

Modificación de Condiciones para Estudios de Estabilidad de Medicamentos a Largo Plazo en Zona Climática IV. Caso de Cuba.

Celeste Aurora SÁNCHEZ GONZÁLEZ¹ * & Aida CAMPOS MAZORRA²

¹ *Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Calle 200 N° 1720. Entre Avenida 17 y Avenida 19. Reparto Siboney. Playa. Ciudad de La Habana, Cuba.*

² *Centro del Clima del Instituto de Meteorología de Cuba. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente. Loma de Casablanca. Municipio Regla. Ciudad de La Habana. Cuba*

RESUMEN. Con el objetivo de fundamentar la posición cubana en la consulta sobre condiciones para los estudios de estabilidad de medicamentos a largo plazo en zona climática IV, se estudió la reglamentación nacional vigente y fueron analizados datos climáticos promedio de temperatura y humedad mostrándose la correspondencia con esta zona y las diferencias entre regiones y entre los meses de Enero y Julio. Se calculó la humedad relativa a partir de la temperatura cinética promedio con datos diarios de una región de máxima oscilación térmica. Se concluyó que para garantizar el margen de seguridad necesario, Cuba respalda la condición de Temperatura de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $75\% \pm 5\%$ de Humedad Relativa en una única zona climática IV.

SUMMARY. "Modification of Conditions for long-term drug stability studies in Climatic Zone IV. Case of Cuba". For indorsing the Cuban position in the consultation for conditions in long-term drug stability studies in climatic zone IV, the current national regulations was studied and average climatic data of temperature and humidity, identifying correspondence of the country for this climatic zone, and differences among regions and between the months of January and July were analysed. Relative humidity was calculated from the mean kinetic temperature using daily data from a region with maximal thermal oscillation. It was concluded that, for granting the necessary safety margin, Cuba supports the humidity condition for long-term stability studies of Temperature of $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $75\% \pm 5\%$ of Relative Humidity for a unique Climatic Zone IV.

INTRODUCCIÓN

Los estudios de estabilidad resultan una herramienta importante para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Su objetivo es suministrar evidencias de cómo cambia con el tiempo la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) y los productos terminados, bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como la temperatura, la humedad y la luz¹. Con la evaluación de sus resultados se determina el plazo durante el cual se mantienen cumpliendo las especificaciones y se establecen las condiciones de almacenamiento, el período de reensayo o rechequeo para los IFA y el plazo de validez para el producto terminado². Los resultados de los estudios a largo plazo o a tiempo real son los que determinan, en última instancia, cuál será el

tiempo que se aprobará por las autoridades reguladoras de medicamentos (ARM).

Las pautas reglamentarias sobre las condiciones de humedad y temperatura a las cuales deben realizarse los estudios de estabilidad a largo plazo en las diferentes zonas climáticas, y muy particularmente para la zona IV, han experimentado algunos cambios en los últimos años. Los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los estudios de estabilidad de los productos farmacéuticos conteniendo sustancias bien establecidas en formas de dosis convencionales, publicados en 1996³ definieron para estos estudios la condición de temperatura (T) de $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la humedad relativa (HR) del 70%. En el año 2000 la OMS recibió una propuesta del Grupo de Trabajo de Expertos de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) pa-

PALABRAS CLAVE: Condiciones de Zona Climática IV, Estabilidad a largo plazo, Estudios de Estabilidad
KEY WORDS: Conditions for Climatic Zone IV, Long-Term Studies, Stability Studies.

* Autor a quien dirigir la correspondencia: *E-mail:* evareg@cecmecmed.sld.cu

ra modificarlas a T de 30 °C y HR de 60%. Después de un proceso de consulta ampliado entre las ARM, en Octubre de 2001, se adoptó por el Comité de Expertos de la OMS para las Preparaciones Farmacéuticas, la modificación a la T de 30 °C y la HR de 65%. El Comité también estuvo de acuerdo en que, donde las condiciones especiales de transportación y almacenamiento no cumplieran con estos criterios, pudieran requerirse estudios adicionales de respaldo ⁴.

En el 2004, en el transcurso del proceso de armonización de los requerimientos para las autorizaciones de comercialización, las naciones del sudeste asiático (ASEAN) concluyeron, que ni las condiciones de OMS ni las de ICH eran adecuadas para sus características climáticas y propusieron para los estudios de estabilidad a largo plazo en envases primarios permeables al vapor de agua la T de 30 °C y la HR de 75% ^{5,6}. Consecuentemente, la OMS circuló las propuestas de ASEAN y convocó una reunión de expertos en Diciembre de 2004, que al respecto concluyó someter a consulta tres opciones: a) regresar a las condiciones de 1996, b) adoptar la propuesta de ASEAN, y c) crear la zona climática IV b para áreas muy calientes y húmedas, con condiciones para sus estudios de T de 30 °C y 75% de HR, mientras que la actual se convertiría en IV a, donde aplicarían las condiciones vigentes de T de 30 °C y 65% de HR ⁷.

Cuba posee un clima tropical (cálido y húmedo) con un período lluvioso y poco lluvioso bien definido; el régimen térmico posee variaciones estacionales menos apreciables. A escala local las características climáticas están relacionadas con los factores físico-geográficos y resultan de interés particular las vinculadas a los principales sistemas montañosos existentes y a la influencia marítima. Las localidades cercanas a las costas se caracterizan por una menor oscilación diaria de la temperatura, una mayor presencia de las brisas marinas e inferiores totales de precipitación. La condición insular de Cuba influye en las características climáticas de todo el territorio. En la distribución espacial de la temperatura se observa una influencia del relieve y un aumento de los valores de oeste al este del territorio nacional. En Enero las magnitudes de la temperatura del aire se encuentran entre los 25 y 26 °C en el litoral sur de oriente y en el occidente entre 20 y 22 °C. En Julio el régimen térmico es más uniforme y en casi todo el territorio nacional la temperatura oscila entre 26 y 28 °C. Por su parte la humedad relativa no presenta gran variación de un mes a otro, Enero y

Julio se identifican como meses extremos en su variación estacional ⁸.

Tomando en cuenta que Cuba se encuentra localizada en la Zona Climática IV ⁹, (región IV de la Organización Meteorológica Mundial) el objetivo del presente trabajo fue el de evaluar la reglamentación sobre estudios de estabilidad, las condiciones climáticas de la isla y fundamentar sobre esta base una propuesta de la ARM cubana sobre las opciones que la OMS ha solicitado analizar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fue revisada la base metodológica vigente para los estudios de estabilidad aceptados para el registro de IFA y medicamentos en el país, en lo que a las condiciones para los estudios de estabilidad a largo plazo se refiere.

Los datos recogidos para realizar la caracterización climática general correspondieron a variables típicas para este tipo de estudios ¹⁰ como la presión atmosférica a nivel de las estaciones (hPa), la tensión de vapor de agua o presión parcial del vapor de agua (mbar), la temperatura media (°C), la temperatura máxima media (°C), la temperatura mínima media (°C) y la humedad relativa (%), extraída de los archivos del Centro del Clima del Instituto de Meteorología de Cuba (INSMET), y su validación fue realizada siguiendo las recomendaciones de la Organización Meteorológica Mundial ¹¹. Los datos fueron tomados desde 1980 hasta el 2000 para todas las variables climáticas, exceptuando a la presión atmosférica en que la data es desde 1988 hasta el 2000 y son promedios anuales.

Para evaluar las magnitudes de estas variables expresadas en condiciones medias del territorio nacional, se seleccionaron 7 zonas de interés donde se encuentran ubicadas estaciones meteorológicas pertenecientes a la red del INSMET. El criterio de selección se basó en la caracterización espacial de la temperatura y la humedad relativa medias del aire del mes de Julio y Enero. Julio representa un mes cálido y húmedo del año, y Enero un mes frío y menos húmedo. Las zonas fueron tres en la parte oriental: Guantánamo, Jucarito y Cabo Cruz, dos en la central: Camagüey y Central Venezuela y dos en la occidental: Bainoa y Jagüey Grande. Sus ubicaciones a partir de las coordenadas geográficas y la altura sobre el nivel del mar se muestran en la Tabla 1.

Con los datos promedio se comprobó la correspondencia de la zona climáticas de Cuba con las establecidas para la zona IV ¹². Se com-

Nombre de la Estación/ Provincia	Coordenadas geográficas	Altura sobre el nivel del mar (m)
Camagüey/ Camagüey	21 ° 24' N/ 77 ° 51'	124
Central Venezuela/ Ciego de Ávila	21 ° 47' N/ 78 ° 47'	26,4
Bainoa/ La Habana	23 ° 02' N/ 81 ° 55'	80
Jagüey Grande/ Matanzas	22 ° 38' N/ 81 ° 16'	5
Cabo Cruz/ Granma	19 ° 51' N/ 77 ° 44'	10
Jucarito/ Granma	20 ° 40' N/ 76 ° 54'	11,8
Guantánamo/ Guantánamo	20 ° 08' N/ 75 ° 14'	55,1

Tabla 1. Ubicación de las Estaciones Meteorológicas.

paró la T y HR medida en las estaciones de las regiones occidental, central y oriental de la isla, así como sus promedios anuales con el de los meses de Enero y Julio. Se determinó la HR para la T de 30 °C a partir de la Temperatura Cinética Promedio (TCP), para estimar el estrés térmico al que se someten los productos y eliminar el sesgo que implica el empleo de promedios

mediante los datos de T y HR máximas y mínimas medidas diariamente durante 5 años (1996 al 2000) para una estación meteorológica, representativa de la máxima oscilación térmica diaria. La TCP fue calculada según la siguiente ecuación ¹³, donde Ea = Energía de activación, T = Temperatura y R = Constante Universal de los gases:

$$TCP = \frac{Ea/R}{-\ln \left\{ \frac{(e^{-Ea/RT1} + e^{-Ea/RT2} + e^{-Ea/RT3} + \dots + e^{-Ea/RTn})}{n} \right\}}$$

La HR calculada se comparó con la de las regulaciones nacionales de estabilidad y se sustentó la propuesta cubana, a partir de la evaluación de todos los resultados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cuba cuenta 3 con regulaciones propias para los estudios de estabilidad para el registro referidas a IFA, productos farmacéuticos nuevos y conocidos y productos biológicos y biotecnológicos, respectivamente, todas emitidas en el año 2000 ¹⁴. Las referencias para su elaboración fueron los lineamientos de OMS ^{3,15}, la Conferencia Internacional de Armonización ^{16,17} con la extensión realizada por Wolfgang Grimm ¹⁸ y la Administración de Medicamentos y Alimentos ¹⁹. Aunque en este país se siguen básicamente los lineamientos de la OMS en el desempeño de las funciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) que es la ARM cubana, para los estudios de estabilidad a largo plazo, no se han adoptado las condiciones recomendadas por el Comité de Expertos de la OMS en el 2001 y se mantiene vigente la condición de T de 30 °C ± 2 °C y HR de 70% ± 5%.

Las regulaciones nacionales carecen de disposiciones específicas sobre la permeabilidad

del envase al vapor de agua, lo que se considera necesario tomando en cuenta que en el país se utilizan con mucha frecuencia envases primarios con materiales permeables.

Los criterios para la ubicación de los países en la zona climática IV y los datos promedio de los años 1980 al 2000 en Cuba se muestran en la Tabla 2.

De su análisis resulta evidente que todas las condiciones están satisfechas por los valores reales y calculados, de aquí que la ubicación de nuestro país en la zona quedó caracterizada como primer paso de el estudio.

Parámetro	Condición	Cuba
Temperatura promedio anual medida al aire abierto	> 22 °C	24,7 °C
Temperatura calculada, promedio anual	> 24 °C	26,4 °C
Presión parcial de vapor de agua, promedio anual	> 15 mbar	25,1 mbar

Tabla 2. Condiciones Climáticas para Zona Climática IV. Caso de Cuba.

Los promedios nacionales en las variables de presión atmosférica, presión de vapor de agua, HR, T media del aire, T máxima y mínima del aire y las T máximas y mínimas absolutas de 1980 al 2000, se muestran en la Tabla 3.

Presión Atmosférica (hPa)	1008,6
Presión de Vapor de Agua (mbar)	25,1
Humedad Relativa (%)	81
Temperatura (T) Media del Aire (°C)	24,7
T Máxima Media del Aire (°C)	30,1
T Mínima Media del Aire (°C)	20,4
T Máxima Absoluta del Aire (Jucarito, °C)	38,8
T Mínima Absoluta del Aire (Bainoa, °C)	0,6

Tabla 3. Datos Climáticos Nacionales.

Estos datos nos permiten recrear características generales del clima cubano con cifras. Las temperaturas promedio anuales y en los meses de Enero y Julio, representativos de los más frescos y los más calurosos del año respectivamente, se ven en la Tabla N° 4.

De su análisis se desprenden algunas consideraciones relevantes, entre ellas, que los promedios anuales de T para las estaciones estudiadas del occidente y el oriente del país no presentan una marcada diferencia, ya que en la zona oriental es superior, como promedio solamente en 2,1 °C y mayor también que la media nacional en 1,2 °C, y el promedio anual de la zona occidental solamente es inferior al nacional en 0,9 °C. Sin embargo, el promedio del mes de Julio en la zona oriental supera al promedio de Enero en la zona occidental en 13,6 °C, lo que es representativo de diferencias térmicas de importancia para la estabilidad de los medicamentos, que deben tomarse en cuenta al diseñar los estudios a largo plazo. La diferencia entre las 2 estaciones centrales en cuanto a los

promedios en Julio y Enero es de 4,6 °C, lo que implica que en esta región también se observa la tendencia evaluada.

De lo anterior se evidencia que las condiciones climáticas de T no son las mismas en todas las regiones del país en todos los meses del año. Los medicamentos transportados y almacenados en la zona oriental montañosa podrán estar expuestos a condiciones más severas de temperatura en el mes de Julio que los del extremo opuesto de la isla en el mes de Enero. El hecho de identificar diferencias hace que la propuesta sobre las condiciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad a largo plazo del CECMED deba asumir un enfoque de seguridad que garantice la protección a los consumidores de los productos farmacéuticos en cualquier parte del país y época.

Los promedios de humedades relativas anuales y en los meses de Enero y Julio en las distintas estaciones reportadas por el INSMET se muestran en la Tabla 5.

Se destaca que, consistentemente con la descripción de las características del clima en Cuba ⁸, a diferencia de la temperatura, el parámetro de humedad relativa presenta un comportamiento mucho más estable, siendo el valor general de 81% y el menor de 77,7%. Esto implica que en todo el país y en todo el año la humedad es elevada y que es un factor climático de incidencia constante.

Para obtener el valor calculado de HR para T de 30 °C a partir de los datos climáticos nacionales considerando el estrés térmico y sin utilizar los datos promedio, se procedió a calcular la TCP, para lo que fueron procesados los datos diarios de T y HR máxima y mínima de la estación Jagüey Grande, ubicada a 5 metros de altura sobre el nivel del mar en la provincia de Matanzas, en los años del 1996 hasta el 2000. La media anual de oscilación térmica diaria fue de 12,3 °C, la mínima absoluta de 1,3 °C y la máxi-

Región	T Prom. Anual (°C)	T Prom. Enero (°C)	Región	T Prom. Anual (°C)	T Prom. Julio (°C)
Jagüey Grande	24,2	14,5	Guantánamo	25,6	27,7
Bainoa	23,4	14,2	Jucarito	25,7	28,0
Promedio Occidente	23,8	14,4	Cabo Cruz	26,6	28,4
Central Venezuela	25,0	22,2	Promedio Oriente	25,9	28
Promedio Central	24,9		Camagüey	24,8	26,8

Tabla 4. Condiciones de Temperatura Media del Aire (T) en Diferentes Regiones y Meses.

Región	H Promedio Anual (%)	H Promedio del mes de Enero (%)	Región	H Promedio Anual (%)	H Promedio del mes de Julio (%)
Jagüey Grande	81	81	Guantánamo	77	74
Bainoa	83	82	Jucarito	79	79
			Cabo Cruz	79	79
Promedio Occidente	82	81,5	Promedio Oriente	78,3	77,3
Central Venezuela	80	80	Camagüey	80	80
Promedio Central	80				

Tabla 5. Condiciones de Humedad Relativa (H) en Diferentes Regiones y Meses.

ma de 21,5 °C. La Energía de activación (E_a) asumida fue de 19,8 Kcal/ mol como valor promedio, en concordancia con los trabajos de Kennon²⁰, Grimm¹² y Turner & Zahn⁹. Los resultados fueron los siguientes: $TCP = 27,3$ °C, $HR_{media} = 78,6\%$ y HA (a esta HR y TCP) = 0,0185 Kg/ Kg.

La HR a T de 30 °C que corresponde a esta HA es de 67,8%, con lo que se confirma que los estudios de estabilidad a largo plazo en Cuba, deben realizarse como mínimo en condiciones de $T = 30$ °C \pm 2 °C y HR de 70% \pm 5%, tal y como está establecido en las regulaciones nacionales. No obstante, considerando que la E_a es un promedio, la necesidad de establecer condiciones que brinden un adecuado margen de seguridad a todo lo largo del país y en todos los meses del año, y teniendo en cuenta que puede resultar peligroso que la zona climática IV se divida en (a) y (b) para las ARM de los países de la nueva zona (b), los que pudieran ser colocados a los efectos del registro en la crucial situación de tomar o dejar los estudios realizados con H de 70% por no estar disponibles con 75%, la posición que Cuba respalda es la propuesta por ASEAN, de que sean normados estudios de estabilidad a largo plazo para el registro por la OMS con T de 30 °C \pm 2 °C y HR de 75% \pm 5%, para la actual Zona Climática IV, sin dividir.

CONCLUSIONES

Cuba cuenta con regulaciones para el estudio de estabilidad de los medicamentos y en las

mismas las condiciones establecidas para los estudios a largo plazo de T de 30 °C \pm 2 °C y 70% \pm 5% de HR están en concordancia con sus características climáticas.

La isla cumple con los requerimientos de zona climática IV y la caracterización de las variables de temperatura arroja diferencias entre las regiones de occidente y oriente principalmente en los meses del año de Enero y Julio, mientras que la humedad es elevada sin grandes diferencias alrededor de la media nacional de 81%.

Las condiciones para los estudios de estabilidad a largo plazo de los medicamentos en envases semipermeables que respalda el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos en su rol de Autoridad Reguladora de Medicamento de Cuba basados en las condiciones climáticas del país y en el margen de seguridad necesario, es de Temperatura de 30 °C \pm 2 °C y 75% \pm 5% de Humedad Relativa, para una única Zona Climática IV.

Agradecimientos. Las autoras quieren agradecer la motivación y permanente contribución que ha hecho posible realizar este trabajo al Dr. Valerio Reggi, funcionario del Departamento de Políticas Farmacéuticas y Normas de la OMS y a la Dra. Susan Walters, Asesora Técnica de Australia, por su colaboración y asesoría en la materia. También quieren reconocer la oportunidad brindada para participar de cerca en el enriquecedor proceso de consultas al Dr. Lembit Räägo, coordinador de QSM y la Dra. Sabine Koop, de la Unidad de Aseguramiento de Calidad y Seguridad: Medicamentos, ambos de la OMS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ICH (2003) *ICH Harmonised Tripartite Guideline, Stability Testing of New Substances and Products Q1A (R2)*. Disponible en: http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=416&@_MODE=GLB.
2. ICH (2003) Evaluation for Stability data Q1E. Disponible en: http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=416&@_MODE=GLB.
3. WHO (1996) *WHO Technical Report Series N° 863, Annex 5*. Pp. 65-70.
4. WHO (2003) *WHO Technical Report Series N° 908*. P. 13.

5. RAJ Pharma (2004) Regulatory Affairs Journal Pharma. February 2004, pp. 100-2.
6. WHO (2004) *Working Document QAS/04.088*. Unpublished.
7. WHO (2004) *Consultation on Stability Studies in a Global Environment*. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/ConsultStabstudies/en/index.html.
8. Lecha, L. (1994) *El Clima de Cuba*. Editorial Academia, La Habana, 186 páginas.
9. Turner N. & M.Zhan (2003) The Regulatory Affairs Journal (Pharma). August 2003: pp. 586-92.
10. Futscher N. & P. Schaumacher (1972) *Pharma - zeitische Industrie* **34**: 479-83.
11. OMM (1990) *Guía de Prácticas Climatológicas*. Organización Meteorológica Mundial Nº 100.
12. Grimm W. (1985) *Storage conditions for stability testing* (Part 1). *Drugs Made in Germany*. **28**: 196-202.
13. Grim W. (1998) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **24**: 313-25.
14. CECMED (2000) *Regulaciones sobre Estabilidad*. Disponible en: <http://www.cecmec.sld.cu/Docs/reglamentacion1.htm#Productos>.
15. WHO (1996) *WHO Technical Report Series Nº 790. Annex Nº 1*, pp. 23-33. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_790_spa.pdf.
16. ICH (1993) *ICH Harmonised Tripartite Guideline, Stability Testing of New substances and Products Q1A*. Disponible en: <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/qindex-e.html>
17. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products Q1B. Disponible en: <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/qindex-e.html>
18. Grim W. (1998) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **24**: 313-25.
19. FDA (1987) Guidance for Industry. Stability testing of Drug Substances and Drug products. Available in: <http://www.fda.gov/cder/guidance/old028fn.pdf>.
20. Kennon, L. (1964) *J. Pharm. Sci.* **53**: 815-8.