

## CINCO AÑOS DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD EN CURSO DE LAS TABLETAS DE POLICOSANOL (5, 10 Y 20 MG) EN BLÍSTERES

### FIVE-YEAR ONGOING STABILITY STUDY OF POLICOSANOL TABLETS (5, 10 AND 20 MG) IN BLISTERS

TRABAJO PRESENTADO EN EL EVENTO CNIC PRONAT 2022



**Víctor L. González Canavaciolo**<sup>a,\*</sup> (0000-0001-5294-8758)  
**Roxana Vicente Murillo**<sup>a</sup> (0000-0002-5311-1877)  
**Roxana C. Sierra Pérez**<sup>a</sup> (0000-0002-1156-646X)

<sup>a</sup> Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC).

\* victor.gonzalez@cnic.edu.cu

Recibido: 12 de diciembre de 2022;

Aceptado: 14 de diciembre de 2022;

#### RESUMEN

De acuerdo con las pautas internacionales actuales de Buenas Prácticas de Manufactura, se requieren pruebas de estabilidad continuas durante la vida útil de todos los productos medicinales con licencia, como parte de la Revisión Anual de la Calidad del Producto. Teniendo esto en cuenta, muestras de un lote al año de las tres formulaciones de Policosanol (PPG 5, 10 y 20 mg), almacenadas en condiciones de Zona Climática IV, fueron monitoreadas continuamente desde 2017, con vistas a demostrar la estabilidad y calidad durante sus 5 años de vida útil. Los resultados mostraron que estas tres formulaciones, en blísteres termosellados de policloruro de vinilo/aluminio cumplieron con los parámetros de calidad especificados durante todo el estudio. Hasta el momento, todos los lotes ensayados mantuvieron sus contenidos de alcoholes grasos, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración, color y contenido microbiano sin cambios significativos respecto a los resultados iniciales en todas las muestras. No se determinaron evidencias de formación de productos de degradación, por Cromatografía de Gases, lo que es consistente con que no disminuyera el contenido de alcoholes grasos en todo el estudio. Los primeros lotes incluidos, producidos en 2017 y almacenados durante 5 años, no mostraron evidencia de degradación y cumplieron con todos los límites de especificación definidos en sus documentos de registro. Esto es consistente con la vida útil aprobada y etiquetada para estas formulaciones, la cual había sido previamente determinada por estudios de Investigación y Desarrollo, antes de su aprobación de comercialización.

**Palabras claves:** Policosanol, estabilidad en curso, Cromatografía de Gases, vida útil.

#### ABSTRACT

According to current international Good Manufacturing Practice guidelines, ongoing stability testing is required for the market-life of all medicinal licensed products, as part of the Annual Product Quality Review. Taking that into account, samples from one batch a year of the three Policosanol formulations (PPG 5, 10 and 20 mg), stored in Climatic Zone IV conditions, were continuously monitored since 2017, in order to demonstrate stability and quality over their 5-years shelf life. Results showed that these three formulations, packed in polyvinylchloride /aluminium thermo-sealed blisters, fulfilled the specified quality parameters during all the study. Until now, all the assayed batches maintained their values of fatty alcohol content, uniformity of content, disintegration time, color, and microbial content without significant changes with respect to the initial values in all samplings. No evidence of degradation product formation was determined by Gas Chromatography, which is consistent with the fact that no decrease in the fatty alcohol content was observed throughout the study. First included batches, produced in 2017 and stored for five years, showed no evidence of degradation and fulfilled all the specification limits defined in their registration documents. That is consistent with the approved labelled shelf life of these formulations, which had been previously determined by Research and Development studies, before their marketing approval.

**Keywords:** Policosanol, ongoing stability, Gas Chromatography, shelf life.

## INTRODUCCION

La seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos están influenciados por sus propiedades intrínsecas y por su estabilidad, la que depende de factores ambientales y de los relacionados con el producto, como las propiedades físico-químicas del ingrediente activo y de los excipientes, forma farmacéutica, formulación, procesos de fabricación y envase. Un ensayo de estabilidad determina los parámetros de calidad del producto en condiciones de almacenamiento específicas, durante un tiempo que avale su fecha de vencimiento (Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos [CECMED] 2000; International Conference of Harmonization [ICH], 1998).

Ensayos de estabilidad a largo plazo del Policosanol en sus formas terminadas (PPG 5, 10 y 20 mg) han demostrado que el tiempo de vida útil de estos productos es 60 meses, según consta en sus Registros Sanitarios (CECMED, 2017a; CECMED, 2017b; CECMED, 2017c). Dichos ensayos fueron realizados durante la Investigación-Desarrollo (I+D) de esas tres formulaciones, según Regulación aprobada (CECMED, 2000), la cual no exige que la estabilidad, una vez registrado el producto, vuelva a ser monitoreada en un programa continuo. Sin embargo, de acuerdo con las Directrices de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP, por sus siglas en inglés) de la Unión Europea, que entraron en vigor en 2006 (EU, s.f.), se comenzaron a exigir, como parte de la Revisión Anual de Calidad de todo medicamento registrado, un control de su estabilidad en curso (“ongoing”), con vistas a demostrar que este mantiene su calidad de forma estable durante toda su vida comercial. En consonancia con lo anterior, el CECMED aprobó en 2012 una resolución que exige la realización de estudios “ongoing” para los productos registrados (CECMED, 2012).

La inclusión de estudios de estabilidad en la Revisión Anual de Calidad del producto, ha conllevado a que áreas de control de calidad, que formaban parte de I+D, ahora se incluyan en las inspecciones oficiales de GMP. Este es el caso, por ejemplo, de la cualificación de los equipos y laboratorios implicados en los ensayos de estabilidad. Además, se exige la implementación de procedimientos para tratar los resultados fuera de especificación, no solo para liberar los lotes sino también durante las pruebas de estabilidad, y para evaluar los resultados fuera de tendencia. Consecuentemente, los ensayos se deben de realizar de acuerdo con los requisitos de GMP, teniendo en cuenta que la estabilidad en curso difiere de otras pruebas de estabilidad (Tabla 1) (ICH, 1999; ICH, 2002).

**Tabla 1.** Resumen de los diferentes tipos de pruebas de estabilidad

	Tipo de estudio		
	I+D	Seguimiento	En curso (“ongoing”)
<b>Fecha</b>	Antes del proceso de registro	Después de enviar el expediente	Después de registrar
<b>Objetivo</b>	Determinar tiempo de vida útil, condiciones de almacenaje y especificaciones.	Verificar datos en proceso de registro.	Comprobar que aún son válidos las condiciones y datos registrados.
<b>Extensión</b>	Dos o tres lotes pilotos o industriales, en dependencia de la estabilidad del producto.	Tres lotes industriales.	Un lote <ul style="list-style-type: none"> <li>• Por año</li> <li>• Por producto</li> <li>• Por dosis</li> <li>• Por envase</li> </ul>

Los ensayos de estabilidad en curso deben aplicarse a todos los medicamentos, en cada dosificación y tipo de envase primario, incluyendo como mínimo un lote al año en condiciones a largo plazo, de forma continua durante todo el periodo de vida útil etiquetado. Durante dicho periodo, se demostrará si, “en condiciones reales”, el producto conserva la calidad definida en su documento de registro.

Los ensayos de estabilidad realizados para el registro solo proporcionan una “instantánea”. Los posibles efectos adversos, por cambios en la fabricación y la cadena de suministro, deben identificarse y evaluarse mediante la estabilidad en curso, cuyos protocolos pueden reducir la frecuencia de las pruebas y no evaluar parámetros que no sean críticos (Tabla 2). En este sentido, los factores críticos son dosis y contenido de impurezas, y los menos críticos los organolépticos, físicos, desintegración y uniformidad. No obstante, al final de la vida útil, todos los parámetros de prueba deben verificarse nuevamente, para demostrar la estabilidad durante todo ese periodo (ICH, 2002).

**Tabla 2.** Protocolo con frecuencia reducida de pruebas para un estudio en curso

Prueba	Tiempo (meses)									
	0	3	6	9	12	18	24	36	48	60
Organolépticas	T	(T)	(T)	(T)	(T)	(T)	(T)	(T)	(T)	T
Uniformidad	T	O	O	O	O	O	O	O	O	T
Dureza	T	O	O	O	(T)	O	(T)	(T)	(T)	T
Desintegración o Disolución	T	O	O	O	T	O	T	T	T	T
Identidad	T	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Dosis	T	O	O	O	T	O	T	T	T	T
Pureza	T	O	O	O	T	O	T	T	T	T
Microbiología	T	O	O	O	T	O	O	O	O	T

T = Prueba, (T) = Prueba opcional, O = prueba omitida

Por otra parte, si el producto se fabrica en diferentes dosis con matrices similares y en diferentes tamaños de envase, se pueden aplicar las recomendaciones de “bracketing” (ICH, 2000). Por ejemplo, si hay más de dos tamaños de envase se permite ensayar solo los extremos, y el efecto de diferentes envases secundarios pudiera obviarse.

Los resultados de las pruebas de estabilidad en curso deben compararse con los de pruebas anteriores, pueden utilizarse en el análisis de tendencias, y deben ser incorporados y discutidos en la Revisión Anual del Producto. En el caso de resultados fuera de especificación o tendencias negativas, se debe comunicar a las autoridades de control, y además se deben revisar las áreas críticas de producción, para identificar la causa y evitar la transmisión a otros lotes o productos; así como revisar de forma crítica la estabilidad etiquetada, retirar el lote afectado, así como implementar medidas correctivas.

Teniendo en cuenta lo abordado anteriormente, el objetivo del presente estudio fue conocer la estabilidad de lotes industriales de tabletas PPG 5, 10 y 20, un lote por año, con vistas a comprobar la estabilidad de estas formas terminadas durante todo el tiempo de vida útil aprobado (60 meses), en condiciones ambientales de la zona climática IV.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño General del estudio.** Los ensayos se llevaron a cabo a  $30 \pm 2^\circ\text{C}$  y  $70 \pm 5\%$  de humedad relativa, teniendo en cuenta las Regulaciones 23 y 61 del CECMED (CECMED, 2000; CECMED, 2012), así como las directrices internacionales (EU, s.f; ICH, 1999; ICH, 2000; ICH, 2002). Se utilizaron tabletas revestidas de Policosanol, con 5, 10 y 20 mg de alcoholes grasos, envasadas en blísteres de cloruro de polivinilo/aluminio, producidas industrialmente (SolMed, Cuba). Hasta el presente se han incluido en el ensayo muestras de un lote anual de cada formulación desde 2017 (Tabla 3), y posteriormente, cada año, se incorporará un nuevo lote de cada formulación y saldrán del estudio los lotes que cumplan 60 meses de almacenaje. Los muestreos se efectuaron anualmente, tomando como tiempo cero la fecha de liberación de cada lote.

**Tabla 3.** Lotes de tabletas de Policosanol 5, 10 y 20 mg incluidos en el ensayo de estabilidad en curso.

PPG 5		PPG 10		PPG20	
Fecha de Producción	Lote	Fecha de Producción	Lote	Fecha de Producción	Lote
17/03/2017	220317001	22/01/2017	220117001	24/01/2017	220117001
15/02/2018	230218002	27/03/2018	230318001	17/02/2018	230218001
08/05/2019	240519001	12/05/2019	240519003	21/03/2019	240319001
05/03/2020	250320001	17/04/2020	250420001	05/02/2020	250220001
23/06/2021	63110010626	12/09/2021	65110110926	23/06/2021	66110010626
04/02/2022	63120010227	04/02/2022	65120020227	25/02/2022	66120040227

Los controles se realizaron por métodos oficiales de Farmacopea (United States Pharmacopoeia [USP], 2017) o por métodos del fabricante (González, 2007a), según lo declarado en los Registros Sanitarios respectivos (CECMED, 2017a; CECMED, 2017b; CECMED, 2017c), y las determinaciones realizadas en cada muestreo estuvieron en dependencia de cuán crítico se consideró cada parámetro. En este sentido, entre 12 y 48 meses solo se midieron las características organolépticas, el tiempo de desintegración, el contenido de alcoholes y la

presencia de productos de degradación, mientras que al cumplirse el tiempo de vida útil (60 meses), se evaluaron todos los parámetros de calidad, por lo que se determinaron además la uniformidad de contenido y el contenido microbiológico. Se aceptaron resultados dentro de los límites definidos en las especificaciones de calidad de cada producto (Tabla 4).

**Tabla 4.** Especificaciones de Calidad de las tabletas de Policosanol 5, 10 y 20 mg

Parámetro de Calidad	PPG 5 mg	PPG 10 mg	PPG 20 mg
<b>Color</b>	Amarillo	Azul	Verde
<b>Identificación*</b>	tr de cada uno de los alcoholes respecto al del 1-eicosanol		
<b>Contenido de alcoholes grasos*</b>	4,50 – 5,50 mg	9,00 – 11,00 mg	18,00 – 22,00 mg
<b>Uniformidad de Contenido</b>	85 – 115 % de la dosis nominal, CV ≤ 6,0 %		
<b>Desintegración</b>	No más de 30 min en agua < 1000 bacterias/g, < 100 hongos/g		
<b>Contenido Microbiológico</b>	Ausencia de <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , y <i>Candida albicans</i> en 1 g. Ausencia de <i>Salmonella sp</i> en 10 g.		

\*La identificación y valoración se llevan a cabo por Cromatografía de Gases, mediante un método analítico validado por el fabricante (González, 2007a).

**Equipos.** Balanza analítica, termostato seco, desintegrador de tabletas, generador de hidrógeno, termohigrómetro digital y cromatógrafo de gases CG-14B con detector de ionización por llama, sistema de cómputo (Shimadzu, Japón) y una columna BPX – 5 (30 m x 0,53 mm di y 1,5 µm de espesor de película) de 220 a 320°C a 8 °C/min, con 15 min a la temperatura final; el detector y el inyector a 320 °C, con hidrógeno como gas portador a 14 mL/min y un volumen de inyección de 1 µL.

**Reactivos.** Cloroformo como disolvente, N-metil, N-trimetilsilil trifluoroacetamida p.a. (Sigma, EUA) como agente derivatizante; 1- tetracosanol (C24), 1-hexacosanol (C26), 1-heptacosanol (C27), 1-octacosanol (C28), 1-triacontanol (C30) (Sigma, USA, 99%) como sustancias de referencia y 1 – eicosanol (C20) como patrón interno.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

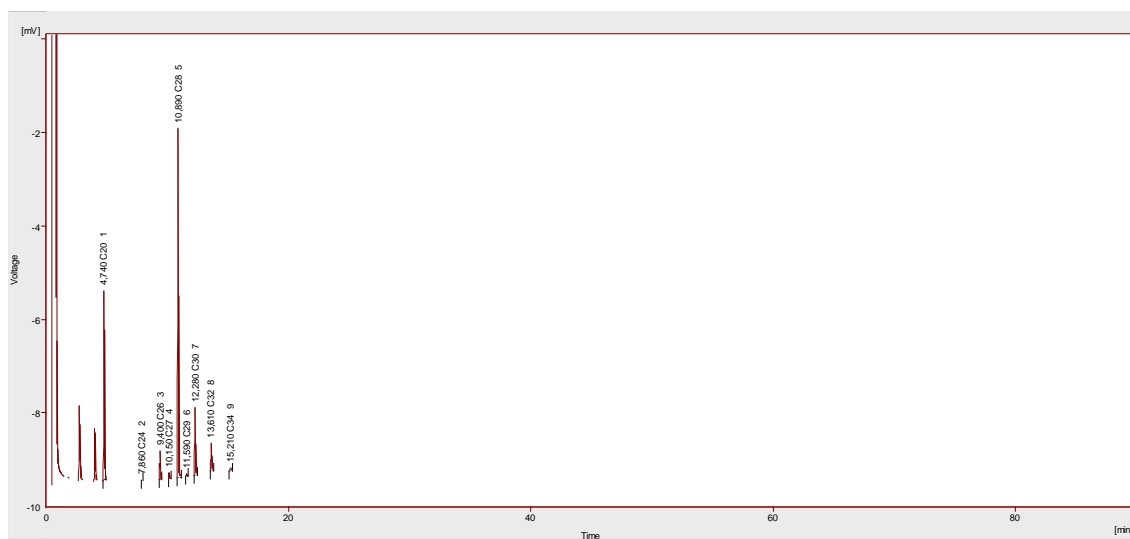
En la Tabla 5 se presentan los resultados de los parámetros de calidad determinados a las muestras con 60 meses en la Zona Climática IV, siendo estos los primeros lotes del ensayo que cumplen con este tiempo de almacenaje. Como se puede apreciar, los tres lotes cumplieron con todas sus Especificaciones de Calidad hasta el tiempo de vida útil declarado, lo cual permite corroborar las altas estabilidades de estas formulaciones, determinadas anteriormente mediante estudios de I + D previos a la aprobación de sus Registros. Los demás resultados del ensayo, con las tres formulaciones de Policosanol (muestrados a 12, 24, 36 y 48 meses de almacenaje), tampoco mostraron cambios en los parámetros evaluados, todos los cuales se mantuvieron cumpliendo con las especificaciones de calidad.

**Tabla 5.** Resultados del ensayo de estabilidad en curso, Tabletadas de PPG 5, 10 y 20 mg, con 60 meses de almacenaje en las condiciones de la Zona Climática IV

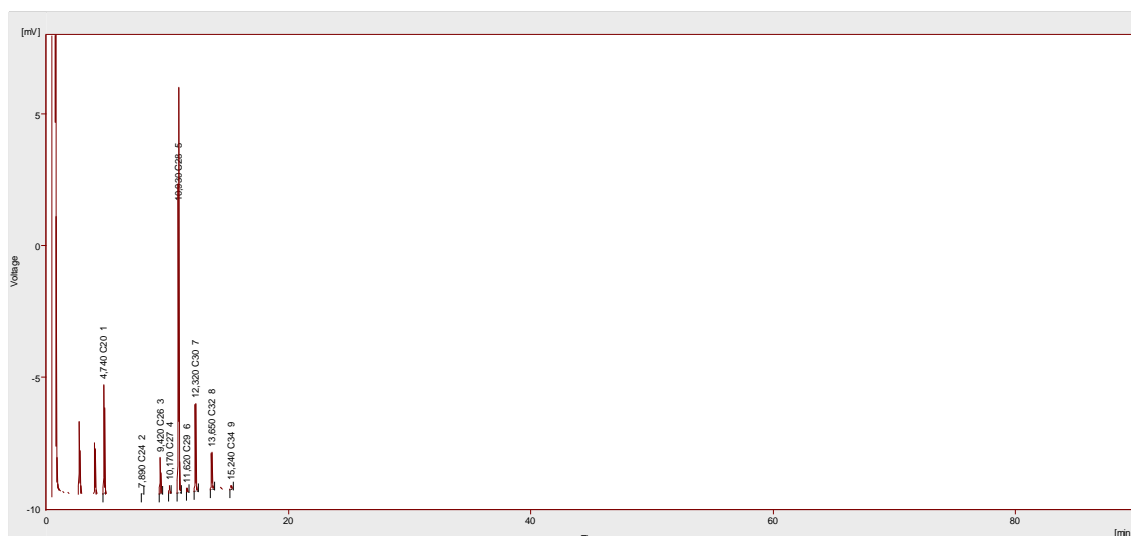
Parámetro de Calidad	Resultado		
	PPG 5 mg/ Lote 220317001	PPG 10 mg/ Lote 220117001	PPG 20 mg/ Lote 220117001
<b>Color</b>	Amarillo	Azul	Verde
<b>Identificación</b>	Cumple	Cumple	Cumple
<b>Contenido de alcoholes grasos</b>	4,89 mg	10,01 mg	19,44 mg
<b>Uniformidad de Contenido</b>	Cumple (3,91 %)	Cumple (4,32 %)	Cumple (4,90 %)
<b>Desintegración</b>	10,3 min	10,8 min	10,5 min
<b>Contenido Microbiológico</b>	Cumple	Cumple	Cumple

En ningún caso se detectaron tampoco señales cromatográficas que evidenciaran la aparición de productos de degradación (contenidos inferiores a 0,01 mg), al ser analizadas las muestras según métodos cromatográficos descritos previamente (Sierra, 2005; González, 2007b). En las Figuras 1, 2 y 3 se pueden observar cromatogramas característicos de las 3 formulaciones, en el muestreo correspondiente a los 60 meses. En todas estas figuras, correspondientes a los muestreos con mayor tiempo de almacenaje, se aprecia que no aparecieron productos de degradación (zona del cromatograma posterior a los 20 min), lo cual concuerda con que no se apreciara disminución en el contenido de los alcoholes grasos en ningún caso durante todo el estudio.

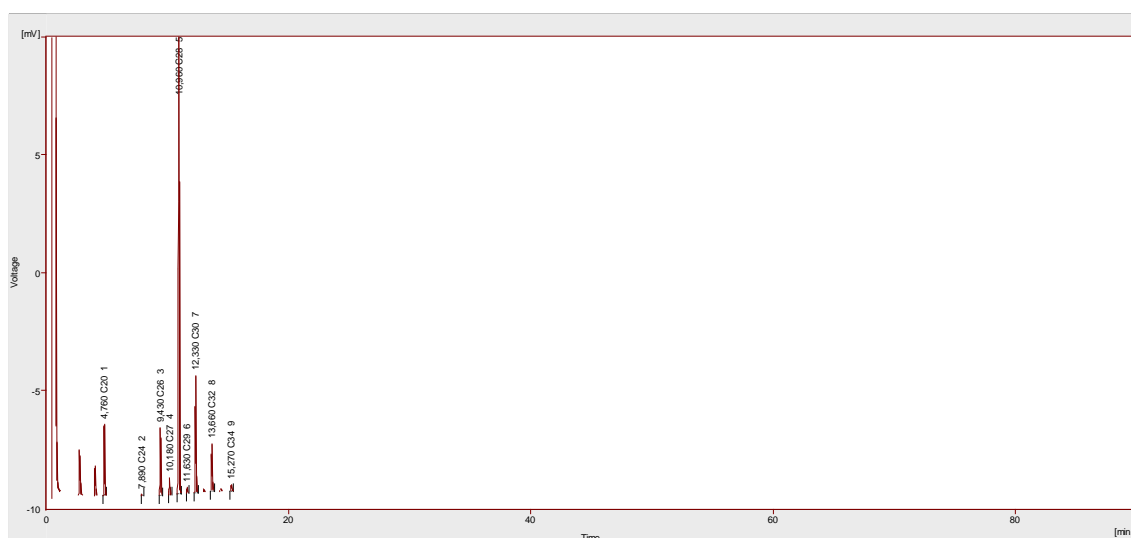
Al no haber disminuido el contenido de alcoholes grasos en ninguno de los lotes, lo cual se aprecia por simple inspección de las tablas, y queda corroborado por la ausencia de productos de degradación, no se justifica la realización de pruebas estadísticas. Teniendo en cuenta estos resultados, podemos afirmar que todos los lotes evaluados, de las tres dosis, fueron estables durante todo el tiempo de almacenaje al que se han sometido hasta el presente (60 meses). Muestreos posteriores permitirán seguir comprobando el cumplimiento del tiempo de vida útil aprobado para estas formulaciones.



*Fig. 1. Cromatograma representativo de tabletas de PPG-5 mg con 60 meses de almacenaje.*



*Fig. 2. Cromatograma representativo de tabletas de PPG-10 mg con 60 meses de almacenaje.*



*Fig. 3. Cromatograma representativo de tabletas de PPG-20 mg con 60 meses de almacenaje.*

## CONCLUSIONES

Las tres formulaciones de tabletas de Policosanol (con dosis de 5, 10 y 20 mg de alcoholes grasos), evaluadas mediante ensayos de estabilidad en curso, cumplieron con los parámetros de calidad determinados en todos los muestreos realizados hasta los 60 meses de almacenaje en las condiciones de la Zona Climática IV, sin mostrar evidencias de degradación, lo cual demuestra el cumplimiento del tiempo de vida útil que consta en los Registros Sanitarios de estas formulaciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, CECMED (2000). Regulación No. 23. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba Recuperado de: [www.cecmmed.sld.cu](http://www.cecmmed.sld.cu).
- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, CECMED, (2012). Regulación No. 61. Requisitos para el registro sanitario de medicamentos de uso humano, Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Recuperado de: [www.cecmmed.sld.cu](http://www.cecmmed.sld.cu)
- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, CECMED (2017a). Registro Sanitario Ateromixol® -5, PPG® -5, Tableta revestida, No. de Registro: M-17-138-C10, 4 de octubre 2017. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Recuperado de: [www.cecmmed.sld.cu](http://www.cecmmed.sld.cu).

- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, CECMED (2017b). Registro Sanitario Ateromixol® -10, PPG® -10, Tableta revestida, No. de Registro: M-17-135-C10, 29 de septiembre 2017. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Recuperado de: [www.cecmmed.sld.cu](http://www.cecmmed.sld.cu).
- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, CECMED (2017c). Registro Sanitario Ateromixol® -20, PPG® -20, Tableta revestida, No. de Registro: M-17-130-C10, 19 de septiembre 2017. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Recuperado de: [www.cecmmed.sld.cu](http://www.cecmmed.sld.cu).
- European Union (EU) Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Recuperado de [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4_en.htm)
- González, V., Marrero, D., Sierra, R., Velazquez, C. (2007a). Capillary Gas Chromatography of the fatty alcohols (C24-C34) composing policosanol in 5 and 10 miligram film-coated tablets. LAJP, 26(6):900-903.
- González, V., Sierra, R., Marrero, D., Hernández, V.M., Campañá, H. (2007b). Identificación por Cromatografía de Gases - Espectrometría de Masas y determinación cuantitativa por Cromatografía de Gases de los productos de degradación térmica de las tabletas de policosanol (20 mg) revestidas. Rev CENIC Cien Quim, 38(1):203-206.
- International Conference of Harmonization, ICH (1998). Stability testing on new drug substances and products; Topic Q1 A, Step 5, UK.
- International Conference of Harmonization, ICH (1999). Note for Guidance on stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99 corr).
- International Conference of Harmonization, ICH (2000). Note for Guidance on Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (CPMP/ICH/4104/00 adopted 2002/ICH Q1D).
- International Conference of Harmonization, ICH (2002). Guideline on Stability Testing: Stability of Existing Active Substances and Related Finished Products (CPMP/QWP/122/02, rev 1)
- Sierra R, González V, Tejeda, Y, Campañá H, Milian V. Determinación por Cromatografía Gaseosa de los Productos de degradación térmica de las Tabletetas con 10 mg de policosanol. Acta Bonaerense 2005, 24(1):99-103
- United States Pharmacopoeia 40 and National Formulary 35 (2017): The United States Pharmacopoeial Convention, Inc, USA.