

ESTÍMULO AL PROCESO DE REVISIÓN

Los artículos de Estímulo no necesariamente reflejan las políticas de la USPC o del Consejo de Expertos de la USP

Guías para Evaluar y Controlar la Estabilidad Física de Materias Primas, Productos Intermedios y Formas Farmacéuticas

Akhtar Siddiqui,^a Antonio Hernández-Cardoso,^{b,d} Bruno C. Hancock,^c Changquan C. Sun,^c Dale Wurster,^c David J Goldfarb,^c Geoff Zhang,^c James De Muth,^c Latiff Hussain,^a Lawrence Block,^c Mehran Yazdaniyan,^c Prabu Nambiar,^c Raymond Skwierczynski,^c Richard Meury,^c Shaukat Ali,^c Wendy Mach,^c Yong Hu,^a Zhigang Sun,^{c,e}

RESUMEN

En este artículo de *Estímulo* se revisan los enfoques actuales para la evaluación, determinación y control de la estabilidad física de materiales y formas farmacéuticas descritas en *USP-NF*. Este artículo es la manifestación del trabajo del Subcomité Conjunto en Estabilidad Física, que incluye a miembros del Comité de Expertos en Capítulos Generales de Análisis Físicos, del Comité de Expertos en Capítulos Generales de Formas Farmacéuticas y del Comité de Expertos en Capítulos Generales de Envasado y Distribución, todos de la USP. Diversos factores pueden causar o contribuir a que se produzca inestabilidad física, pudiendo afectar la calidad, seguridad y eficacia de materiales, sistemas o productos. Mediante una investigación sistemática de tales factores y la selección de componentes adecuados en las etapas iniciales del proceso de desarrollo de medicamentos se puede obtener un mejor entendimiento de las causas de inestabilidad física. Este entendimiento puede contribuir a que se tomen decisiones informadas sobre condiciones de almacenamiento y fabricación y materiales de envase apropiados. Los autores proponen que la USP considere proporcionar lineamientos sobre los factores que intervienen en la estabilidad física de materiales farmacéuticos y formas farmacéuticas. Los autores invitan a las partes interesadas a proporcionar sus opiniones y comentarios sobre la propuesta para elaborar un capítulo de información general sobre estabilidad física.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha suscitado mayor interés en la estabilidad física de materiales farmacéuticos (p. ej., excipientes, ingredientes activos, productos intermedios) y productos farmacéuticos, tanto en la literatura científica como por parte de las agencias reglamentarias. Esto se debe en parte a que los cambios físicos en estos materiales se detectan más fácilmente con instrumentación moderna, pero también a que tales cambios físicos han sido el motivo de algunos retiros de productos de alto impacto. Entre estos retiros se incluye el de las cápsulas orales de ritonavir en el mercado estadounidense, debido a la aparición imprevista de una forma cristalina más estable y menos soluble de ritonavir. El sistema transdérmico de rotigotina también fue retirado después de que de forma imprevista se formaran cristales que afectaron su eficacia (1).

Diversos factores han contribuido a esta tendencia, por ejemplo:

- Tan recientemente como en los años ochenta, en muchas empresas no era un proceso de rutina analizar el polimorfismo de fármacos y su capacidad para formar sales/cocrystalos e hidratos/solvatos («seudopolimorfos»). Por este motivo, existía conocimiento limitado sobre los riesgos que surgen con transformaciones físicas que se presentan durante la fabricación, almacenamiento y uso de formas farmacéuticas (2).
- En la última década, el uso de fármacos y productos intermedios amorfos se ha incrementado considerablemente, aumentando la probabilidad de que se produzca inestabilidad física debido a recristalización (3).
- Se ha mejorado el conocimiento sobre los riesgos de desarrollar formas salinas de bases débiles, donde la estabilidad física de las formas salinas comunes de estos compuestos se puede ver afectada (4).

Debido al mayor conocimiento en los ámbitos académico, reglamentario e industrial sobre los problemas de estabilidad física, los autores de este artículo creen que es el momento preciso para que la USP considere proporcionar lineamientos sobre la estabilidad física de materiales farmacéuticos y formas farmacéuticas. El presente artículo de *Estímulo* puede ser un medio para iniciar el proceso, puesto que analiza los enfoques actuales más avanzados para evaluar, determinar y controlar la estabilidad física. El alcance de este artículo de *Estímulo* intenta incluir todos los materiales y formas farmacéuticas descritos en *USP-NF*, incluidos todos los fármacos (incluso los de origen biológico); productos intermedios de medicamentos; excipientes; formas farmacéuticas sólidas, líquidas y semisólidas; preparaciones estériles y no estériles; y materiales de diagnóstico. Este artículo se centra en los atributos físicos que pueden afectar directamente la seguridad, calidad y eficacia del material, sistema o producto.

Los autores invitan a las partes interesadas a proporcionar sus opiniones y comentarios sobre la propuesta para elaborar un capítulo de información general sobre estabilidad física. Particularmente, se solicitan opiniones sobre los conceptos e información presentados en este artículo, así como sobre temas adicionales que deban tratarse como parte de este capítulo general.

LINEAMIENTOS EXISTENTES

Incluso pequeños cambios en los atributos físicos críticos de un excipiente, fármaco, producto intermedio o medicamento a lo largo del tiempo pueden afectar la vida útil de un material y de todo producto que se fabrique con él. Este tema ha sido tratado por diversas autoridades de salud en artículos y documentos de orientación ([Tabla 1](#)). Asimismo, en monografías y capítulos de muchas farmacopeas nacionales se ha hecho mención de temas relacionados al análisis de estabilidad física y su control ([Tabla 2](#)).

Es evidente que determinadas autoridades de salud y compendios oficiales consideran que las propiedades físicas son potenciales atributos de calidad críticos (CQA, por sus siglas en inglés) de excipientes, fármacos, medicamentos y materiales relacionados (p. ej., productos intermedios) de algunas formas farmacéuticas. Por ello, para lograr presentaciones y aprobaciones reglamentarias satisfactorias de solicitudes de comercialización (p. ej., solicitudes de registro de medicamento nuevo y solicitudes de autorización de comercialización), es necesario que se demuestre que: 1) los procesos de fabricación son capaces de producir fármacos y productos farmacéuticos de calidad física constante al momento de su liberación y 2) tales materiales tienen estabilidad física durante su almacenamiento.

Tabla 1. Ejemplos de Guías/Lineamientos utilizados por Autoridades de Salud que hacen mención de Estabilidad Física

| Autoridad de Salud | Guía/Lineamiento |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Consejo Internacional de Armonización (ICH) | <p>Q1A: <i>Stability Testing of New Drug Substances and Products</i> (5)</p> <p>Q1B: <i>Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products</i> (6)</p> <p>Q6A: <i>Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances</i> (7)</p> <p>Q8 (R2): <i>Pharmaceutical Development</i> (8)</p> <p>Q11: <i>Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)</i> (9)</p> |
| Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU (FDA) | <p><i>Drug Stability Guidelines</i> (10)</p> <p><i>Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Products—Quality Considerations</i> (11)</p> <p><i>Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products—Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation</i> (12)</p> <p><i>Liposome Drug Products—Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation</i> (13)</p> <p>ANDAs (Solicitudes abreviadas de medicamento nuevo): <i>Stability Testing of Drug Substances and Products</i> (14)</p> <p>ANDAs: <i>Stability Testing of Drug Substances and Products—Questions and Answers</i> (15)</p> <p>ANDAs: <i>Pharmaceutical Solid Polymorphism—Chemistry, Manufacturing, and Controls Information</i> (16)</p> |
| Agencia Europea de Medicamentos (EMA) | <p><i>Note for Guidance on In-use Stability Testing of Human Medicinal Products</i> (17)</p> <p><i>Guideline on Stability Testing for Applications for Variations to a Marketing Authorization</i> (18)</p> <p><i>Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation And Nasal Products</i> (19)</p> <p><i>Reflection Paper on the Data Requirements for Intravenous Liposomal Products Developed with Reference to an Innovator Liposomal Product</i> (20)</p> |
| Organización Mundial de la Salud (OMS) | <p><i>Stability Testing of Active Pharmaceutical Ingredients and Finished Pharmaceutical Products</i> (21)</p> |

Tabla 2. Ejemplos de Capítulos de Farmacopeas sobre Estabilidad Física

| Farmacopea | Capítulo |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| USP-NF | <p><i>Análisis Térmico</i> (891) (22)</p> <p><i>Viscosidad—Métodos Capilares</i> (911) (23)</p> <p><i>Viscosidad—Métodos Rotatorios</i> (912) (24)</p> <p><i>Viscosidad—Métodos de Bola Rodante</i> (913) (25)</p> <p><i>Viscosidad—Métodos por Medida de Presión</i> (914) (26)</p> <p><i>Medición del Tamaño de Partícula por Difracción de Luz</i> (429) (27)</p> <p><i>Interacciones Agua-Sólido en Sistemas Farmacéuticos</i> (1241) (28)</p> <p><i>Friabilidad de las Tabletas</i> (1216) (29)</p> |
| Farmacopea Europea (Ph.Eur.) | <p>2.2.34 <i>Análisis Térmico</i> (30) 2.2.8 <i>Viscosidad</i> (31)</p> <p>2.9.31 <i>Análisis del Tamaño de Partícula por Difracción de Luz Láser</i> (32)</p> <p>2.9.39 <i>Interacciones Agua-Sólido: Determinación de Isotermas de Sorción-Desorción y de Actividad del Agua</i> (33)</p> <p>2.9.7 <i>Friabilidad de Tabletas sin Cubierta</i> (34) 5.9 <i>Polimorfismo</i> (35)</p> |

| | |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Farmacopea Japonesa (JP) | <p>2.52 Análisis Térmico (36)</p> <p>2.53 Determinación de la Viscosidad (37)</p> <p>3.04 Determinación del Tamaño de Partícula (38)</p> <p>3.05 Interacciones Agua-Sólido: Determinación de Isotermas de Sorción-Desorción y de Actividad del Agua (39)</p> |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

DEFINICIÓN DE ESTABILIDAD FÍSICA

Para los fines de este artículo de *Estímulo*, los autores consideran la siguiente definición práctica de estabilidad física:

«Estabilidad física es la capacidad de un material para permanecer inalterado físicamente a lo largo del tiempo bajo condiciones establecidas o razonablemente previstas para la fabricación, almacenamiento y uso».

Cabe destacar que, aunque esta definición simple resulte bastante útil, no distingue claramente entre un cambio puramente físico y un cambio puramente químico. Por ejemplo, si observamos cambio de color en una solución (una propiedad física), este puede deberse a un cambio en el estado de ionización del compuesto que contiene el cromóforo (un cambio físico) o a un cambio en la estructura química del compuesto que contiene el cromóforo (un cambio químico). Además, se puede utilizar espectrofotometría ultravioleta/visible (un método de análisis físico) para caracterizar ya sea el cambio en el estado de ionización o en la composición química. Por ello, si bien este artículo se centra en las inestabilidades que se producen por causas físicas, es inevitable que haya superposición (en términos de causa, observación y consecuencia) con inestabilidades que se produzcan por cambios químicos.

Si recurrimos a la física fundamental, la inestabilidad física es con frecuencia el resultado de fuerzas físicas de interacción. Las fuerzas físicas de interacción comúnmente aceptadas son las fuerzas de dispersión de London, las fuerzas de Debye y las fuerzas de Keesom (denominadas en conjunto fuerzas de van der Waals), los puentes de hidrógeno y las interacciones electrostáticas. Los puentes de hidrógeno se consideran diferentes a las fuerzas de Keesom porque un puente de hidrógeno tiene demasiado carácter electrostático para ser considerado una verdadera fuerza de Keesom. Una característica importante de todas las fuerzas mencionadas es que son reversibles. En otras palabras, un enlace o interacción físicos se pueden revertir fácilmente para volver a obtener las especies originales. Esto difiere de la formación de enlaces covalentes, en la cual los reactivos originales no se pueden volver a obtener fácilmente. De esta manera, las fuerzas físicas de interacción difieren fundamentalmente de la formación de un enlace químico (o covalente) tanto en el mecanismo como en el resultado.

La temperatura, presión (incluida la presión de vapor de agua) y gravedad pueden tener influencia en las fuerzas físicas mencionadas anteriormente. También pueden tener influencia en las interfases o en la fase en su totalidad donde las fuerzas físicas de interacción pueden estar actuando. La interacción entre temperatura, presión, gravedad y fuerzas físicas de interacción puede originar algunas observaciones aparentemente incongruentes. Por ejemplo, si uno ha tratado de resuspender una suspensión aglutinada no floculada es probable que le resulte difícil aceptar que las interacciones físicas sean reversibles. En dicho caso, la sedimentación obtenida por influencia de la gravedad ha creado áreas significativas de contacto real entre las superficies de las partículas. Dichas áreas de contacto real producen un mayor número de interacciones entre partículas. Cuando están presentes en gran número, las interacciones débiles pueden ser importantes. No obstante, a pesar de dicha fuerza, la aplicación de una cantidad suficiente de energía regenerará las partículas originales. Una excepción al ejemplo anterior sería cuando las partículas han sedimentado por periodos lo suficientemente largos y la precipitación o disolución del fármaco han consolidado aún más la torta. La disolución y la precipitación son procesos reversibles. Sin embargo, un resultado de estos procesos es que las partículas originales no se pueden regenerar porque ya no existen. Es interesante destacar que todos los procesos individuales que llevan a la formación de dicha torta son reversibles; sin embargo, en conjunto pueden producir un cambio irreversible en el sistema.

También pueden existir casos en los que el sistema es reversible, pero su envasado lo convierte en funcionalmente irreversible (véase más información en *Buenas Prácticas de Envasado* (1177) (40)). Un ejemplo de ello sería la separación de fases de ungüentos. Si un ungüento con fases separadas no ha sido envasado, se asume que puede regresarse a su estado original mediante mezclado de alta velocidad. Sin embargo, no es posible el mezclado cuando la separación ocurre después del envasado (asumiendo que el ungüento fue envasado en un tubo depresible). De este modo, el producto envasado puede haber sufrido un cambio físico irreversible.

En conclusión, cuando se considere la estabilidad física de materiales y productos farmacéuticos, debemos reflexionar detenidamente sobre el mecanismo de fondo involucrado y no solamente considerar la técnica de medición u observación.

TIPOS FRECUENTES DE INESTABILIDAD FÍSICA

Existen muchos tipos frecuentes de inestabilidad física que se pueden presentar para excipientes, fármacos, productos intermedios de medicamentos y medicamentos (ver [Tabla 3](#), [Tabla 4](#), [Tabla 5](#), [Tabla 6](#) y [Tabla 7](#)). Estas inestabilidades se pueden presentar durante el almacenamiento de las materias primas, durante la fabricación del producto farmacéutico o durante el almacenamiento, distribución y uso del producto farmacéutico. Mediante el establecimiento de controles adecuados, con frecuencia se puede disminuir o evitar estas inestabilidades potenciales. No obstante, sin dichas precauciones, la calidad del producto puede verse seriamente comprometida.

Las inestabilidades frecuentes o «modos de falla» se pueden clasificar como «críticos», «mayores» o «menores», dependiendo del impacto del defecto en la seguridad del paciente o eficacia del producto. Es sabido que los modos de falla críticos afectan la seguridad del paciente o la eficacia del producto, mientras que un modo de falla mayor *probablemente* afecte la seguridad o eficacia. Por otro lado, los modos de falla menores no afectan la seguridad del paciente ni la eficacia del producto. El problema es que la clasificación de un modo de falla es con frecuencia dependiente del producto. Por ejemplo, si la forma cristalina de un fármaco oral de clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS, por sus siglas en inglés) (es decir, fármaco con alta solubilidad y alta permeabilidad) cambia y la nueva forma cristalina sigue cumpliendo con los requisitos de solubilidad para esta clase del BCS, se puede considerar que este modo de falla es menor. Sin embargo, si la solubilidad de la nueva forma cristalina se reduce sustancialmente en comparación con la forma cristalina original, el modo de falla es probablemente mayor o crítico porque la inestabilidad física origina un cambio en la velocidad de disolución del producto farmacéutico.

Tabla 3. Ejemplos de Inestabilidad Física que Producen Cambios en el Aspecto

| Material | Modo de Falla | Causas Posibles |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Excipiente | Aglutinación o aglomeración | Distribución o ciclos de temperatura en almacén |
| Fármaco | Cambio de color tras su almacenamiento | Pérdida de cristalinidad, cambios en el polimorfismo, cambio en el estado de hidratación |
| Tableta | Cambio de color tras su almacenamiento | Formación espontánea de sales entre un fármaco y un excipiente |
| | Ruptura o desportillado/mellado (<i>chipping</i>) | Sorción o pérdida de agua por un excipiente |
| Solución | Formación de partículas | Formación de sales insolubles con el conservante |
| | Gelificación | Formación de cristal líquido |
| Polvo (preparado como aglomerado liofilizado) | Colapso de aglomerado liofilizado | Cristalización de excipiente o fármaco; temperatura de almacenamiento T_g' (temperatura de colapso) |
| | Aumento del tiempo de reconstitución | Cristalización de excipiente o fármaco; temperatura de almacenamiento T_g' (temperatura de colapso) |
| Emulsión | Cambio de color | «Ruptura» de la emulsión debido a ciclos de temperatura tras su almacenamiento |
| | Separación de fases | Coalescencia de gotitas |
| Gel | Cambio de color | Deshidratación del gel debido a condiciones de almacenamiento inapropiadas |
| | Sinéresis (extracción o expulsión de un líquido a partir de un gel) o condensación capilar | Debilidad de la estructura del gel |

Tabla 4. Ejemplos de Inestabilidad Física que Produce Cambios en la Disolución y Desintegración

| Material | Modo de Falla | Causas Posibles |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Excipiente | Incapacidad para aumentar el volumen/hincharse (para un superdesintegrante) | Sorción de agua del ambiente |
| Fármaco | Velocidad de disolución reducida | Aglomeración de partículas tras el almacenamiento debido a la alteración de la superficie inducida por molienda; cristalización de fármacos amorfos |
| Tableta/cápsula | Cambio en la velocidad de disolución | <ul style="list-style-type: none"> • Cambio en la forma cristalina • Cristalización del fármaco amorfo • Captación de agua • Migración de agua dentro de la forma farmacéutica • Desproporción de la sal del fármaco • Intercambio de contraiones de la sal del fármaco • Entrecruzamiento de la cápsula de gelatina |
| | Cambio en el tiempo de desintegración | <ul style="list-style-type: none"> • Captación de agua • Migración de agua dentro de la forma farmacéutica • Entrecruzamiento de la cápsula de gelatina |

| | | |
|------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Suspensión | Cambio en la velocidad de disolución (de las partículas suspendidas) | Aumento del tamaño de partícula, aglomeración |
|------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|

Tabla 5. Ejemplos de Inestabilidad Física que Produce Cambios en la Dureza de la Tableta

| Material | Modo de Falla | Causas Posibles |
|------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Excipiente | Pérdida de tableteabilidad | Sorción de agua del ambiente, cambios en el polimorfismo |
| Fármaco | Pérdida de tableteabilidad | Agglomeración de partículas tras el almacenamiento debido al desordenamiento de la superficie inducida por molienda |
| Tableta | Cambio en la dureza | <ul style="list-style-type: none"> • Cambio en la forma cristalina • Sorción o desorción de agua • Migración de agua dentro de la forma farmacéutica • Rearreglo de material sólido en la tableta |
| | Cambio en el tiempo de desintegración | <ul style="list-style-type: none"> • Captación de agua • Migración de agua en la forma farmacéutica |

Tabla 6. Ejemplos de Inestabilidad Física que Produce Cambios en las Propiedades Reológicas de Productos Semisólidos

| Material | Modo de Falla | Causas Posibles |
|------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Excipiente | Cambio en la viscosidad | Reducción del peso molecular debido al uso excesivo de mezclado de alta velocidad |
| Emulsión | Cambio en la viscosidad | Aumento del crecimiento del tamaño de gotitas oleosas tras ciclos de temperatura |
| Gel | Cambio en la fuerza de cedencia (<i>yield stress</i>) | Separación de fases («sinéresis») causada por ciclos de temperatura u otras condiciones de almacenamiento inadecuadas |

Tabla 7. Ejemplos de Inestabilidad Física que Produce Cambios en el Desempeño de Inhaladores de Polvo Seco

| Material | Modo de Falla | Causa Posible |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Excipiente o Fármaco | Fallas en la distribución del tamaño aerodinámico de partículas (APSD, por sus siglas en inglés) y uniformidad de dosis liberada (DDU, por sus siglas en inglés) | Cambio en el desordenamiento de la superficie (amorfismo) del transportador y/o partículas del fármaco causado por recristalización de las regiones amorfas, que modifica la energía de la superficie y la fuerza de adhesión entre fármaco y transportador |
| | | Cambio en las interacciones entre partículas debido a humedad y temperatura (p. ej., fuerzas de capilaridad que impulsan la formación de puentes sólidos) |

FACTORES DE RIESGO FRECUENTES

Sobre la base de las observaciones de inestabilidades físicas frecuentes (véase la sección anterior), se pueden identificar muchos factores de riesgo frecuentes. A continuación se presentan algunos ejemplos.

Para excipientes y fármacos:

- Los materiales con punto de fusión bajo pueden tener mayor tendencia a sufrir cambios de fases durante la fabricación, distribución, almacenamiento o uso.
- Los ácidos y bases tendrán tendencia a formar sales cuando se mezclen.
- Los materiales higroscópicos tenderán a absorber agua del entorno y esto puede acelerar la aparición de cambios físicos mediados por la humedad (tales como ablandamiento de tabletas o cristalización de componentes amorfos).
- Los materiales con tendencia a formar puentes de hidrógeno pueden ser propensos a formar hidratos o cocrystalos cuando se mezclan con materiales polares.
- Los materiales anfífilos pueden formar fases cristalinas líquidas y gelificarse.

Para procesos de fabricación de fármacos y medicamentos:

- Los procesos de alta velocidad (tales como molienda u homogeneización) pueden inducir cambios físicos en materiales farmacéuticos comunes.
- Los procesos que involucran calentamiento o enfriamiento pueden desencadenar cambios de fases indeseados.

- Los procesos que utilizan solventes (incluida el agua) también pueden constituir factores de riesgo para inestabilidades físicas debido a la posibilidad de disolución y precipitación.
- Los cambios en el pH o fuerza iónica pueden inducir agregación de proteínas y péptidos.

Para el almacenamiento de materias primas, productos intermedios y medicamentos:

- Las condiciones de temperatura y humedad mal controladas o fluctuantes pueden desencadenar inestabilidades físicas para muchos materiales.
- Los envases primarios que no proporcionan protección adecuada ante las condiciones ambientales (como humedad) pueden constituir un factor de riesgo de inestabilidad física.
- Todo cambio físico durante las condiciones de uso puede constituir un factor de riesgo.

Se deben considerar atentamente todos estos factores de riesgo de materiales y procesos durante el diseño de la formulación (incluida la elección de excipientes), la selección del proceso de fabricación y el sistema de envasado. Estos factores de riesgo pueden no ser importantes para todos los tipos de formas farmacéuticas (por ejemplo, soluciones simples), pero esto debe determinarse para cada situación de forma individual. También se deben considerar diversos factores de riesgo cuando se decida sobre la mejor estrategia de control y cuando se determine si se necesitan o no pruebas analíticas detalladas durante el desarrollo del producto.

DESAFÍOS EN LAS PRUEBAS ANALÍTICAS

Históricamente, la detección y cuantificación de cambios físicos en un fármaco, excipiente, producto intermedio de medicamento o forma farmacéutica final han creado desafíos analíticos importantes. Hace solo unos años que se encuentra disponible la instrumentación con selectividad y sensibilidad necesarias para poder analizar un número significativo de muestras (necesarias para análisis de tendencia significativos) de manera rápida y reproducible.

Usualmente, las propiedades físicas de mayor interés serán aquellas relacionadas directamente con el desempeño del producto o atributos de calidad críticos. Estas propiedades pueden depender directa o indirectamente de la estabilidad física de componentes individuales o del producto en su totalidad. Dichas propiedades pueden ser controladas al momento de la liberación del producto o pueden ser analizadas mediante estudios de estabilidad a largo plazo.

Entre los problemas frecuentes relacionados con pruebas analíticas se incluyen:

- Los métodos de análisis de la estabilidad física pueden necesitar instrumentación y conocimiento especializados. Como ejemplos tenemos: microscopía óptica, microscopía electrónica de barrido con espectroscopía de dispersión de energía (SEM/EDS), sorción de humedad, difracción láser (Mie o Fraunhofer), análisis térmico, espectroscopía en el infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR), espectroscopía Raman, espectroscopía en el infrarrojo cercano (NIR), reología, porosimetría de mercurio, difracción de rayos X y resonancia magnética nuclear (RMN) para muestras en estado sólido. Algunos de estos métodos son más complejos que otras técnicas ortogonales y, por ello, son adecuados para la fase de desarrollo y no para el control de rutina de productos comerciales. Por ejemplo, se puede usar RMN para muestras en estado sólido como herramienta de desarrollo, pero la espectroscopía Raman puede ser suficiente para controlar la forma física de un producto comercial. De modo similar, puede ser necesario un reómetro para caracterizar completamente un líquido, ungüento o crema, pero puede ser suficiente un viscosímetro para demostrar la uniformidad de un producto farmacéutico comercial adecuadamente caracterizado.
- Los métodos de pruebas físicas con frecuencia necesitan una preparación de muestra especializada que no altere sus propiedades físicas. Esta puede ser lenta y requerir mucho trabajo. De manera ideal, se deben analizar formas farmacéuticas enteras sin necesidad de pulverización, submuestreo, dilución u otras modificaciones.
- Los límites de detección para cambios físicos con frecuencia pueden ser mayores que para los métodos de pruebas químicas. Por ejemplo, detectar un cambio polimórfico físico menor al 5% (por volumen o masa/peso) es bastante difícil en la mayoría de los casos y, con frecuencia, requiere control estricto de la preparación de muestra, así como de la metodología de prueba. De forma similar, los cambios de viscosidad (p. ej., en semisólidos) son con frecuencia de naturaleza logarítmica y, en este caso, una variabilidad del 5%-10% sería bastante normal.
- Entre las propiedades más importantes que se deben conocer para las formas farmacéuticas sólidas se encuentra el comportamiento de sorción de humedad de los componentes individuales. El agua es uno de los factores más influyentes que afecta la estabilidad física de sólidos. Conocer el contenido de humedad y cómo puede cambiar durante el proceso de análisis resulta crítico.
- Los materiales de un solo componente representan un caso limitante de un «producto». Estos incluyen, en general, fármacos, excipientes, impurezas de fase específicas y, posiblemente, componentes del envase (p. ej., un desecante). Los productos formulados presentan desafíos adicionales, no solo por los efectos de la matriz, sino también por la preparación de muestra apropiada.
- Cuando sea posible, es conveniente que se hagan mediciones cuantitativas. En primer lugar, esto depende de las características inherentes de la técnica—algunas son inherentemente cualitativas o no específicas.

- Otro desafío puede ser la disponibilidad de materiales de referencia estables y adecuados y la capacidad para presentarlos en un contexto que sea equivalente al analito. Agregar cantidades conocidas de un fármaco en una formulación de placebo es un enfoque frecuente, pero solo se pueden obtener resultados exactos con un mezclado adecuado, en especial para concentraciones bajas y/o cargas de fármacos bajas.
- Para mejor cuantificación, un analito debe ser estable durante la preparación de la muestra y análisis. De manera ideal, cada analito se prepararía en una matriz procesada de manera idéntica; sin embargo, esto raramente resulta posible. La mejor práctica es mantener las matrices tan similares como sea posible.
- Debido a la falta de especificidad o a una relación concentración-respuesta no lineal, puede ser necesario construir modelos empíricos utilizando estándares de referencia para estimar cuánto cambio físico ha ocurrido. Dichos modelos pueden no transferirse bien entre instrumentos, o pueden variar a lo largo del tiempo debido a cambios en la sensibilidad del instrumento con el paso del tiempo.
- Los enfoques de estabilidad química estándar pueden no funcionar cuando se aplican a estudios de estabilidad física. Aplicar la extrapolación de Arrhenius puede inducir a error, pues pueden presentarse cambios físicos de manera abrupta con un cambio de temperatura. Adicionalmente, las temperaturas elevadas (p. ej., 40°) pueden encontrarse por encima de un punto de transición entre fases (p. ej., el punto de fusión de un semisólido) y, como tal, las condiciones «aceleradas» utilizadas en pruebas de estabilidad química pueden resultar poco significativas.

Como se mencionó anteriormente, con frecuencia será necesario mejorar la sensibilidad de los métodos indicadores de estabilidad física. Existen muchas razones para esto. Al controlar los efectos de la matriz en el producto, se deben considerar dos factores: dilución e interferencia. Para un solo componente en un producto farmacéutico (como el fármaco), los límites de detección y cuantificación se pueden ver afectados simplemente por la concentración baja del componente en la matriz del producto. Por ejemplo, para un producto con carga de fármaco del 10%, un límite de detección del 5% para una impureza de fase en un fármaco puede resultar en un límite de detección efectivo de solo 50%. También se pueden obtener respuestas con otros componentes del producto además del analito. Si tales respuestas se superponen con las del analito, la sensibilidad del método disminuiría o el método podría volverse inadecuado. De manera especial para estudios en fase temprana, una sensibilidad mejorada puede permitir que se obtengan predicciones más exactas de la vida útil prevista utilizando plazos más cortos.

Entre los enfoques más frecuentes para aumentar la sensibilidad y controlar los efectos de la matriz se incluyen: 1) utilizar tiempos de recolección de datos más largos para proporcionar mejores relaciones señal-ruido, 2) cambiar o limitar el intervalo espectral o de barrido para evitar interferencias, y 3) ajustar la concentración o separación del analito.

CREACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE CONTROL APROPIADA

Se recomienda un enfoque científico basado en riesgos para garantizar la calidad del producto durante todo el desarrollo y comercialización. Se pueden aplicar estrategias tales como Calidad por Diseño (QbD, por sus siglas en inglés) para conocer y garantizar la compatibilidad de todos los materiales y procesos durante todo el proceso de fabricación de un producto terminado.

La QbD se centra en:

- Identificar todas las posibles influencias que puedan afectar el desempeño de un proceso.
- Utilizar herramientas de evaluación de riesgos y conocimiento científico para identificar atributos o parámetros de riesgo potencialmente alto.
- Utilizar niveles de riesgo para determinar si la influencia debe considerarse crítica.
- Desarrollar una estrategia de control que se centre en definir intervalos aceptables para los atributos/parámetros críticos.

Es posible que el aspecto más importante de desarrollar una estrategia de control de la estabilidad física sea comprender los mecanismos de fondo de la inestabilidad física. Usualmente, esto requiere que se conozcan las propiedades y variabilidad de los componentes individuales, así como el producto en su totalidad. Algunos atributos de calidad críticos pueden estar relacionados indirectamente con los cambios físicos causales. Por ejemplo, el comportamiento de disolución de una forma farmacéutica oral puede verse afectado por múltiples cambios físicos de fondo, tales como cambios en la fuerza de ruptura de la tableta e interacciones entre el fármaco y excipientes.

Se debe considerar la inestabilidad física potencial de un producto durante todo su proceso de desarrollo. De manera ideal, se debe abordar tan pronto como se seleccione la forma del fármaco. Si la solubilidad, pureza, cristalinidad y propiedades mecánicas no limitan la fabricación y biodisponibilidad de un fármaco, se debe seleccionar la forma sólida que muestre mejor estabilidad física. Por ejemplo, se elige normalmente el polimorfismo de un fármaco que sea termodinámicamente estable en condiciones ambientales para minimizar la probabilidad de que pueda ocurrir un cambio de forma física durante el almacenamiento y uso habituales.

Según la guía ICH Q8 (R2), se recomiendan estudios de compatibilidad fármaco-excipientes para facilitar la detección temprana y el conocimiento de incompatibilidades físicas y químicas (8). Los estudios de compatibilidad pueden mejorar el conocimiento de interacciones fármaco-excipientes y pueden ayudar en el análisis de la causa de origen si se presentan problemas de estabilidad.

En algunos casos, la higroscopicidad del excipiente puede facilitar que se presenten cambios de fase, tales como dismutación de una sal, hidratación de un fármaco anhidro o cristalización de un material amorfo. Por ello, de ser posible, se debe evitar utilizar excipientes higroscópicos. Si deben usarse excipientes higroscópicos para determinadas funcionalidades, se deben implementar estrategias adecuadas para controlar la exposición a la humedad alta.

Algunos excipientes pueden reaccionar con fármacos para formar una nueva fase sólida, tal como una sal o cocrystal. El intercambio iónico entre algunos fármacos y excipientes puede originar cambios en la velocidad de disolución de tabletas. Un fármaco también puede formar un complejo menos soluble con un excipiente.

Los cambios mayores en las propiedades físicas con frecuencia están mediados por la exposición a temperatura o humedad alta. Con el fin de evitar que se produzca inestabilidad física accidental de un producto farmacéutico, es importante conocer la sensibilidad a la temperatura y humedad de los componentes del producto. Por ejemplo, un fármaco anhidro o un excipiente pueden sufrir hidratación cuando se exponen a humedad relativa (HR) alta. En tal caso, se deben evitar condiciones de HR alta durante la distribución, almacenamiento y uso.

Cuando se reconoce que existen problemas, pero no se dispone fácilmente de una solución simple, se debe hacer uso del diseño de la formulación, parámetros críticos de fabricación y controles en proceso, selección del envase y condiciones de almacenamiento controladas para minimizar la inestabilidad física y ayudar a garantizar una vida útil adecuada del producto farmacéutico. La selección del empaque protector debe ser coherente con el objetivo de estabilización del producto farmacéutico. Cuando los cambios de fase inducidos por la humedad en un producto farmacéutico generen problemas, se pueden utilizar envases resistentes a la humedad para mantener la estabilidad física del producto farmacéutico después de haber sido dispensado a pacientes. Un ejemplo de esto es el envase en blíster de tabletas individuales. Otro ejemplo es incluir en un frasco desecantes absorbentes de humedad. Algunas veces, las tabletas no tienen consistencia suficiente para tolerar estrés durante su manipulación. En tales casos, el envase debería proporcionar protección contra estrés excesivo durante el almacenamiento y manipulación. Si se confirma la sensibilidad del producto farmacéutico a la temperatura, se deben evitar situaciones en las que haya temperaturas altas durante el transporte y uso del producto por parte de pacientes. En casos extremos puede ser necesario el almacenamiento refrigerado.

Para productos que realmente tienen potenciales problemas de inestabilidad física puede necesitarse un plan de análisis modificado. Por ejemplo, puede ser necesario para demostrar que los cambios físicos no afectan el biodesempeño del producto mediante pruebas de disolución *in vitro* adicionales. De manera alternativa, puede ser necesario desarrollar una prueba de límite para determinar el grado de cambio físico que se presenta durante el periodo de vida útil del producto o durante el uso habitual por pacientes. También pueden necesitarse pruebas adicionales cuando un producto ha llegado a su destino previsto, o incluso antes de que sea dispensado a pacientes.

Finalmente, cuando se implemente un método de prueba para evaluar el grado de cambio físico en una materia prima o forma farmacéutica, es entonces necesario preguntar qué tanto cambio es aceptable. No existe una respuesta universal a esta pregunta, y cada caso debe considerarse en función de sus propias características. Un cambio de color que solo se presenta cuando se abre el envase primario y que no afecta el desempeño del producto o seguridad del paciente puede tener límites de aceptabilidad bastante amplios, mientras que un cambio de fase de fármaco que disminuye la velocidad de disolución de una forma farmacéutica sólida puede requerir que se establezcan límites bastante estrictos durante toda la vida útil del producto. Con el fin de garantizar que se establezca una estrategia de control apropiada, pueden ser necesarias pruebas exhaustivas durante el desarrollo del producto. Dichas pruebas pueden así disminuir la necesidad de métodos validados para aquellos productos cuando se fabriquen comercialmente, ya sea mostrando que bajo condiciones estándar no ocurren condiciones físicas adversas o que tales eventos pueden mitigarse mediante el uso de envases adecuados. En general, es menos frecuente encontrar métodos físicos validados que métodos químicos validados. El desarrollo de un método analítico validado para muestras en estado sólido puede necesitarse en algunos casos, pero en dichos casos, como se indicó anteriormente, determinadas herramientas de investigación (más complejas) pueden no ser aplicables y se pueden utilizar herramientas más simples para el control de la calidad cuando se vean respaldadas por investigaciones anteriores durante la fase de desarrollo del producto.

RESUMEN

La inestabilidad física de materiales farmacéuticos, incluidos ingredientes activos, excipientes, productos intermedios y productos farmacéuticos terminados es un fenómeno muy reconocido que se ha documentado en la literatura científica. Agencias reglamentarias de todo el mundo han proporcionado guías que destacan la importancia de la estabilidad física en el desarrollo farmacéutico y su función en la estabilidad de productos farmacéuticos durante toda su vida útil. La inestabilidad física puede afectar la calidad, seguridad y eficacia (biodesempeño) del producto farmacéutico y su ciclo de vida posterior. Independientemente del nivel de cambio en la calidad o desempeño del producto, se recomienda una investigación sistemática y selección de formas adecuadas de fármaco e ingredientes de formulación en la fase temprana del proceso de desarrollo de medicamentos con el fin de obtener conocimiento del mecanismo del proceso que participa en la inestabilidad. Resulta particularmente fundamental para la mejora de este conocimiento que se seleccione de manera sensata una técnica analítica sensible y se optimice el proceso de adquisición de datos. El entendimiento integral que se obtenga mediante el enfoque de calidad por diseño ayudará a que se identifiquen riesgos y vulnerabilidades asociados a la fabricación, almacenamiento y uso del medicamento que, en última instancia, facilitará la implementación de una estrategia de control. Este conocimiento también contribuirá a que se tomen decisiones bien

informadas sobre la selección de condiciones de almacenamiento y materiales de envase apropiados, así como sobre la necesidad de métodos de prueba validados. En muchos casos, estudios de desarrollo detallados pueden respaldar la eliminación de pruebas de rutina o el uso de técnicas más simples para el control de la calidad con el fin de garantizar la calidad del producto comercial.

Por medio del presente artículo, los autores invitan a las partes interesadas a proporcionar sus opiniones y comentarios sobre la propuesta para elaborar un capítulo de información general sobre estabilidad física. Particularmente, se solicitan opiniones sobre los conceptos e información presentados en este artículo, así como sobre temas adicionales que deban tratarse como parte de este capítulo general.

REFERENCIAS

1. Lee AY, Erdemir D, Myerson AS. Crystal polymorphism in chemical process development. *Annu Rev Chem Biomol Eng.* 2011;2:259–280.
2. Morris KR, Griesser UJ, Eckhardt CJ, Stowell JG. Theoretical approach to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;48(1):91–114.
3. Newman A, ed. *Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersions.* Hoboken, NJ: Wiley; 2015.
4. Stephenson GA, Aburub A, Woods TA. Physical stability of salts of weak bases in the solid-state. *J Pharm Sci.* 2011;100(5):1607–1617.
5. International Council for Harmonisation. ICH harmonised tripartite guideline—stability testing of new drug substances and products Q1A(R2). Geneva, Switzerland: ICH; Feb 2003.
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf.
6. International Council for Harmonisation. ICH Harmonised tripartite guideline—Stability testing: photostability testing of new drug substances and products Q1B. Geneva, Switzerland: ICH; Nov 1996.
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf
7. International Council for Harmonisation. ICH Harmonised tripartite guideline—Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A. Geneva, Switzerland: ICH; Oct 1999.
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf
8. International Council for Harmonisation. ICH Harmonised tripartite guideline—Pharmaceutical development Q8(R2). Geneva, Switzerland: ICH; Aug 2009.
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf
9. International Council for Harmonisation. ICH Harmonised tripartite guideline—Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) Q11. Geneva, Switzerland: ICH; May 2012.
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf
10. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Drug stability guidelines. Rockville, MD: Food and Drug Administration; Dec 2008.
<https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM051556.pdf>
11. Food and Drug Administration. Draft guidance for industry. Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) products—quality considerations. Rockville, MD: Food and Drug Administration; April 2018.
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070573.pdf>
12. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products—chemistry, manufacturing, and controls documentation. Rockville, MD: Food and Drug Administration; July 2002.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/ucm070575.pdf>. Consultado el 18 de junio de 2018.
13. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Liposome drug products—chemistry, manufacturing, and controls; human pharmacokinetics and bioavailability; and labeling documentation. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; April 2018. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070570.pdf>. Consultado el 18 de junio de 2018.
14. Food and Drug Administration. Guidance for industry. ANDAs: Stability testing of drug substances and products. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; June 2013.
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm320590.pdf>. Consultado el 18 de junio de 2018.
15. Food and Drug Administration. Guidance for industry. ANDAs: Stability testing of drug substances and products— questions and answers. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; May 2014.
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm366082.pdf>. Consultado el 18 de junio de 2018.
16. Food and Drug Administration. Guidance for industry. ANDAs: Pharmaceutical solid polymorphism—chemistry, manufacturing, and controls information. Rockville, MD: Food and Drug Administration; July 2007.
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm072866.pdf>. Consultado el 18 de junio de 2018.

17. European Medicines Agency. Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products. London, England: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; March 2001.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003475.pdf. Consultado el 18 de junio de 2018.
18. European Medicines Agency. Guideline on stability testing for applications for variations to a marketing authorisation. London, England: European Medicines Agency; March 2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500164972.pdf. Consultado el 18 de junio de 2018.
19. European Medicines Agency. Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products. London, England: European Medicines Agency; Jun 2006.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf. Consultado el 18 de junio de 2018.
20. European Medicines Agency. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. London, England: European Medicines Agency; Feb 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140351.pdf. Consultado el 18 de junio de 2018.
21. World Health Organization. Working document QAS/17.694. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Jan 2017.
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/stblty-testing-APIsandFPSS-QAS17694_12012017.pdf. Consultado el 18 de junio de 2018.
22. US Pharmacopeial Convention. *Thermal Analysis* (891). En: *USP 41-NF 36*. Rockville, MD: USP; 2018:6669–6673.
23. US Pharmacopeial Convention. *Viscosity—Capillary Methods* (911). En: *USP 41-NF 36*. Rockville, MD: USP; 2018:6677–6679.
24. US Pharmacopeial Convention. *Viscosity—Rotational Methods* (912). En: *USP 41-NF 36*. Rockville, MD: USP; 2018:6679–6684.
25. US Pharmacopeial Convention. *Viscosity—Rolling Ball Method* (913). En: *USP 41-NF 36*. Rockville, MD: USP; 2018:6684–6686.
26. US Pharmacopeial Convention. *Viscosity—Pressure Driven Methods* (914). En: *USP 41-NF 36*. Rockville, MD: USP; 2018:6686–6687.
27. US Pharmacopeial Convention. *Light Diffraction Measurement of Particle Size* (429). En: *USP 41-NF 36*. Rockville, MD: USP; 2018:6206–6211.
28. US Pharmacopeial Convention. *Water—Solid Interaction in Pharmaceutical Systems*(1241). En: *USP 41-NF 36*. Rockville, MD: USP; 2018:7856–7860.
29. US Pharmacopeial Convention. *Tablet Friability* (1216). En: *USP 41-NF 36*. Rockville, MD: USP; 2018:7634–7635.
30. Council of Europe. Thermal analysis 2.2.34. En: *European Pharmacopoeia* 9.5. Strasbourg, France: Council of Europe 2018:57–59.
31. Council of Europe. 2.2.8 Viscosity. En: *European Pharmacopoeia* 9.5. Strasbourg, France: Council of Europe 2018:5099.
32. Council of Europe. 2.9.31 Particle size analysis by laser light diffraction. En: *European Pharmacopoeia* 9.5. Strasbourg, France: Council of Europe 2018:349–352.
33. Council of Europe. 2.9.39 Water-solid interactions—determination of sorption desorption isotherms and of water activity. En: *European Pharmacopoeia* 9.5. Strasbourg, France: Council of Europe 2018:369–372.
34. Council of Europe. 2.9.7 Friability of uncoated tablets. En: *European Pharmacopoeia* 9.5. Strasbourg, France: Council of Europe 2018:312–313.
35. Council of Europe. 5.9 Polymorphism. En: *European Pharmacopoeia* 9.5. Strasbourg, France: Council of Europe 2018:719.
36. The Ministry of Health, Labour and Welfare. 2.52 Thermal analysis. En: *Japanese Pharmacopoeia* XVII. Tokyo, Japan: The Ministry of Health, Labour and Welfare 2016:69–71. http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000Iyakushokuhinkyoku/JP17_REV_1.pdf. Consultado el 21 de junio de 2018.
37. The Ministry of Health, Labour and Welfare. 2.53 Viscosity determination. En: *Japanese Pharmacopoeia* XVII. Tokyo, Japan: The Ministry of Health, Labour and Welfare 2016:71–74. http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17_REV_1.pdf. Consultado el 21 de junio de 2018.
38. The Ministry of Health, Labour and Welfare. 3.04 Particle size determination. En: *Japanese Pharmacopoeia* XVII. Tokyo, Japan: The Ministry of Health, Labour and Welfare 2016:104–108. http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17_REV_1.pdf. Consultado el 21 de junio de 2018.
39. The Ministry of Health, Labour and Welfare. 3.05 Water-solid interactions: determination of sorption-desorption isotherms and of water activity. En: *Japanese Pharmacopoeia* XVII. Tokyo, Japan: The Ministry of Health, Labour and Welfare 2016:108–110. http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000Iyakushokuhinkyoku/JP17_REV_1.pdf. Consultado el 21 de junio de 2018.
40. US Pharmacopeial Convention. *Good Packaging Practices* (1177). En: *USP 41-NF 36*. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention 2018:7492–7495.

^a US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Silver Spring, MD

^b US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD

^c USP Physical Stability Joint Subcommittee

^d Enviar toda correspondencia a: Antonio Hernández-Cardoso, Senior Scientific Liaison, US Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD, 20852-1790; tel +1.301.816.8308; correo electrónico:ahc@usp.org

^e Aviso: Los autores declaran que no existen conflictos de interés aparentes o verdaderos relacionados al tema que se trata en este artículo de Estímulo. Las opiniones que se presentan en este artículo no representan necesariamente aquellas de las organizaciones para las que trabajan los autores. No se pretende ni se debe inferir la aprobación oficial por parte de estas organizaciones.