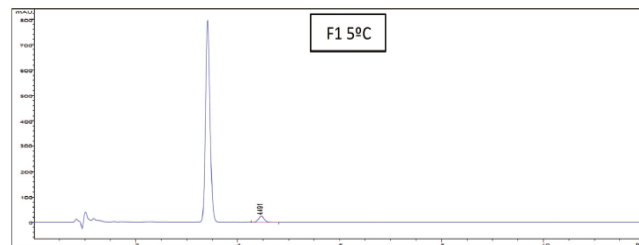
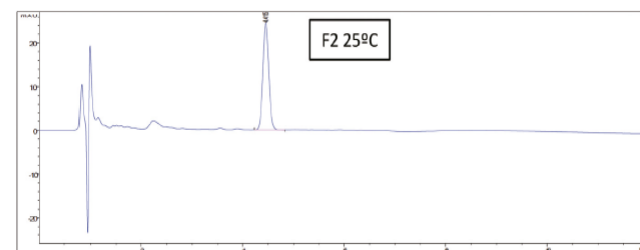
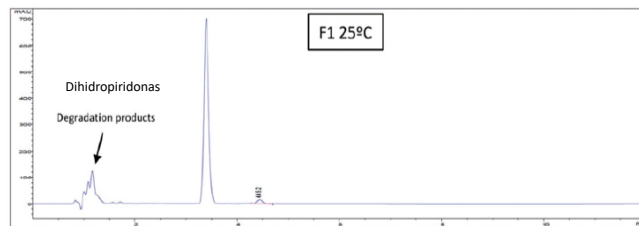
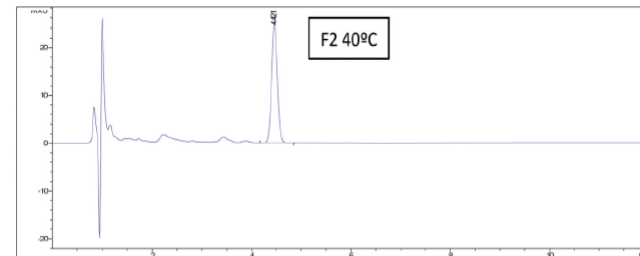
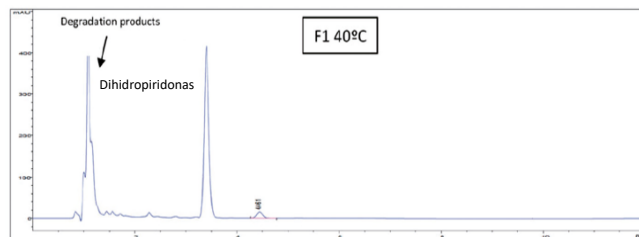
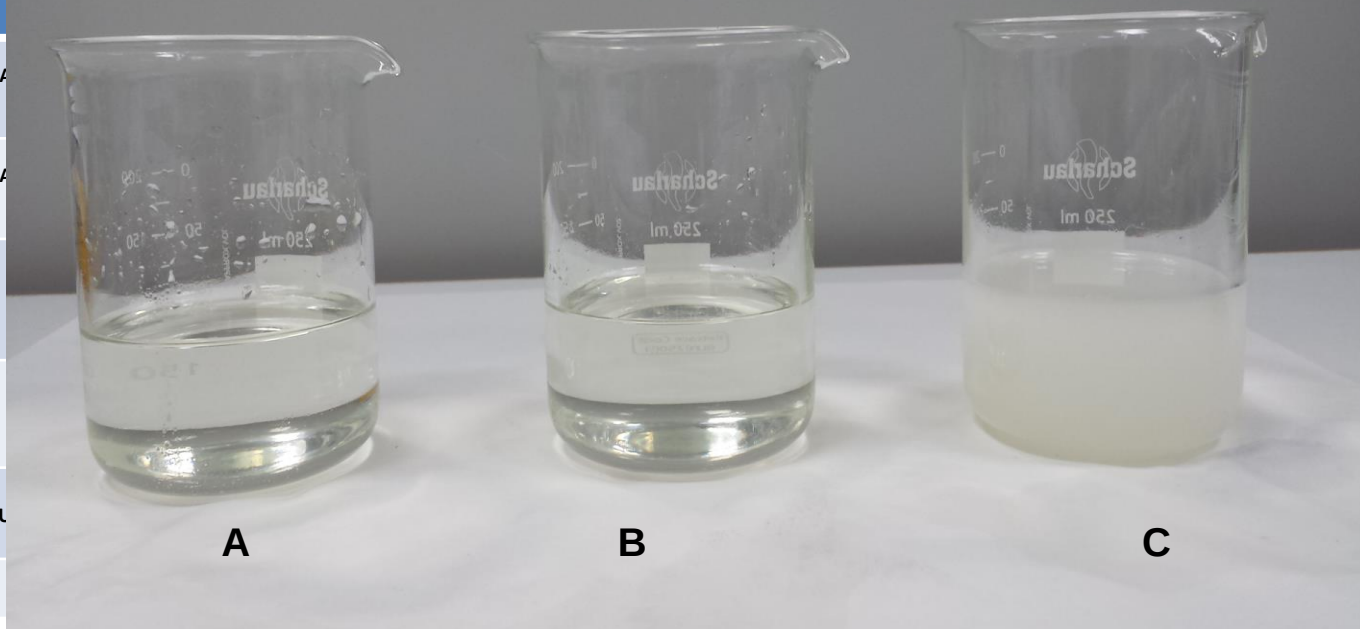


Figure 4. Chromatograms at day 90 of formulations with preservatives (F1) in the different storage conditions.

Figure 5. Chromatograms at day 90 of formulations without preservatives (F2) under different storage conditions.

## Influencia del pH de los vehículos

SOLUCIÓN DE MIDAZOLAM 1 mg/mL



Silvia Vázquez-Blanco y cols.

Farmacia Hospitalaria 2018  
| Vol. 42 | N° 6 | 221 - 227 | 221



**Cómo citar este artículo:**

- Vázquez-Blanco S, González-Freire L, Dávila-Pousa MC, Crespo-Diz C.
- Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas. Farm Hosp. 2018;42(6):221-227.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

**Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas**

pH determination as a quality standard for the elaboration of oral liquid compounding formula

Silvia Vázquez-Blanco, Lara González-Freire, María Carmen Dávila-Pousa, Carlos Crespo-Diz

Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España.

**Autor para correspondencia**

Silvia Vázquez-Blanco  
Servicio de Farmacia  
Complejo Hospitalario Universitario  
de Pontevedra.  
Avenida Mourente s/n  
36071 Pontevedra, España.

Correo electrónico:  
silviavazquezblanco@gmail.com

Recibido el 5 de noviembre de 2017;  
aceptado el 30 de junio de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10932

# Ejemplo pH: Fenobarbital



## Fórmula 1 (CON conservante)

- Fenobarbital sódico.....1090 mg
- Glicerina.....10 g
- Sacarina sódica.....100 mg
- Sorbitol 70%.....30 mL
- Metilparaben sódico.....80 mg
- Propilparaben sódico.....20 mg
- Agua purificada csp.....100 mL



## Fórmula 2 (SIN conservante)

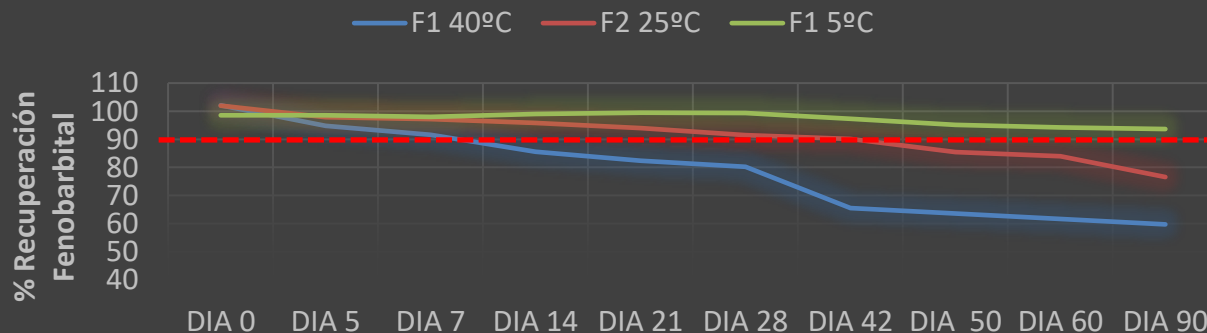
- Fenobarbital sódico.....1090 mg
- Glicerina.....10 g
- Sacarina sódica.....100 mg
- Sorbitol 70%.....30 mL
- Agua purificada csp.....100 mL



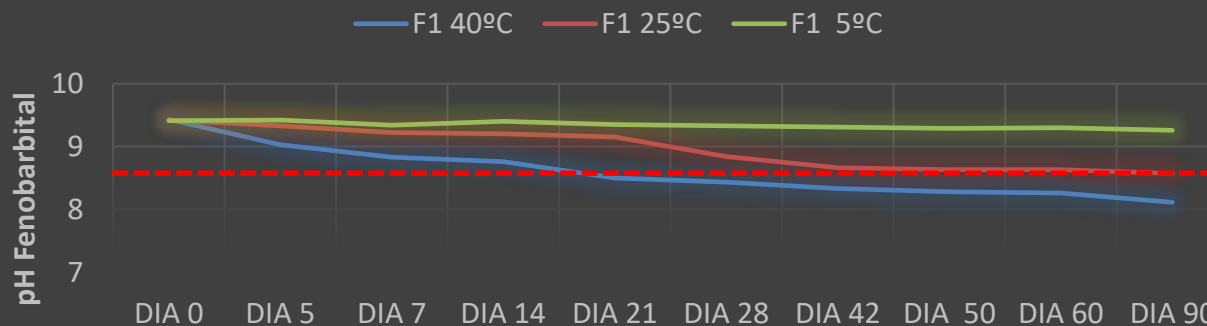
Merino-Bohórquez et al. Comunicación Póster Papel. 61 Congreso SEFH, Madrid 2017,

# Estudio Fenobarbital (efecto del pH)

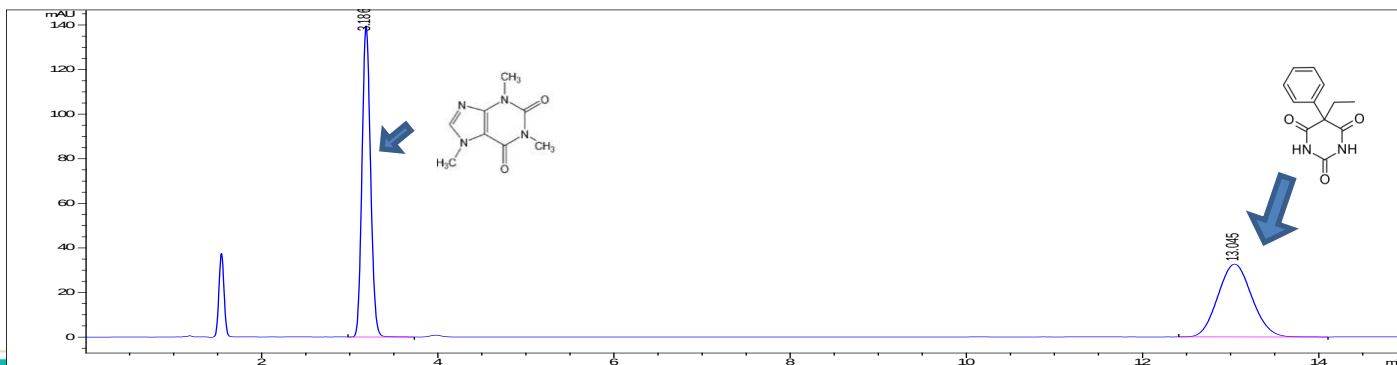
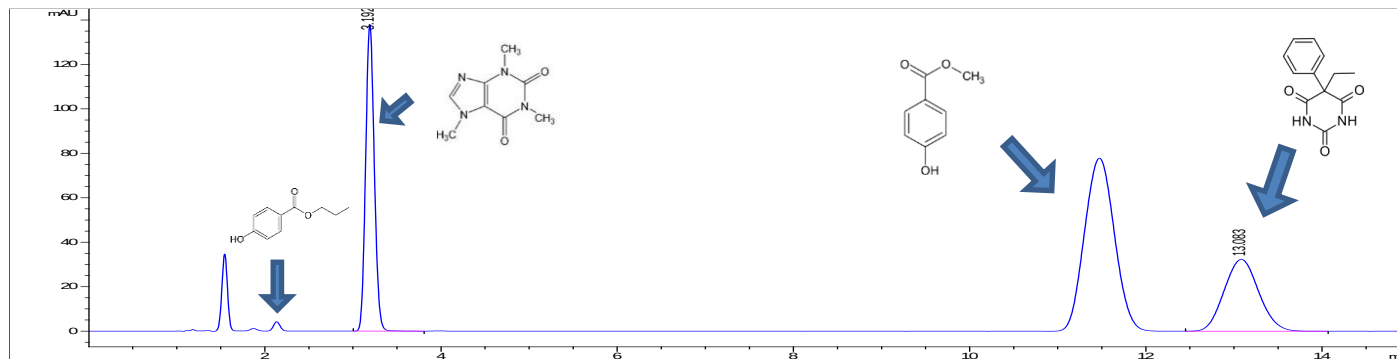
## Formulación Fenobarbital CON consevantes



## Formulación Fenobarbital CON consevantes

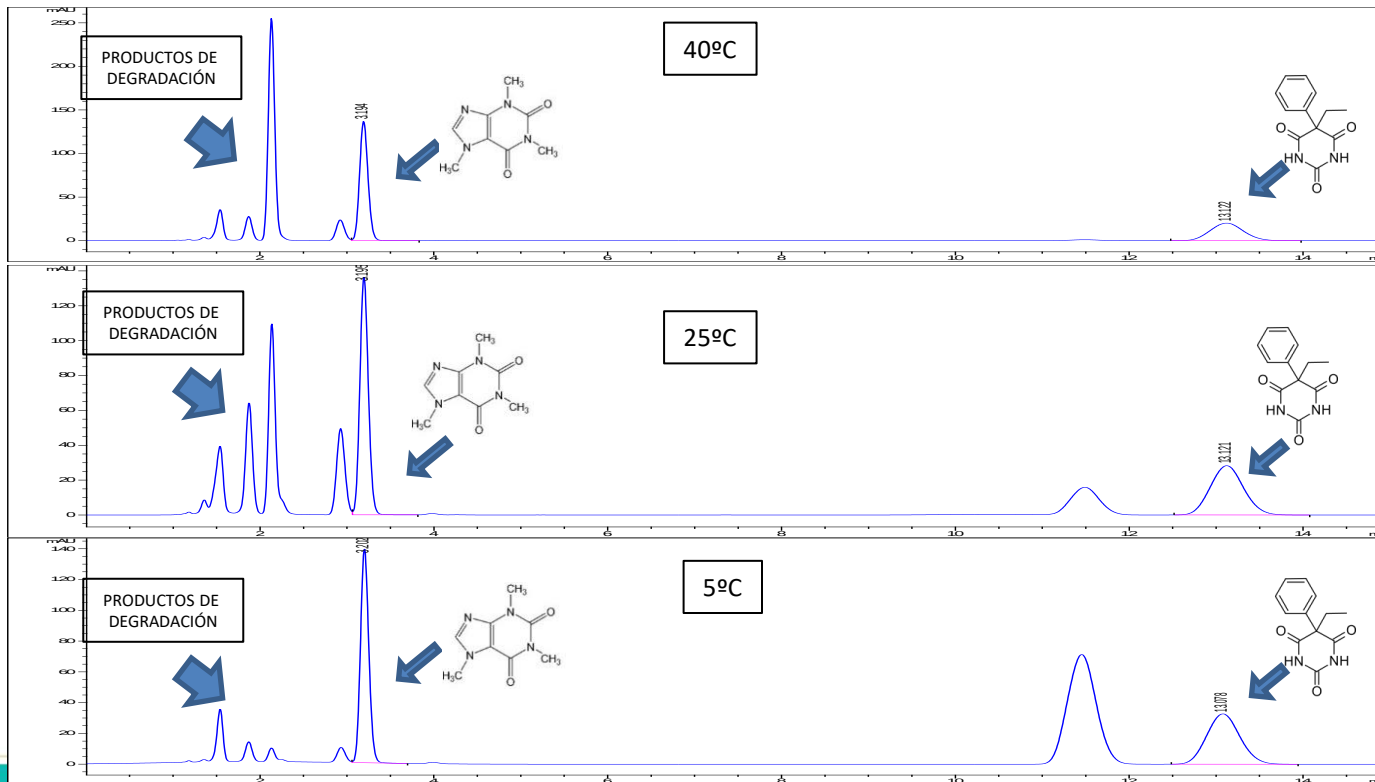


# Día 0: Formulaciones CON y SIN conservante





# Día 90 F. CON CONSERVANTES



# Importancia de las impurezas:

ISONIAZIDA e HIDRAZINA  
ETAMBUTOL y AMINOBUTANOL

## M7(R1) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals To Limit Potential Carcinogenic Risk

Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

March 2018  
ICH

FDA

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC)  
IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL  
CARCINOGENIC RISK

M7

Current Step 4 version  
dated 23 June 2014

*This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and  
has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH  
Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the  
regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.*

ICH

## Metodología: elaboración ISONIAZIDA



### Fórmula 1 (CON conservante)

- Isoniazida.....5 g
- Agua conservante\*.....50 mL
- Sorbitol 70% csp.....100 mL

\*Agua conservante sin propilenglicol:

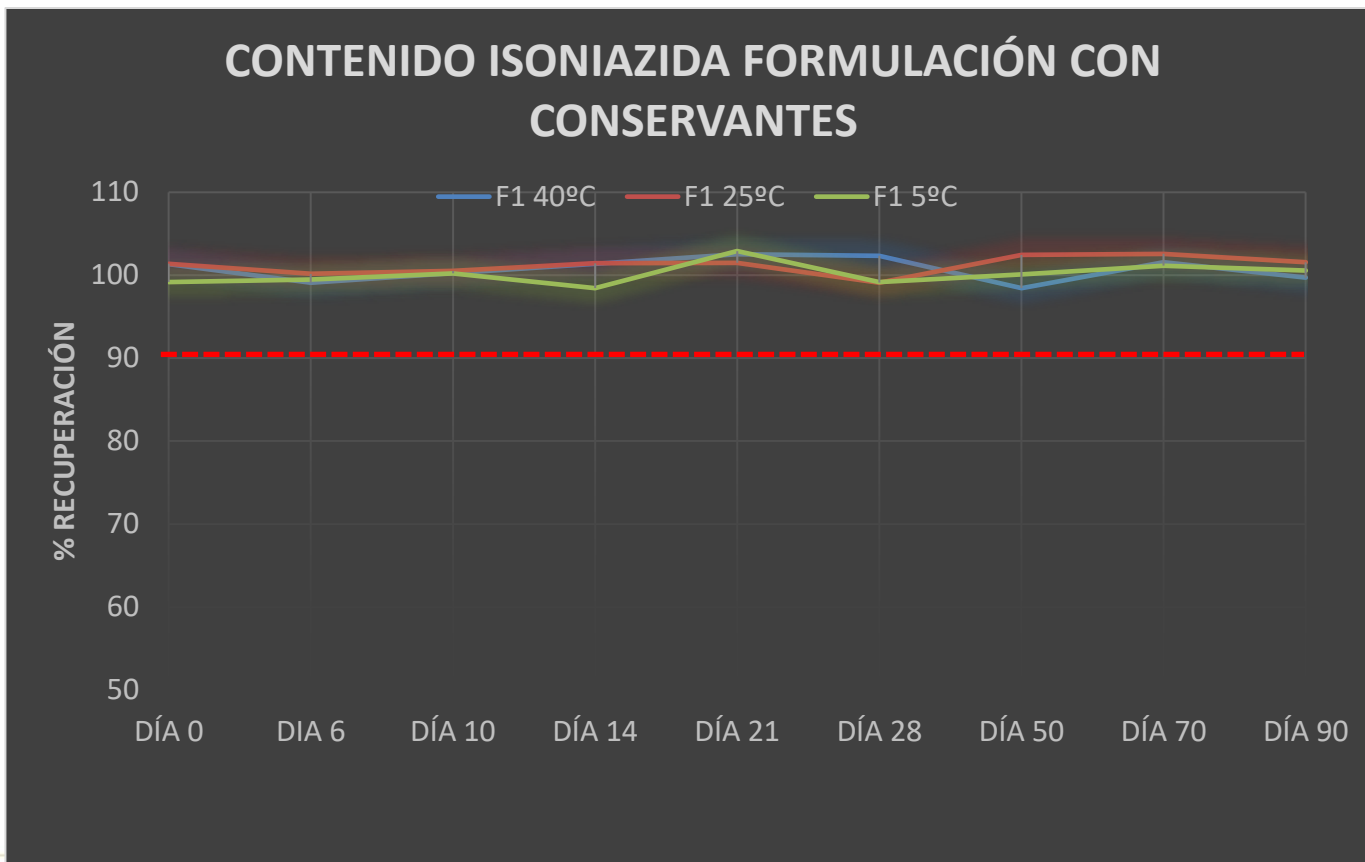
- o Nipagin base.....0.08 g
- o Nipasol base.....0.02 g
- o Agua purificada csp.....100 mL



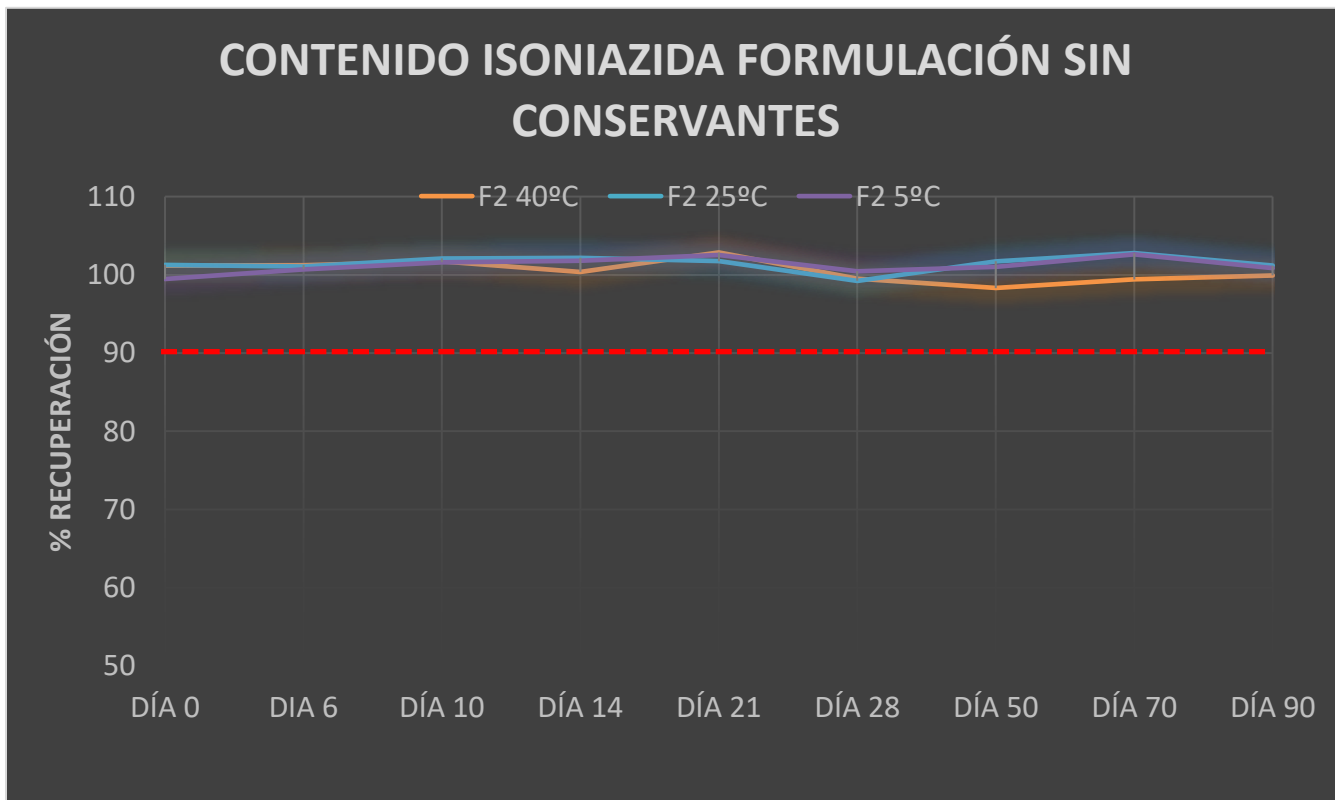
### Fórmula 2 (SIN conservante)

- Isoniazida.....5 g
- Agua purificada.....50 mL
- Sorbitol 70% csp.....100 mL

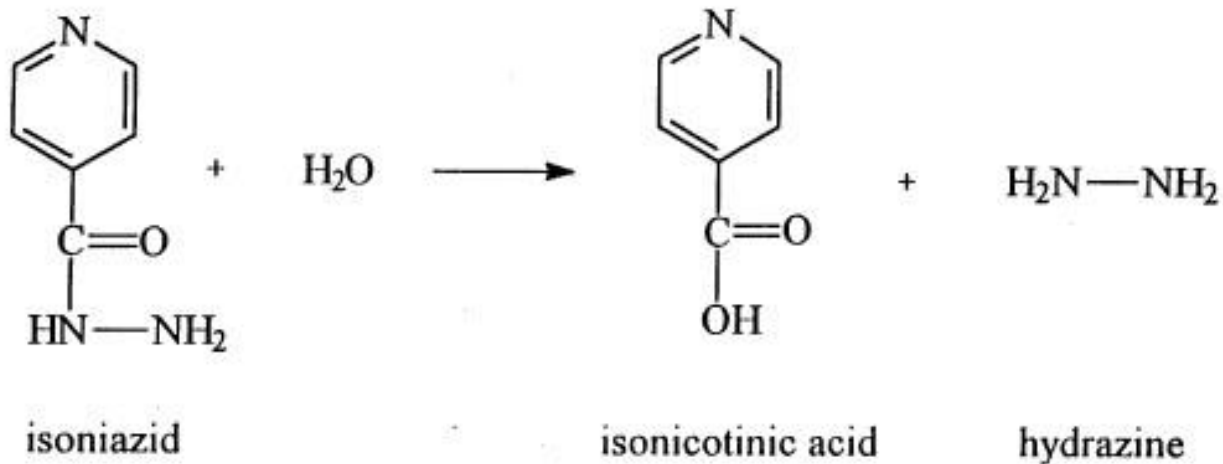




# Resultados: contenido en ISONIAZIDA(II)



# Hidrazina

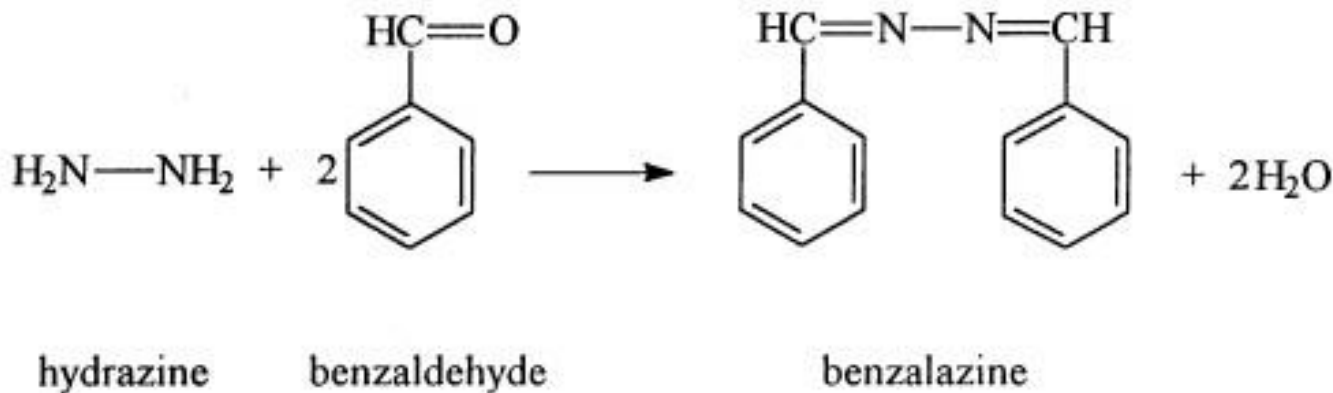


M7(R1) Addendum to ICH M7: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, International Consortium of Harmonisation (ICH), (June 2015).

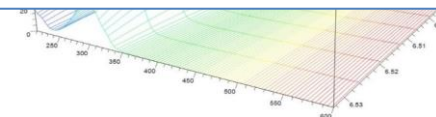
# Metodología: HPLC y validación

HPLC: cuantificación de HIDRAZINA en los días de estudio:

- Método cromatográfico:
- Columna C18 4.6x250 mm 5 µm

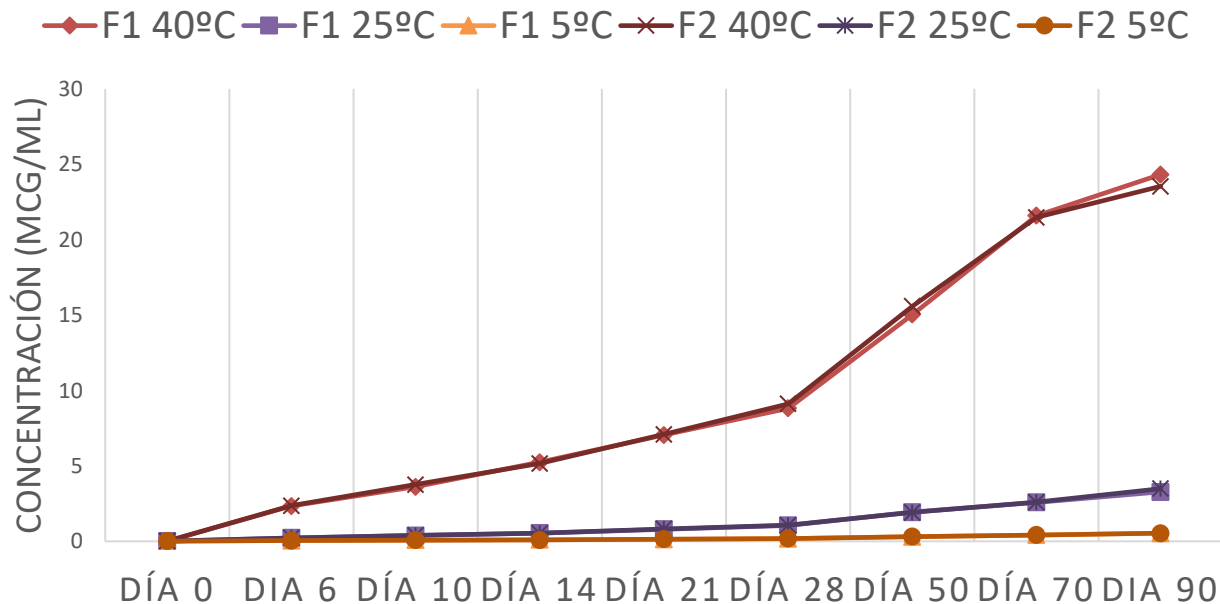


- Precisión intra e inter día: 50, 200 y 500 ng/mL
- Límite de cuantificación y de detección



## Resultados: contenido en HIDRAZINA

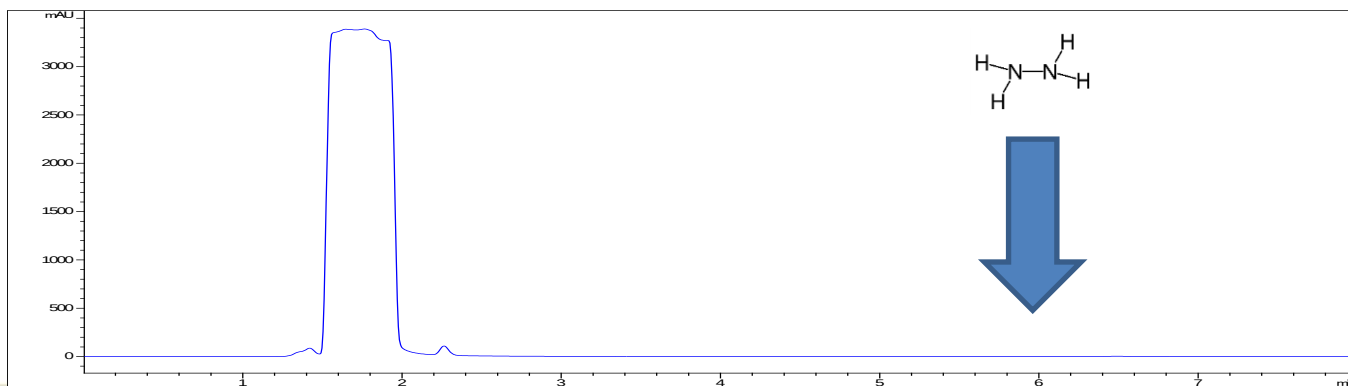
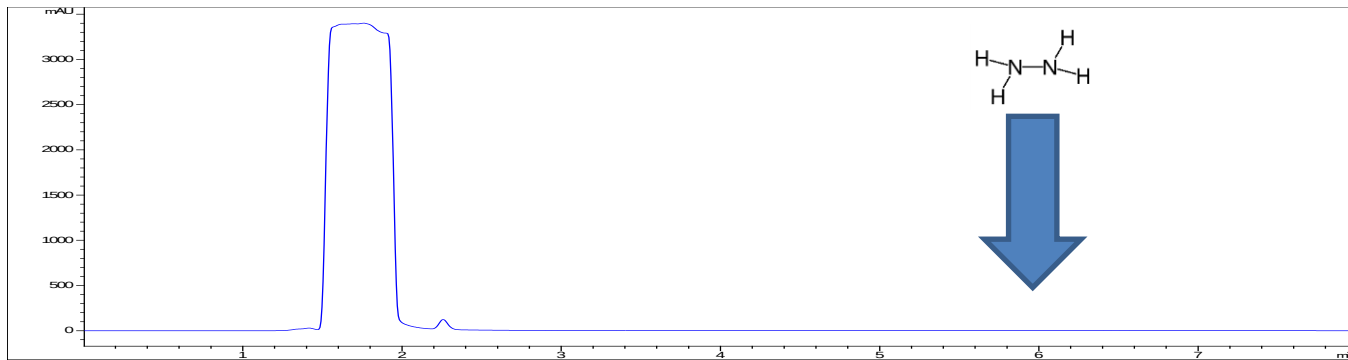
### FORMACIÓN DE HIDRAZINA EN LAS DOS FORMULACIONES



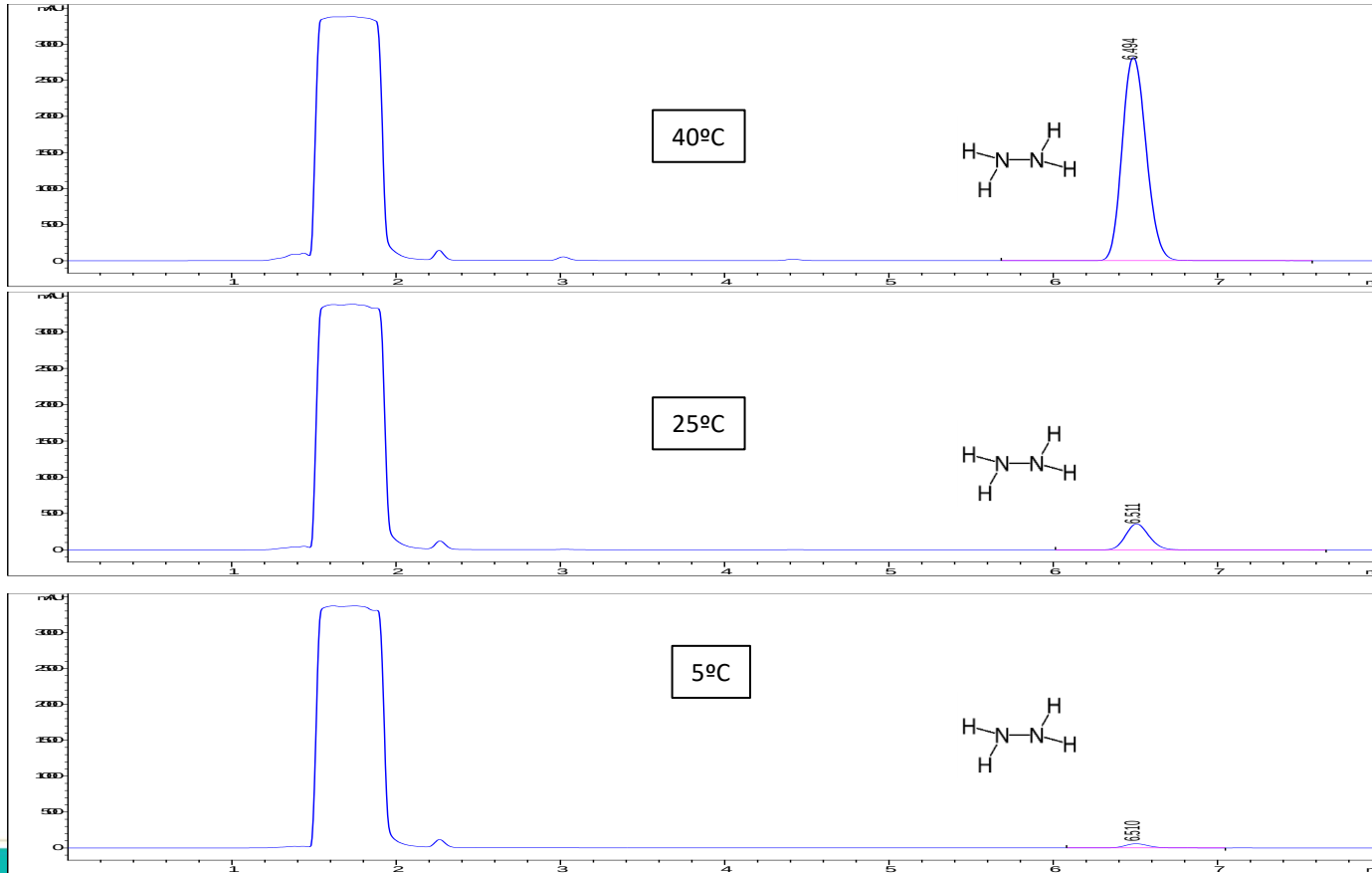


# Día 0: Formulaciones CON y SIN conservante

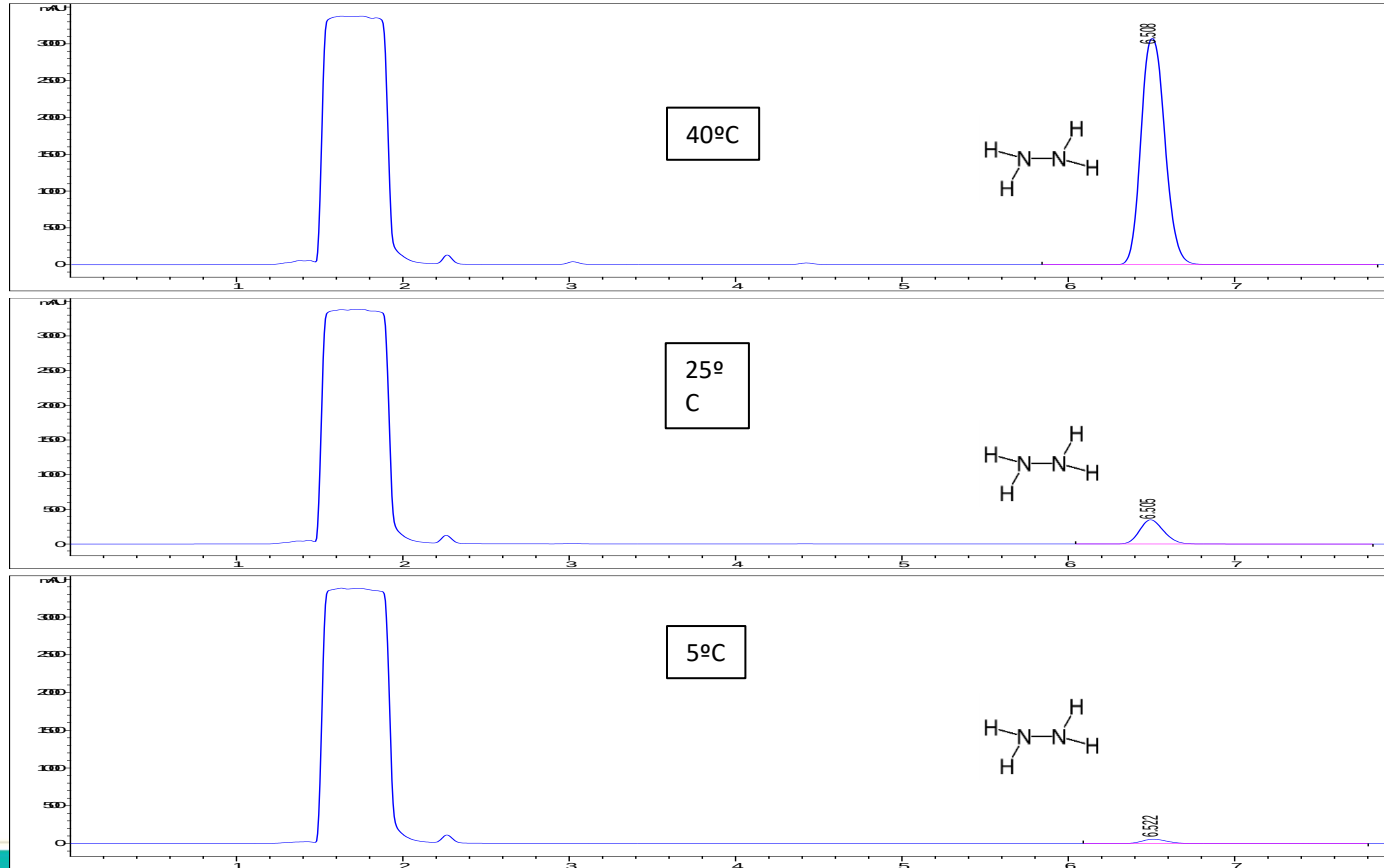
## HIDRAZINA



# Día 90 F. CON CONSERVANTES HIDRAZINA



# Día 90 F. SIN CONSERVANTES HIDRAZINA



# Dosis ingeridas de hidrazina: modelo ICH

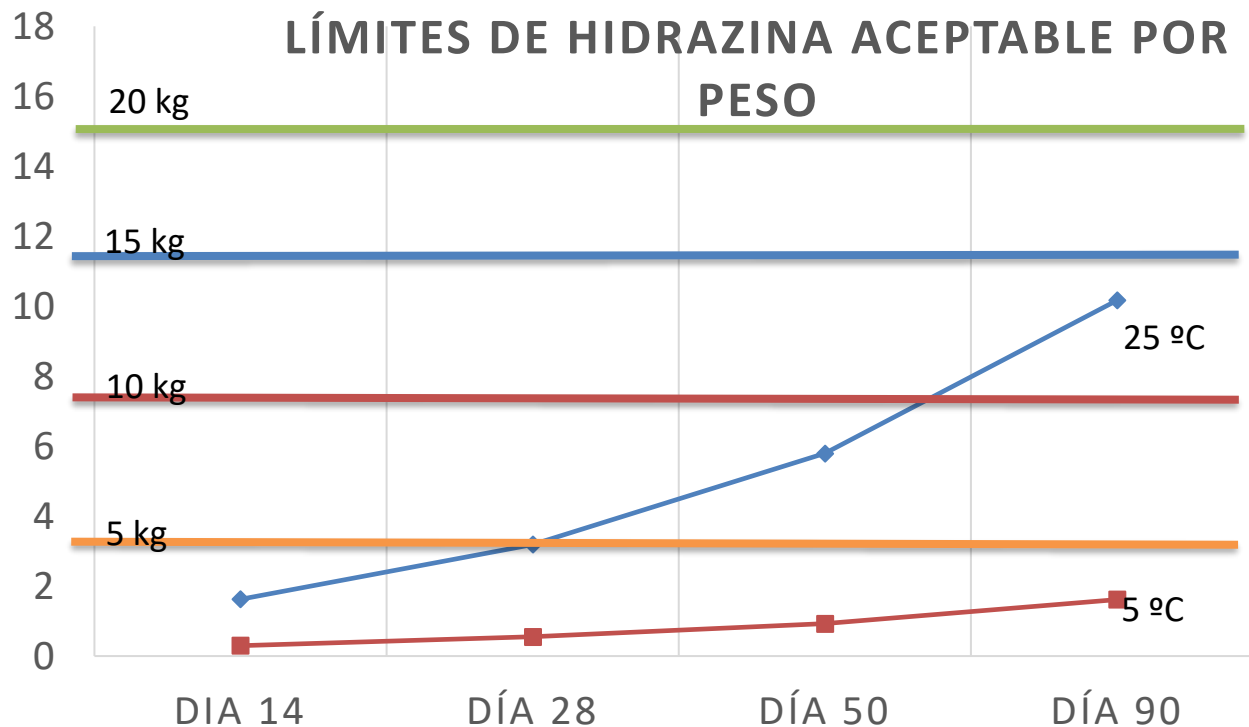
| Condición | Día 14      | Día 28      | Día 50       | Día 90       |
|-----------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| 40°C      | 31 µg/día   | 54 µg/día   | 92 µg/día    | 143 µg/día   |
| 25°C      | 3.25 µg/día | 6.38 µg/día | 11.60 µg/día | 20.34 µg/día |
| 5°C       | 0.60 µg/día | 1.1 µg/día  | 1.86 µg/día  | 3.23 µg/día  |

\*suponiendo dosis de 300 mg isoniazida/día

**Table 2: Acceptable Intakes for an Individual Impurity**

| Duration of treatment | ≤ 1 month | >1 - 12 months | >1 - 10 years | >10 years to lifetime |
|-----------------------|-----------|----------------|---------------|-----------------------|
| Daily intake [µg/day] | 120       | 20             | 10            | 1.5                   |

# Dosis ingeridas de hidrazina: modelo FDA



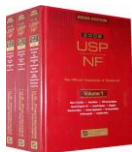


### ALERTA FARMACÉUTICA

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Referencia:<br>DICM/CONT/IV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Nº alerta:<br>R_23/2015 | Fecha:<br>05 de junio de 2015 |
| Producto:<br>Medicamento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                               |
| Marca comercial, presentación, número de registro y código nacional: <ul style="list-style-type: none"> <li>GABAPENTINA COMBIX 600 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EFG, 90 comprimidos (NR: 66193, CN: 742171)</li> <li>GABAPENTINA COMBIX 800 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG, 90 comprimidos (NR: 66194, CN: 742189)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                               |
| DCI o DOE:<br>GABAPENTINA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                               |
| Lotes y fecha de caducidad:<br>GABAPENTINA COMBIX 600 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EFG , 90 comprimidos (NR: 66193, CN: 742171) <ul style="list-style-type: none"> <li>Lote: MN2175, fecha de caducidad: 01/2016</li> <li>Lote: MP1136, fecha de caducidad: 12/2016</li> <li>Lote: MN3548, fecha de caducidad: 03/2016</li> <li>Lote: MN4887, fecha de caducidad: 04/2016</li> <li>Lote: MN7354, fecha de caducidad: 07/2016</li> <li>Lote: MN9901, fecha de caducidad: 10/2016</li> <li>Lote: MM6518, fecha de caducidad: 07/2015</li> <li>Lote: MP3482, fecha de caducidad: 03/2017</li> <li>Lote: MP5670, fecha de caducidad: 05/2017</li> <li>Lote: MP6388, fecha de caducidad: 06/2017</li> </ul> |                         |                               |
| GABAPENTINA COMBIX 800 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG , 90 comprimidos (NR: 66194, CN: 742189) <ul style="list-style-type: none"> <li>Lote: MN3549, fecha de caducidad: 02/2016</li> <li>Lote: MP5671, fecha de caducidad: 05/2017</li> <li>Lote: MM9851, fecha de caducidad: 11/2015</li> <li>Lote: MN10845, fecha de caducidad: 11/2016</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                         |                               |
| Titular de autorización de comercialización:<br>LABORATORIOS COMBIX, S.L.U.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                               |
| Laboratorio fabricante:<br>CADILA HEALTHCARE LIMITED (India)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |                               |
| Domicilio social del responsable del producto:<br>C/ Badajoz 2, Edificio 2, 28223, Pozuelo de Alarcón, Madrid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                         |                               |
| Descripción del defecto:<br>Detección de un resultado fuera de especificaciones de una impureza en uno de los lotes indicados y tendencia a resultados fuera de especificaciones de la misma impureza en el resto de los lotes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                               |
| Información sobre la distribución:<br>Cadena de distribución y dispensación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                               |

DO004-SGICM-PE020\_E43

Lin et al. Int. J. Pharm. 2010; 396 (1-2): 83-90.  
Zour et al. Pharm. Res. 1992; 9 (5): 595-600.



USP-40

## Methylprednisolone Sodium Succinate for Injection

### DEFINITION

Methylprednisolone Sodium Succinate for Injection is a sterile mixture of Methylprednisolone Sodium Succinate with suitable buffers. It may be prepared from Methylprednisolone Sodium Succinate or from Methylprednisolone Hemisuccinate with the aid of Sodium Hydroxide or Sodium Carbonate. It contains the equivalent of NLT 90.0% and NMT 110.0% of the labeled amount of methylprednisolone ( $C_{22}H_{30}O_5$ ) in the volume of constituted solution designated on the label.

## Chromatographic system

(See Chromatography <621>, System Suitability.)

Mode: LC

Detector: UV 254 nm

Column: 3.9-mm × 30-cm; packing L3

Flow rate: 1 mL/min

Injection volume: 6 µL

[NOTE—The order of elution of peaks in the Standard solution is as follows. Internal standard peak, methylprednisolone hemisuccinate peak, and successive smaller peaks of free methylprednisolone and methylprednisolone 17-hemisuccinate.]

Analysis

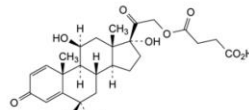


EUROPEAN PHARMACOPOEIA 9.0

01/2008:1131  
corrected 6.0

## METHYLPREDNISOLONE HYDROGEN SUCCINATE

Methylprednisoloni hydrogenosuccinas



**Related substances.** Liquid chromatography (2.2.29).

**Test solution.** Dissolve 25.0 mg of the substance to be examined in the mobile phase and dilute to 10.0 mL with the mobile phase.

**Reference solution (a).** Dissolve 25 mg of methylprednisolone hydrogen succinate for performance test CRS in the mobile phase and dilute to 10.0 mL with the mobile phase.

**Reference solution (b).** Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with the mobile phase.

**Column:**

- size:  $l = 0.25$  m,  $\phi = 4.0$  mm;
- stationary phase: octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5 µm).

**Mobile phase:** acetonitrile R, 3 per cent V/V solution of glacial acetic acid R (33:67 V/V).

**Flow rate:** 1 mL/min.

**Detection:** spectrophotometer at 254 nm.

**Equilibration:** with the mobile phase for about 30 min.

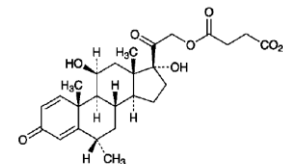
**Injection:** 20 µL.

**Run time:** twice the retention time of methylprednisolone hydrogen succinate.



## Methylprednisolone Succinate

メチルプレドニゾンコハク酸エステル



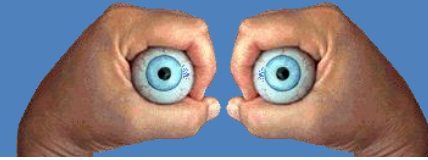
$C_{26}H_{34}O_8$ : 474.54

11β,17,21-Trihydroxy-6α-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 21-(hydrogen succinate)

[2921-57-5]

**Assay** Weigh accurately about 15 mg each of Methylprednisolone Succinate and Methylprednisolone Succinate RS, previously dried, dissolve separately in 5 mL of methanol, and add the mixture of 0.05 mol/L phosphate buffer solution, pH 3.5 and acetonitrile (1:1) to make exactly 50 mL. Pipet 5 mL each of these solutions, add exactly 5 mL of the internal standard solution, and use these solutions as the sample solution and the standard solution, respectively. Perform the test with 5 µL each of the sample solution and standard solution as directed under Liquid Chromatography <2.01> according to the following conditions, and calculate the ratios,  $Q_T$  and  $Q_S$ , of the peak area of methylprednisolone succinate to that of the internal standard.

# Ojo con las publicaciones



## BASIC INVESTIGATION

---

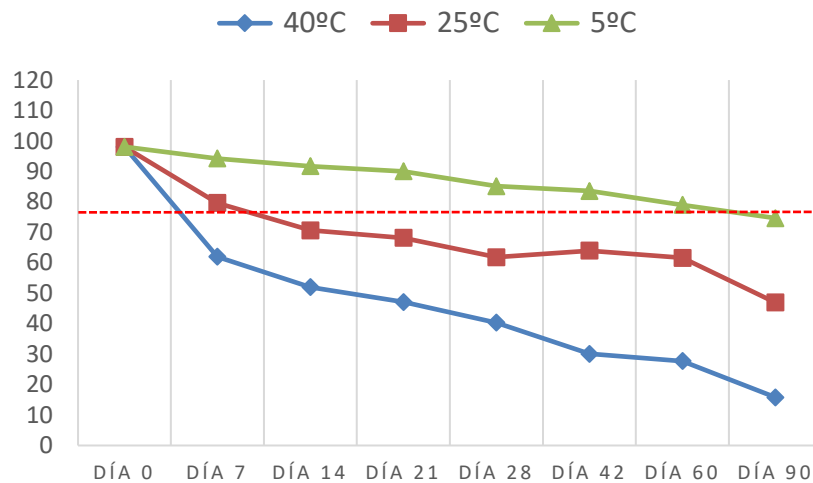
### Stability and Sterility of Extemporaneously Prepared Nonpreserved Cefazolin, Ceftazidime, Vancomycin, Amphotericin B, and Methylprednisolone Eye Drops

*Nitee Ratprasatporn, MD,\* Supeecha Wittayalertpanya, MSc,\* Wondee Khemsri, MSc,\*  
Tanittha Chatsuwan, PhD,† Yuda Chongpison, PhD,‡ Tasanee Chamsai, BNS,§  
Mayura Wattanakijkarn, BNS,§ and Sunee Chansangpetch, MD, BPH¶*

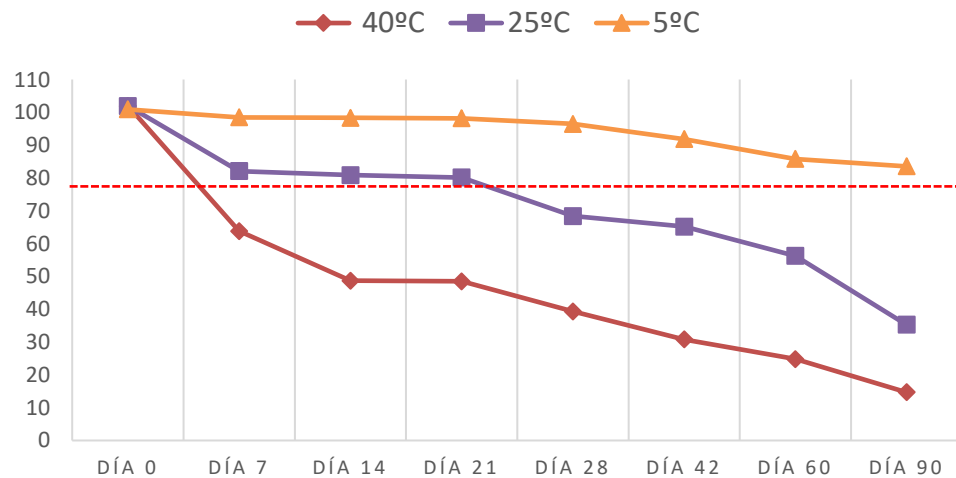


# EVOLUCIÓN % MTP EN 90 DÍAS

% RECUPERACIÓN METILPREDNISOLONA 0.1%

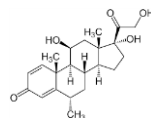


% RECUPERACIÓN METILPREDNISOLONA 1%

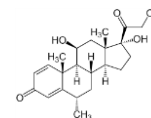


# CROMATOGRAMAS DÍA 0

MTP 0.1%



MTP 1%

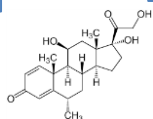


# CROMATOGRAMAS DÍA 90

**MTP 0.1%**

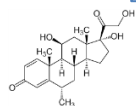
Productos de degradación

40°C



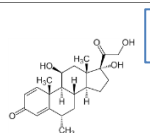
Productos de degradación

25°C



Productos de degradación

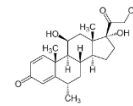
5°C



**MTP 1%**

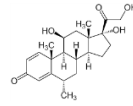
Productos de degradación

40°C



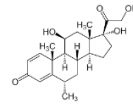
Productos de degradación

25°C



Productos de degradación

5°C



# Inestabilidades Microbiológicas



| CERRADOS                                                                     | Día 0                   | Día 7                           | Día 14 | Día 28 | Día 42 | Día 60 | Día 90                  |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|--------|--------|--------|--------|-------------------------|
| F1 40°C                                                                      | ✓                       | ✓                               | ✓      | ✓      | ✓      | ✓      | ✓                       |
| F1 25°C                                                                      | ✓                       | ✓                               | ✓      | ✓      | ✓      | ✓      | ✓                       |
| F1 5°C                                                                       | RTMA* $>10^2$<br>UCF/ml | -                               | -      | -      | -      | -      | -                       |
| ESTUDIO MICROBIOLÓGICO DE CLONIDINA 20 µg/mL (SIN PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA) |                         |                                 |        |        |        |        |                         |
| F2 40°C                                                                      | RTMA* $>10^2$<br>UCF/ml | -                               | -      | -      | -      | -      | -                       |
| F2 25°C                                                                      | ✓                       | RTCHL $\pm$ * $>10^1$<br>UCF/ml | -      | -      | -      | -      | -                       |
| F2 5°C                                                                       | RTMA* $>10^2$<br>UCF/ml | -                               | -      | -      | -      | -      | -                       |
| Sol. estándar                                                                | ✓                       | ✓                               | ✓      | ✓      | ✓      | ✓      | RTMA* $>10^2$<br>UCF/ml |

\* RTMA: Recuento Total de Microorganismos aerobios

±RTCHL: Recuento Total Combinado de Hongos filamentosos y Levaduras

## Estabilidad microbiológica tras esterilización

| CERRADOS                                                             | Día 0 | Día 7 | Día 14 | Día 28 | Día 42 | Día 60 | Día 90                           |
|----------------------------------------------------------------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|----------------------------------|
| F1 40°C                                                              | ✓     | ✓     | ✓      | ✓      | ✓      | ✓      | ✓                                |
| F1 25°C                                                              | ✓     | ✓     | ✓      | ✓      | ✓      | ✓      | ✓                                |
| F1 5°C                                                               | ✓     | ✓     | ✓      | ✓      | ✓      | ✓      | ✓                                |
| ESTUDIO MICROBIOLÓGICO DE CLONIDINA 20 µg/mL (ENVASES ESTERILIZADOS) |       |       |        |        |        |        |                                  |
| F2 40°C                                                              | ✓     | ✓     | ✓      | ✓      | ✓      | ✓      | ✓                                |
| F2 25°C                                                              | ✓     | ✓     | ✓      | ✓      | ✓      | ✓      | ✓                                |
| F2 5°C                                                               | ✓     | ✓     | ✓      | ✓      | ✓      | ✓      | ✓                                |
| Sol. estándar                                                        | ✓     | ✓     | ✓      | ✓      | ✓      | ✓      | RTMA* >10 <sup>2</sup><br>UCF/ml |

\* RTMA: Recuento Total de Microorganismos Aerobios

# Susceptibilidad a la contaminación microbiológica: Riboflavina



## Fórmula 1 (CON conservante)

- Riboflavina Sodio Fosfato.....3,375 g
- Agua conservante sin propilenglicol...50 mL
- Jarabe simple csp.....100 mL

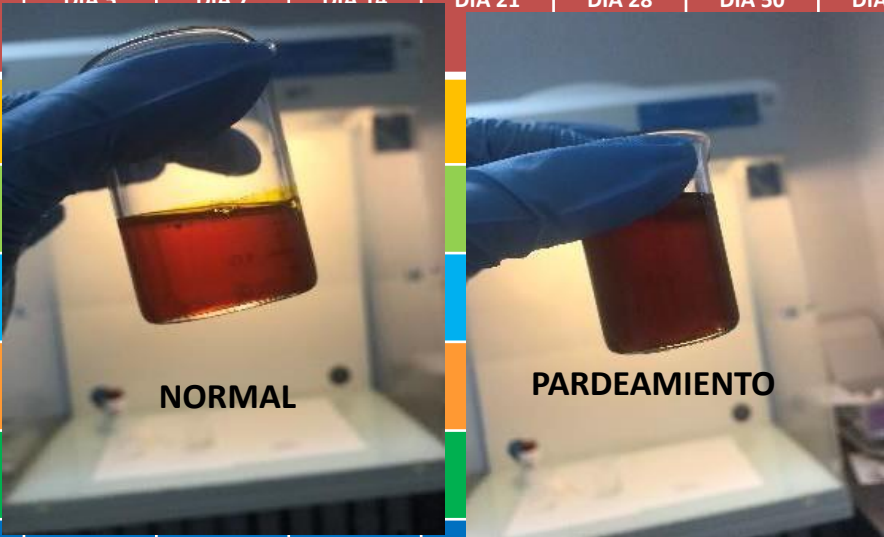


## Fórmula 2 (SIN conservante)

- Riboflavina Sodio Fosfato.....3,375 g
- Agua purificada.....50 mL
- Jarabe simple csp.....100 mL



# Control Visual

| FÓRMULA | DIA 0 | DIA 5                                                                              | DIA 7 | DIA 14 | DIA 21 | DIA 28 | DIA 50 | DIA 70 | DIA 90 |
|---------|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| F1 40°C | ✓     |  |       |        |        |        |        | ✓      | ✓      |
| F1 25°C | ✓     |                                                                                    |       |        |        |        |        | M      | M      |
| F1 5°C  | ✓     |                                                                                    |       |        |        |        |        | ✓      | ✓      |
| F2 40°C | ✓     |                                                                                    |       |        |        |        |        | ✓      | ✓      |
| F2 25°C | ✓     |                                                                                    |       |        |        |        |        | M      | M      |
| F2 5°C  | ✓     | ✓                                                                                  | ✓     | ✓      | ✓      | ✓      | ✓      | ✓      | ✓      |

**M:** Se observan partículas en suspensión que impresionan de hongos mucilaginosos



# CONTROL MICROBIOLÓGICO RIBOFLAVINA

| CONDICIÓN/ENVASE    | DÍA 0 | DÍA 7 | DÍA 14 | DÍA 28 | DÍA 42 | DÍA 60 | DÍA 90 |
|---------------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| F1-F2 5°C CERRADOS  | ✓     | ✓     | ✓      | ✓      | ✓      | ✓      | ✓      |
| F1-F2 5°C CERRADOS  | ✓     |       |        |        |        |        | ✓      |
| F1-F2 5°C CERRADOS  | ✓     |       |        |        |        |        | ✓      |
| F1-F2 25°C CERRADOS | ✓     |       |        | ✗      | ✗      | ✗      | ✗      |
| F1-F2 25°C CERRADOS | ✓     | ✓     | ✓      | ✗      | ✗      | ✗      | ✗      |



Recuento Total Combinado de Hongos filamentosos patógenos y Levaduras (RTCHL) > 10<sup>1</sup> UFC/mL

# TFG y TFM



2018

ESTUDIO DE ESTABILIDAD FÍSICOQUÍMICA Y MICROBIOLÓGICA DE DOS NUEVAS FORMULACIONES DE ÁCIDO FÓLICO PARA USO PEDIÁTRICO



Marisol Florido Francisco

Universidad de Sevilla, facultad de farmacia.



2018

ESTUDIO DE ESTABILIDAD FÍSICOQUÍMICA Y MICROBIOLÓGICA DE DOS SOLUCIONES DE TIAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RARAS



ROSARIO DELGADO CALLARDO

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA

# PREMIOS Y NOTICIAS

## ACOFARMA CONCEDE EL V PREMIO A LA INNOVACIÓN EN FORMULACIÓN MAGISTRAL

Con el objetivo de promover y desarrollar el empleo de la formulación magistral como vía de tratamiento personalizado y realzar el valor de su práctica profesional, Acofarma convoca, con carácter bianual, los Premios a la Innovación en Formulación Magistral, que se entregaron ayer en la sede del laboratorio en Terrassa.

**Tarrassa, 13 de mayo de 2016.-** Los ganadores llegaron por la mañana a la sede de Acofarma, donde tuvieron la oportunidad de visitar las instalaciones, incluidos el Laboratorio de Análisis y Control, que se utiliza para el control de calidad de materias primas para la elaboración de medicamentos individualizados, cosméticos, dietéticos o plantas medicinales, y la Zona de producción con salas blancas, destinada a la manipulación de productos químico-farmacéuticos.

Tras la visita, Vicenç Calduch, Secretario del Consejo Rector de Acofarma y Presidente de Fedefarma, procedió a la entrega de premios, recordando la importancia de la formulación magistral para la profesión farmacéutica y su vigencia hoy en día.

De hecho, este galardón pretende incentivar a aquellos farmacéuticos formulates que tienen un proyecto o investigación que aporte soluciones, alternativas o mejoras en la formulación magistral, que desarrolle nuevas fórmulas o productos, o bien que mejore los procesos o cree nuevos protocolos de actuación.

De esta forma, se pretende dar notoriedad a las Fórmulas Magistrales, que ofrecen la ventaja de personalizar el tratamiento al paciente, lo que proporciona importantes valores añadidos como individualizar las dosis de los principios activos, utilización de los excipientes más adecuados según la patología, posibilidad de cubrir lagunas terapéuticas o posibles desabastecimientos, o adecuar las formulaciones a indicaciones novedosas.

Además de promover la publicación de los trabajos ganadores desde Acofarma, se otorga un primer premio con un importe de 4.000€, y dos accesos que reciben 1.000€ cada uno.

En esta edición han quedado representados tres sectores muy distintos donde la formulación magistral continúa siendo esencial: la farmacia comunitaria, la hospitalaria y dentro del ámbito de la enseñanza.



De izda. a der., Antonio Díaz Varela, vicepresidente de Cofas y Consejero de Acofarma; Matilde Sánchez, Tesorera de Acofarma y Vicepresidenta de Cecofar; Vicente Merino Bohórquez, del Servicio de Farmacia del H.U. Virgen de Macarena; José Bruno Farfán,

## Diario de Sevilla

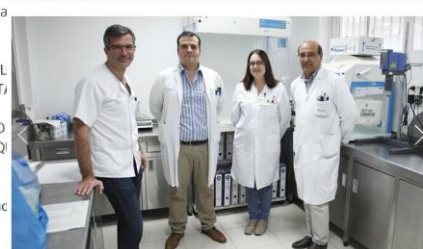
SEVILLA

SEVILLA PROVINCIA ANDALUCÍA PANORAMA SEVILLA FC BETIS CULTURA COFRADÍAS EL ROKO OPINIÓN TODAS LAS SECCIONES

AVANCES MÉDICOS EN SEVILLA

## El Macarena perfecciona una terapia frente a la tuberculosis

Un estudio reconocido por la sociedad científica permitirá prolongar la vida útil de una fórmula magistral para los niños



Los especialistas Miguel Ángel Calleja, Vicente Merino, Mercedes Delgado y Manuel Cameán.

Dña. Montserrat Pérez Encinas  
Secretaria SEFH



CONTENIDO PATROCINADO



Gracias por su atención

Gràcies per la seva atenció

Eskerrik asko zure arretagatik

Grazas pola súa atención

[illegible]