

# GUIA DE ESTABILIDAD

## 1. Objetivo y Alcance

Esta guía brinda los lineamientos para realizar los estudios de estabilidad tanto de ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos que deben presentarse en las solicitudes de registro y modificaciones post registro.

Teniendo en cuenta las cuatro zonas climáticas según la temperatura cinética media, esta guía aborda la zona climática II, para Argentina.

El propósito de los análisis de estabilidad es proporcionar evidencia sobre cómo la calidad de un ingrediente farmacéutico activo o medicamento varía con el tiempo bajo la influencia de una variedad de factores ambientales como la temperatura, la humedad y la luz, y para establecer un período de reanálisis para el Ingrediente Farmacéutico activo (IFA) o una vida útil para el medicamento y condiciones de almacenamiento recomendadas.

El estudio de estabilidad también incluye el estudio de factores relacionados con el producto terminado que influyen en su calidad, por ejemplo, la interacción del IFA con excipientes, interacción entre IFAs, envases primarios y secundarios.

Los resultados de estos estudios formarán parte integral de la información proporcionada a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y deberá cumplir con los principios de integridad de datos, debiendo ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales y exactos.

La información deberá adjuntarse en los trámites de acuerdo a los lineamientos de ICH del Documento Técnico Común (CTD), si los sistemas así lo requieren.

## ÍNDICE

### **Parte A - Estudios de Estabilidad para Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs)**

1. Generalidades
2. Pruebas de Estrés
3. Selección de Lotes
4. Envase
5. Especificación
6. Frecuencia de Análisis
7. Condiciones de Almacenamiento para el Estudio de Estabilidad
8. Compromiso de Estabilidad
9. Evaluación
10. Condiciones de Conservación y Rotulado
11. Estudios de Estabilidad en Curso (on-going)

### **Parte B - Estudios de Estabilidad para Medicamentos**

1. Generalidades
2. Fotoestabilidad
3. Selección de Lotes
4. Envase
5. Especificación
6. Frecuencia de Análisis
7. Condiciones de Almacenamiento para el Estudio de Estabilidad
8. Compromiso de Estabilidad
9. Evaluación
10. Condiciones de Conservación y Rotulado
11. Estabilidad en uso
12. Estabilidad de productos semi-elaborados y productos elaborados a granel
13. Estudio de Estabilidad en Curso (on-going)
14. Estudios de Estabilidad para Modificaciones al Registro.

### **Anexo I - Estudios de Fotoestabilidad**

### **Anexo II - Diseños de estudios de estabilidad para casos extremos (Bracketing) y matrices (Matrixing)**

### **Anexo III - Evaluación de datos de estudios de estabilidad**

## **PARTE A**

### **ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFAs)**

#### **1. Generalidades**

La información sobre la estabilidad del IFA es una parte integral del enfoque sistemático para la evaluación de la estabilidad. En el caso IFA de gases medicinales estables como aire, argón, helio, nitrógeno, óxido nitroso, oxígeno, el aporte de datos bibliográficos es suficiente para avalar la estabilidad propuesta.

#### **2. Pruebas de Estrés**

Las pruebas de estrés del IFA pueden ayudar a identificar los posibles productos de degradación, lo que a su vez puede ayudar a establecer las vías de degradación y la estabilidad intrínseca de la molécula y validar el poder indicativo de estabilidad de los procedimientos analíticos utilizados. La naturaleza del análisis dependerá de cada IFA individual y del tipo de medicamento involucrado.

Estos análisis pueden llevarse a cabo en un solo lote del principio activo. Debe incluir el efecto de las temperaturas (en incrementos de 10 °C (p. ej., 50 °C, 60 °C, etc.) por encima de las de los análisis acelerados), la humedad (p. ej., 75 % de HR o más) cuando corresponda, la oxidación y fotólisis sobre el IFA. Los análisis también deben evaluar la susceptibilidad del IFA a la hidrólisis en un amplio rango de valores de pH cuando está en solución o suspensión.

Los análisis de fotoestabilidad deben ser una parte integral de las pruebas de estrés. Las condiciones estándar para los análisis de fotoestabilidad se describen en el Anexo I.

El análisis de las pruebas de estrés es útil para establecer vías de degradación y desarrollar y validar procedimientos analíticos adecuados. Sin embargo, puede que no sea necesario examinar específicamente determinados productos de degradación si se ha demostrado que no se forman en condiciones de almacenamiento aceleradas a largo plazo.

### **3. Selección de Lotes**

Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes primarios del IFA fabricados por la misma ruta de síntesis y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción. La calidad general de los lotes del IFA sometidos a estudios de estabilidad debe ser representativa de la calidad del material que se fabricará a escala de producción.

### **4. Envase**

Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo envase o en uno similar al propuesto para su almacenamiento y distribución.

### **5. Especificación**

La especificación, (que es una lista de análisis, en referencia a procedimientos analíticos y criterios de aceptación propuestos), debe ser establecida de acuerdo a lo indicado en la guía de la International Council for Harmonisation, ICH Q6A.

La especificación para las impurezas en un IFA de origen sintético o semisintético debe incluir:

a - Impurezas orgánicas:

- Cada impureza identificada con su criterio de aceptación establecido
- Cada impureza no identificada con su criterio de aceptación establecido
- Cualquier impureza con un criterio de aceptación no superior al límite de identificación
- Impurezas totales

b - Disolventes residuales

c - Impurezas inorgánicas

Los métodos analíticos, los resultados de impurezas, el listado de impurezas presentes, y la calificación de las impurezas (cuando corresponda), deben seguir los lineamientos establecidos en ICH Q3A. Los resultados de las impurezas deben ser informados numéricamente.

Los estudios de estabilidad deben incluir análisis de aquellos atributos del IFA que sean susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que puedan influir en la calidad, la seguridad y/o la eficacia. Los análisis deben cubrir, según corresponda, los atributos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos según las metodologías validadas o verificadas. Deben aplicarse métodos analíticos indicativos de estabilidad validados o verificados según corresponda.

## **6. Frecuencia de Análisis**

Para estudios a largo plazo, la frecuencia de análisis debe ser suficiente para establecer el perfil de estabilidad del principio activo. Para los IFAs con un período propuesto de reanálisis de al menos 12 meses, la frecuencia de los análisis en la condición de almacenamiento a largo plazo debe ser cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y, a partir de entonces, anualmente hasta el final del período de reanálisis propuesto.

En la condición de almacenamiento acelerado, se indica analizar un mínimo de tres intervalos, incluidos los intervalos inicial y final (por ejemplo, 0, 3 y 6 meses), de un estudio de 6 meses. Cuando exista una expectativa (basada en la experiencia de desarrollo) de que es probable que los resultados de los estudios acelerados se acerquen a los criterios de cambio significativos, se deben realizar más análisis agregando muestras en el intervalo final o incluyendo un cuarto intervalo en el diseño del estudio.

Cuando se requieren análisis en la condición de almacenamiento intermedio como resultado de un cambio significativo en la condición de almacenamiento acelerado, se debe analizar un mínimo de cuatro intervalos, incluidos los intervalos inicial y final (por ejemplo, 0, 6, 9, 12 meses), de un estudio de 12 meses de duración.

## **7. Condiciones de Almacenamiento para el Estudio de Estabilidad**

Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios elegidos deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y el uso posterior. El análisis a largo plazo debe cubrir un mínimo de 12 meses de duración en al menos tres lotes primarios en

el momento de la presentación y debe continuar durante un período de tiempo suficiente para cubrir el período de vida útil/reanálisis.

Los datos de la condición de almacenamiento acelerado y, si corresponde, de la condición de almacenamiento intermedio se pueden utilizar para evaluar el efecto de desviaciones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento del rótulo (como las que pueden ocurrir durante la distribución).

### 7.1 Caso general

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Condiciones de almacenamiento</b>	<b>Periodo mínimo</b>	<b>Frecuencia de análisis</b>
Estabilidad a largo plazo	25 °C ± 2 °C / 60% ± 5% HR o 30 °C ± 2 °C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses
Estabilidad a condición intermedia*	30 °C ± 2 °C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad acelerada	40 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses

\*Si 30 °C ± 2 °C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25 °C ± 2 °C/60% ± 5% HR, y ocurren cambios significativos durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo estudios de estabilidad en la condición intermedia y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo. El estudio a la condición intermedia debe incluir todos los análisis, a menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio bajo esta condición al momento de solicitar el registro sanitario del medicamento y continuar el estudio hasta 12 meses.

El “cambio significativo” se define como cualquier resultado fuera de especificación.

### 7.2 IFAs para almacenarse bajo condiciones de refrigeración

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Condiciones de almacenamiento</b>	<b>Periodo mínimo</b>	<b>Frecuencia de análisis</b>
Estabilidad a largo plazo	5 °C ± 3 °C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses
Estabilidad acelerada	25 °C ± 2 °C / 60% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses

Los datos del almacenamiento refrigerado deben evaluarse de acuerdo con la sección de evaluación de esta guía, excepto donde se indique explícitamente a continuación.

Cuando ocurran cambios significativos entre los 3 y 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, el periodo de reanálisis propuesto debe estar basado en los datos de estabilidad a largo plazo.

Si ocurre un cambio significativo dentro de los primeros 3 meses en la condición de almacenamiento acelerado, no se debe continuar el análisis de los 6 meses y se debe evaluar el efecto de las excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenamiento de la etiqueta, por ejemplo, durante la distribución o la manipulación. Para la evaluación se pueden realizar análisis adicionales durante un período inferior a 3 meses pero con una frecuencia de análisis mayor a la habitual.

### 7.3 IFAs para almacenarse bajo condiciones de congelamiento

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Condiciones de almacenamiento</b>	<b>Periodo mínimo</b>	<b>Frecuencia de análisis</b>
Estabilidad a largo plazo	-20 °C ± 5 °C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

El período de reanálisis debe basarse en los datos en tiempo real obtenidos en la condición de almacenamiento a largo plazo. En ausencia de una condición de almacenamiento acelerado para los IFAs que se pretende almacenar en temperaturas de congelamiento, se debe analizar un solo lote a una temperatura elevada (por ejemplo, 5 °C ± 3 °C o 25 °C ± 2 °C) durante un período de tiempo apropiado para abordar el efecto de

excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenamiento propuesta en el rótulo, por ejemplo, durante envío o manipulación.

#### 7.4. IFA destinadas a almacenamiento por debajo de -20°C

Los IFAs destinados a almacenarse por debajo de -20 °C deben tratarse caso por caso.

### **8. Compromiso de Estabilidad**

Cuando los datos de estabilidad a largo plazo disponibles sobre los lotes primarios no cubran el período de reanálisis concedido en el momento de la aprobación del trámite de registro, se debe asumir el compromiso de continuar los estudios de estabilidad posteriores a la aprobación para establecer firmemente el período de reanálisis con el mismo protocolo de estabilidad.

1. Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad en al menos tres lotes de producción, se debe comprometer a continuar estos estudios durante el período de análisis propuesto.
2. Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad en menos de tres lotes de producción, se debe hacer un compromiso para continuar estos estudios durante el período de análisis propuesto y colocar lotes de producción adicionales, hasta un total de al menos tres, en estudios de estabilidad a largo plazo durante el período de reevaluación propuesto.
3. Si la presentación no incluye datos de estabilidad sobre los lotes de producción, se debe comprometer a colocar los tres primeros lotes de producción en estudios de estabilidad a largo plazo durante el período de análisis propuesto.

El protocolo que se presente como compromiso de estabilidad debe ser el mismo que el realizado para los lotes primarios, a menos que se justifique científicamente lo contrario.

## 9. Evaluación

El estudio de estabilidad tiene por objeto establecer, en base a análisis en un mínimo de tres lotes del IFA y evaluando la información de estabilidad (incluidos, según corresponda, los resultados de los análisis físicos, químicos, biológicos y análisis microbiológicos), un período de reanálisis aplicable a todos los lotes futuros del IFA fabricados en circunstancias similares. El grado de variabilidad de lotes individuales afecta la confianza de que un futuro lote de producción permanecerá dentro de las especificaciones a lo largo del período de vida útil asignado.

Los datos pueden mostrar tan poca degradación y tan poca variabilidad que, al observarlos, se otorgará el período de reanálisis solicitado. En estas circunstancias, no sería necesario pasar por el análisis estadístico; proporcionar una justificación de la omisión debería ser suficiente.

Un enfoque para analizar los datos sobre un atributo cuantitativo que se espera que cambie con el tiempo es determinar el momento en el que el límite de confianza unilateral del 95 % para la curva media se cruza con el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad de lote a lote es pequeña, es ventajoso combinar los datos en una estimación general. Esto se puede hacer aplicando primero los análisis estadísticos apropiados (p. ej., valores de  $p$  para el nivel de significación de rechazo de más de 0,25) a las pendientes de las líneas de regresión y las intersecciones de tiempo cero para los lotes individuales. Si no es apropiado combinar los datos de varios lotes, el período de reanálisis debe basarse en el tiempo mínimo que se espera que un lote permanezca dentro de los criterios de aceptación.

La naturaleza de cualquier relación de degradación determinará si los datos deben transformarse para el análisis de regresión lineal. Por lo general, la relación se puede representar mediante una función lineal, cuadrática o cúbica en una escala aritmética o logarítmica. Deben emplearse métodos estadísticos para probar la bondad del ajuste de los datos en todos los lotes y lotes combinados (cuando corresponda) a la línea o curva de degradación supuesta.

La extrapolación limitada de los datos en tiempo real de la condición de almacenamiento a largo plazo más allá del rango observado para extender el período de reanálisis se puede realizar en el momento de la aprobación, si está justificado. Esta justificación debe basarse en lo que se sabe sobre el mecanismo de degradación, los resultados de los análisis en condiciones aceleradas, la bondad de ajuste de cualquier modelo matemático, el tamaño del lote, la existencia de datos de estabilidad de respaldo, etc. Sin embargo, esta extrapolación asume que la misma relación de degradación continuará aplicándose más allá de los datos observados.

Cualquier evaluación debe cubrir no sólo el análisis de valoración, sino también productos de degradación y otros atributos apropiados. Información adicional respecto a la evaluación se incluye en el Anexo III.

#### **10. Condiciones de conservación y rotulado**

En el rótulo debe indicarse la condición de conservación (temperatura y factores limitantes si corresponde). Esta información debe basarse en la evaluación de la estabilidad del IFA. Cuando corresponda, se deben proporcionar instrucciones específicas, en particular para los IFAs que no pueden tolerar la congelación. Deben evitarse términos como "condiciones ambientales" o "temperatura ambiente".

El periodo de reanálisis debe derivar de la información del estudio de estabilidad, y se debe indicar en el rótulo del envase, si corresponde.

#### **11. Estudios de estabilidad en curso (on-going)**

La estabilidad en curso del IFA deberá seguir los lineamientos indicados en la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación y Control vigentes.

## **PARTE B**

### **ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA MEDICAMENTOS**

#### **1. Generalidades**

El diseño de los estudios de estabilidad para el medicamento debe basarse en el conocimiento del comportamiento y las propiedades del principio activo, de los estudios de estabilidad del IFA y en la experiencia obtenida de los estudios de formulación clínica. Deben indicarse los cambios probables en el almacenamiento y la justificación de la selección de los atributos que se someterán a análisis en los estudios de estabilidad.

En el caso de medicamentos cuyos IFAs sean gases medicinales estables, como por ejemplo aire, argón, helio, nitrógeno, óxido nitroso, oxígeno, el aporte de datos bibliográficos es suficiente para avalar la estabilidad propuesta. Los gases medicinales como dióxido de carbono, monóxido de carbono, óxido nítrico y sus mezclas, deben ser sometidos a estudios de estabilidad.

#### **2. Fotoestabilidad**

Los análisis de fotoestabilidad deben realizarse en al menos un lote primario del medicamento, si corresponde. Las condiciones estándar para los análisis de fotoestabilidad se describen en el Anexo I.

#### **3. Selección de lotes**

Los datos de los estudios de estabilidad deben proporcionarse en al menos tres lotes primarios del medicamento, con la misma formulación y envase que se propone para la comercialización. El proceso de fabricación utilizado para los lotes primarios debe simular el que se aplicará a los lotes de producción y debe proporcionar un producto de la misma calidad y con las mismas especificaciones que el destinado a la comercialización. Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes a escala piloto y el tercero puede ser menor, si está

justificado. Siempre que sea posible, los lotes del medicamento deben fabricarse utilizando diferentes lotes del principio activo.

Se deben realizar estudios de estabilidad en cada concentración individual y tamaño de envase del medicamento, a menos que se apliquen análisis de casos extremos (bracketing) o matrices (matrixing) según se explica en el Anexo II.

#### **4. Envases**

Los análisis de estabilidad deben realizarse en el envase propuesto para la comercialización (incluidos, según corresponda, cualquier envase secundario y la etiqueta del envase). Cualquier estudio disponible realizado sobre el medicamento fuera de su envase primario o en otros materiales de empaque puede formar una parte útil de los estudios de degradaciones forzadas de la forma de dosificación o puede considerarse como información de respaldo, respectivamente.

#### **5. Especificaciones**

La especificación, (que es una lista de análisis, en referencia a procedimientos analíticos y criterios de aceptación propuestos, incluido el concepto de diferentes criterios de aceptación para las especificaciones de liberación y vida útil), debe ser establecida de acuerdo a lo indicado en las International Council for Harmonisation ICH Q6A y Q6B.

La especificación para los productos de degradación en un medicamento debe incluir:

- Productos de degradación identificados y con su criterio de aceptación establecido.
- Productos de degradación no identificados y con su criterio de aceptación establecido.
- Productos de degradación con criterio de aceptación general no superior al límite de identificación
- Productos de degradación totales.

Los límites de reporte, de identificación y de calificación, deben ser calculados de acuerdo a lo establecido en ICH Q3B, teniendo en cuenta la dosis máxima diaria del IFA en cuestión.

Los estudios de estabilidad deben incluir análisis de aquellos atributos que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y es probable que influyan en la calidad, la seguridad y/o la eficacia. Los análisis deben cubrir, según corresponda, los atributos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos, el contenido de conservantes (p. ej., antioxidantes, conservantes antimicrobianos) y los análisis de funcionalidad (p. ej., para un sistema de administración de dosis). Las metodologías analíticas deben estar completamente validadas o verificadas, según corresponda, y ser indicativas de estabilidad. Si se deben realizar repeticiones y en qué medida, dependerá de los resultados de los estudios de validación.

Los criterios de aceptación de la vida útil deben ser estimados a partir de la consideración de toda la información de estabilidad disponible. Puede ser apropiado tener diferencias justificables entre la vida útil y los criterios de aceptación de liberación basados en la evaluación de la estabilidad y los cambios observados durante el almacenamiento. Cualquier diferencia entre los criterios de aceptación de liberación y vida útil para el contenido de conservantes antimicrobianos debe estar respaldada por una correlación validada del contenido químico y la eficacia de los conservantes demostrada durante el desarrollo del medicamento (excepto la concentración de conservantes) destinada a la comercialización. Un solo lote primario de estabilidad del medicamento debe probarse para determinar la eficacia del conservante antimicrobiano (además del contenido de conservante) en la vida útil propuesta con fines de verificación, independientemente de si existe una diferencia entre los criterios de aceptación de liberación y vida útil para el contenido de conservante.

## **6. Frecuencia de análisis**

Para estudios a largo plazo, la frecuencia de los análisis debe ser suficiente para establecer el perfil de estabilidad del medicamento. Para los productos con una vida útil propuesta de al menos 12 meses, la frecuencia de los análisis en condiciones de almacenamiento a largo plazo debe ser cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y, posteriormente, anualmente durante la vida útil propuesta.

En la condición de almacenamiento acelerado, se indica analizar un mínimo de tres intervalos, incluidos los intervalos inicial y final (por ejemplo, 0, 3 y 6 meses), de un estudio de 6 meses. Cuando exista una expectativa (basada en la experiencia de desarrollo) de que es probable que los resultados de los análisis acelerados se acerquen a los criterios de cambio significativos, se deben realizar más análisis agregando muestras en el último intervalo o incluyendo un cuarto intervalo en el diseño del estudio.

Cuando se requieren análisis en la condición de almacenamiento intermedio como resultado de un cambio significativo en la condición de almacenamiento acelerado, se indica un mínimo de cuatro intervalos de muestreo, incluidos los intervalos inicial y final (por ejemplo, 0, 6, 9, 12 meses), de un estudio de 12 meses de duración.

Si se justifica, se pueden aplicar diseños reducidos, como análisis mediante matrices (matrixing) o análisis de casos extremos (bracketing), según se indica en anexo III.

## **7. Condiciones de Almacenamiento para el Estudio de Estabilidad**

Un medicamento debe evaluarse en condiciones de almacenamiento (con tolerancias apropiadas) que prueben su estabilidad térmica y, si corresponde, su sensibilidad a la humedad o la posibilidad de pérdida de solvente. Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios elegidos deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, la distribución y el uso posterior.

Se deben realizar análisis de estabilidad del medicamento después de la reconstitución o dilución, si corresponde, para proporcionar información para el rótulo sobre la preparación, las condiciones de almacenamiento y el período de uso del medicamento reconstituido o diluido. Este análisis se debe realizar en el medicamento reconstituido o diluido durante el período de uso propuesto en lotes primarios como parte de los estudios de estabilidad en los intervalos inicial y final y, si los datos completos de la vida útil a largo plazo no están disponibles antes de la presentación, a los 12 meses o el último punto de tiempo para el cual los datos estarán disponibles. En general, no es necesario repetir este análisis en lotes de compromiso.

Los análisis a largo plazo deben cubrir un mínimo de 12 meses de duración en al menos tres lotes primarios en el momento de la presentación y deben continuar durante un período de tiempo suficiente para cubrir la vida útil propuesta.

Los datos adicionales acumulados durante el período de evaluación de la solicitud de registro deben presentarse a la Autoridad Sanitaria cuando lo requiera. Los datos de la condición de almacenamiento acelerado y, si corresponde, de la condición de almacenamiento intermedio se pueden utilizar para evaluar el efecto de desviaciones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento indicadas en el rótulo (como las que pueden ocurrir durante el envío).

Las condiciones de almacenamiento a largo plazo, acelerado y, cuando corresponda, intermedio para los medicamentos se detallan en las siguientes secciones. El caso general se aplica si el medicamento no está específicamente cubierto por una sección posterior. Se pueden utilizar condiciones de almacenamiento alternativas, si se justifica.

### 7.1 Caso General

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Condiciones de almacenamiento</b>	<b>Periodo mínimo</b>	<b>Frecuencia de análisis</b>
Estabilidad a largo plazo	25 °C ± 2 °C / 60% ± 5% HR o 30 °C ± 2 °C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses
Estabilidad a condición intermedia*	30 °C ± 2 °C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad acelerada	40 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses

\*Si 30 °C ± 2 °C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Si se realizan estudios a largo plazo a 25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR y se produce un "cambio significativo" en cualquier momento durante los 6 meses de análisis en condiciones de almacenamiento acelerado, se realizarán análisis adicionales en condiciones de almacenamiento intermedio que deben llevarse a cabo y evaluarse frente a

criterios de cambio significativo. La aplicación inicial debe incluir un mínimo de datos de 6 meses de un estudio de 12 meses en la condición de almacenamiento intermedio.

En general, “cambio significativo” para un medicamento se define como:

1. Un cambio del 5% en la valoración desde su valor inicial; o incumplimiento de los criterios de aceptación de potencia cuando se utilizan procedimientos biológicos o inmunológicos;

2. Cualquier producto de degradación que exceda su criterio de aceptación;

3. Incumplimiento de los criterios de aceptación de aspecto, atributos físicos y funcionales (p. ej., color, separación de fases, resuspensión, apelmazamiento, dureza, administración de dosis por activación); sin embargo, se pueden esperar algunos cambios en los atributos físicos (p. ej., ablandamiento de óvulos, derretimiento de cremas) en condiciones aceleradas;

y, según sea apropiado para la forma de dosificación:

4. Incumplimiento del criterio de aceptación de pH; o

5. Incumplimiento de los criterios de aceptación para la disolución de 12 unidades de dosificación.

#### 7.2. Medicamentos contenidos en envases impermeables

Para medicamentos envasados en recipientes impermeables los estudios de estabilidad se pueden realizar bajo cualquier condición de humedad ambiental o controlada.

#### 7.3. Medicamentos contenidos en envases semipermeables

Los medicamentos de base acuosa envasados en recipientes semipermeables deben evaluarse para determinar la posible pérdida de agua además de la estabilidad física, química, biológica y microbiológica. Esta evaluación puede llevarse a cabo en condiciones de baja humedad relativa, como se analiza a continuación. En última instancia, debe

demostrarse que los medicamentos de base acuosa en envases semipermeables pueden soportar entornos de baja humedad relativa.

Se pueden desarrollar e informar otros enfoques comparables para medicamentos no acuosos a base de solventes.

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Condiciones de almacenamiento</b>	<b>Periodo mínimo</b>	<b>Frecuencia de análisis</b>
Estabilidad a largo plazo	25 °C ± 2 °C / 40% ± 5% HR o 30 °C ± 2 °C / 35% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses
Estabilidad a condición intermedia*	30 °C ± 2 °C / 35% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad acelerada	40 °C ± 2 °C / no más de 25% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses

\*Si 30 °C ± 2 °C / 35% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Los medicamentos que cumplan las especificaciones cuando se almacenen en las condiciones aceleradas y las condiciones de almacenamiento a largo plazo, tal como se especifica en el cuadro anterior, han demostrado la integridad del envasado en recipientes semipermeables. Un cambio significativo en la pérdida de agua en las condiciones de almacenamiento acelerado no requiere la realización de análisis en las condiciones de almacenamiento intermedio. Sin embargo, deben proporcionarse datos que demuestren que el medicamento no tendría una pérdida significativa de agua a lo largo de la vida útil propuesta si se almacena a 25 °C/40% HR o a 30 °C/35% HR.

Para estudios a largo plazo realizados a 25 °C ± 2 °C/40 % HR ± 5% HR, se deben realizar análisis adicionales en la condición de almacenamiento intermedio, como se describe en el caso general, para evaluar el efecto de la temperatura a 30 °C, si durante los 6 meses de análisis en la condición de almacenamiento acelerado se produce otro cambio que no sea la pérdida de agua. Un cambio significativo en la pérdida de agua solo en la condición de almacenamiento acelerado no requiere análisis en la condición de almacenamiento intermedio. Sin embargo, se deben proporcionar datos para demostrar que el medicamento no tendrá una pérdida significativa de agua a lo largo de la vida útil propuesta si se almacena a 25°C y la humedad relativa de referencia de 40% HR.

Una pérdida de agua del 5% de su valor inicial se considera un cambio significativo para un medicamento en envase semipermeable después de un almacenamiento equivalente a 3 meses a 40 °C/no más de 25% de HR. Sin embargo, para envases pequeños (1 ml o menos) o medicamentos monodosis, una pérdida de agua del 5% o más después de un almacenamiento equivalente a 3 meses a 40 °C/NMT 25% HR puede ser adecuada, si se justifica.

Un enfoque alternativo para estudiar a la humedad relativa de referencia como se recomienda en la tabla anterior (ya sea para análisis a largo plazo o aceleradas) es realizar los estudios de estabilidad bajo una humedad relativa más alta y estimar la pérdida de agua a la humedad relativa de referencia a través del cálculo. Esto se puede lograr determinando experimentalmente el coeficiente de permeación para el envase, como se muestra en el ejemplo a continuación, utilizando la relación calculada de las tasas de pérdida de agua entre las dos condiciones de humedad a la misma temperatura. El coeficiente de permeación para un envase puede determinarse experimentalmente utilizando el peor de los casos (p. ej., la más diluida de una serie de concentraciones) para el medicamento propuesto.

### 7.3.a Ejemplo para la determinación de pérdida de agua

Para un producto en determinado envase, tamaño de envase y llenado, un enfoque apropiado para estimar la tasa de pérdida de agua a la humedad relativa de referencia es multiplicar la tasa de pérdida de agua medida a una humedad relativa alternativa a la misma temperatura, por la tasa de pérdida de agua que se muestra en la siguiente tabla. Debe demostrarse una tasa de pérdida de agua lineal a la humedad relativa alternativa durante el período de almacenamiento.

Por ejemplo, a una temperatura determinada, p. ej., 40 °C, la tasa de pérdida de agua calculada durante el almacenamiento a no más de 25 % de HR será igual a la tasa de pérdida de agua medida a 75 % de HR multiplicada por 3,0, la tasa de pérdida de agua correspondiente.

Condiciones de análisis de baja humedad	Condición de análisis alternativa	Tasa de pérdida de agua a una dada temperatura	Cálculo
25°C / 25% RH	25°C / 60% RH	1.9	$(100-25)/(100-60)$
25°C / 40% RH	25°C / 60% RH	1.5	$(100-40)/(100-60)$
30°C / 35% RH	30°C / 65% RH	1.9	$(100-35)/(100-65)$
30°C / 35% RH	30°C / 75% RH	2.6	$(100-35)/(100-75)$
40°C / máx 25% RH	40°C / 75% RH	3.0	$(100-25)/(100-75)$

También se pueden utilizar relaciones válidas de tasa de pérdida de agua en condiciones de humedad relativa distintas a las que se muestran en la tabla anterior.

#### 7.4 Medicamentos destinados a ser conservados refrigerados

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad a largo plazo	5 °C ± 3 °C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses
Estabilidad acelerada	25°C ± 2 °C / 60% HR ± 5 RH	6 meses	0, 3 y 6 meses

Si el medicamento está contenido en un envase semipermeable, debe proporcionarse la información adecuada para evaluar el grado de pérdida de agua.

Los datos del almacenamiento refrigerado deben evaluarse de acuerdo con la sección de evaluación según Anexo III, excepto cuando se indique explícitamente a continuación.

Si se produce un cambio significativo entre los 3 y 6 meses de análisis en la condición de almacenamiento acelerado, la vida útil propuesta debe basarse en los datos en tiempo real disponibles de la condición de almacenamiento a largo plazo.

Si se produce un cambio significativo durante los 3 primeros meses de análisis en condiciones de almacenamiento acelerado, se debe proporcionar una explicación para abordar el efecto de las excursiones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento de la etiqueta, por ejemplo, durante el transporte y la manipulación. Esta

discusión puede apoyarse, si procede, con análisis adicionales en un único lote del medicamento durante un periodo inferior a 3 meses, pero con análisis más frecuentes de lo habitual. Se considera innecesario seguir probando un medicamento durante 6 meses cuando se ha producido un cambio significativo en los 3 primeros meses.

#### 7.5. Medicamentos destinados a ser conservados en condiciones de congelamiento

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Condiciones de almacenamiento</b>	<b>Periodo mínimo</b>	<b>Frecuencia de análisis</b>
Estabilidad a largo plazo	-20 °C ± 5 °C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

Para los medicamentos destinados a ser almacenados en condiciones de congelamiento, la vida útil debe basarse en los datos obtenidos en tiempo real en las condiciones de almacenamiento a largo plazo. En ausencia de una condición de almacenamiento acelerado para los medicamentos destinados a ser almacenados en un congelador, se deben realizar análisis en un solo lote a una temperatura elevada (por ejemplo, 5°C ± 3°C o 25°C ± 2°C) durante un período de tiempo adecuado para abordar el efecto de las excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenamiento propuesta en el rótulo.

#### 7.6. Medicamentos destinados a ser almacenados a temperaturas inferiores a -20°C

Los medicamentos destinados a almacenarse a temperaturas inferiores a -20°C deben tratarse caso por caso.

### **8. Compromisos de estabilidad**

Cuando los datos disponibles de estabilidad a largo plazo de los lotes primarios no cubren la vida útil propuesta concedida en el momento de la aprobación, se debe asumir el compromiso de continuar los estudios de estabilidad después de la aprobación para establecer firmemente la vida útil.

Cuando la presentación incluya datos de estabilidad a largo plazo de tres lotes de producción que cubran la vida útil propuesta, se considerará innecesario un compromiso

posterior a la aprobación. De lo contrario, se deberá asumir uno de los siguientes compromisos:

1. Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad de al menos tres lotes de producción, se debe asumir el compromiso de continuar con los estudios a largo plazo durante la vida útil propuesta y con los estudios acelerados durante 6 meses.
2. Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad en menos de tres lotes de producción, se debe hacer un compromiso para continuar los estudios a largo plazo a través de la vida útil propuesta y los estudios acelerados durante 6 meses, y colocar lotes de producción adicionales, hasta un total de al menos tres, en estudios de estabilidad a largo plazo a través de la vida útil propuesta y en estudios acelerados durante 6 meses.
3. Si la presentación no incluye datos de estabilidad sobre los lotes de producción, deberá establecerse el compromiso de someter los tres primeros lotes de producción a estudios de estabilidad a largo plazo durante el período de validez propuesto y a estudios acelerados durante 6 meses.

El protocolo de estabilidad utilizado para los estudios de los lotes de compromiso debe ser el mismo que el de los lotes primarios, a menos que se justifique científicamente lo contrario.

Cuando un cambio significativo en las condiciones de almacenamiento acelerado de los lotes primarios exija la realización de análisis intermedios, los análisis de los lotes de compromiso podrán realizarse en las condiciones de almacenamiento intermedio o acelerado. Sin embargo, si se produce un cambio significativo en la condición de almacenamiento acelerado de los lotes de compromiso, también deberán realizarse análisis en la condición de almacenamiento intermedio.

## **9. Evaluación del estudio de estabilidad**

Se debe adoptar un enfoque sistemático en la presentación y evaluación de la información sobre estabilidad, que debe incluir, según proceda, los resultados de los análisis físicas,

químicas, biológicas y microbiológicos, incluidos los atributos particulares de la forma farmacéutica (por ejemplo, la velocidad de disolución para formas farmacéuticas orales sólidas).

El propósito del estudio de estabilidad es establecer, basándose en los análisis de un mínimo de tres lotes del medicamento, una vida útil y las instrucciones de almacenamiento de la etiqueta aplicables a todos los lotes futuros del medicamento fabricados y envasados en circunstancias similares. El grado de variabilidad de los lotes individuales afecta a la confianza en que un futuro lote de producción se mantendrá dentro de las especificaciones durante toda su vida útil.

Cuando los datos muestran tan poca degradación y tan poca variabilidad, no es necesario realizar un análisis estadístico; debería bastar con justificar la omisión.

Un enfoque para analizar los datos de un atributo cuantitativo que se espera que cambie con el tiempo consiste en determinar el momento en el que el límite de confianza unilateral del 95 para la curva media se cruza con el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad de lote a lote es pequeña, es ventajoso combinar los datos en una sola estimación. Esto puede hacerse aplicando primero análisis estadísticos apropiados (por ejemplo, valores  $p$  para un nivel de significación de rechazo superior a 0,25) a las pendientes de las líneas de regresión y a los interceptos de tiempo cero para los lotes individuales. Si no es apropiado combinar los datos de varios lotes, la vida útil global debe basarse en el tiempo mínimo que cabe esperar que un lote permanezca dentro de los criterios de aceptación.

La naturaleza de la degradación determinará si los datos deben transformarse para el análisis de regresión lineal. Por lo general, la relación puede representarse mediante una función lineal, cuadrática o cúbica en una escala aritmética o logarítmica. Deberán emplearse métodos estadísticos para comprobar la bondad del ajuste de todos los lotes y de los lotes combinados (cuando proceda) a la línea o curva de degradación supuesta.

La extrapolación limitada de los datos en tiempo real de la condición de almacenamiento a largo plazo más allá del intervalo observado para ampliar la vida útil puede llevarse a cabo en el momento de la aprobación, si se justifica. Esta justificación debe basarse en lo que se conoce sobre los mecanismos de degradación, los resultados de los análisis en condiciones aceleradas, la bondad del ajuste de cualquier modelo matemático, el tamaño del lote, la existencia de datos de estabilidad de apoyo, etc. Sin embargo, esta extrapolación asume que la misma relación de degradación continuará aplicándose más allá de los datos observados.

Cualquier evaluación debe considerar no sólo la valoración, sino también los productos de degradación y otros atributos apropiados. Cuando proceda, deberá prestarse atención a la revisión de la adecuación del balance de masas y a los diferentes resultados de estabilidad y degradación. Información adicional respecto a la evaluación se incluye en el Anexo II.

### **10. Condición de conservación y rotulado**

En el rótulo debe indicarse la condición de conservación (temperatura y factores limitantes en caso de corresponder). Esta información debe basarse en la evaluación de la estabilidad del medicamento. Cuando proceda, deben proporcionarse instrucciones específicas, en particular para los medicamentos que no toleran la congelación.

Deben evitarse términos como "condiciones ambientales" o "temperatura ambiente".

Debe coincidir la conservación indicada en el rótulo y la estabilidad demostrada experimentalmente. En el rótulo del envase debe figurar la fecha de vencimiento.

#### 10.1 Indicaciones de rotulado para medicamentos

<b>Condición experimental del estudio de estabilidad</b>	<b>Temperatura de conservación <sup>a</sup></b>
25°C / 60% HR (largo plazo) 40°C / 75% HR (acelerada)	no almacenar por encima de 25°C
25°C / 60% HR (largo plazo) 30°C / 65% HR (intermedia, fallo en estabilidad acelerada)	no almacenar por encima de 25°C <sup>b</sup>
30°C / 65% HR (largo plazo) 40°C / 75% HR (acelerada)	no almacenar por encima de 30°C <sup>b</sup>

30°C / 75% HR (largo plazo) 40°C / 75% HR (acelerada)	no almacenar por encima de 30°C
5°C ± 3°C	almacenar en heladera (2°C a 8 °C)
-20°C ± 5°C	almacenar en freezer

<sup>a</sup> Durante el almacenamiento, el transporte y distribución, deben respetarse las buenas prácticas de distribución (BPD) vigentes.

<sup>b</sup> "Proteger de la humedad" debe añadirse según proceda.

A su vez, se podrá agregar en el rótulo una indicación, siempre y cuando se haya demostrado con el estudio de estabilidad, que permita excursiones de temperatura por encima de la temperatura de conservación indicada, por ejemplo para temperaturas de conservación por debajo de 25° se podrá indicar "se permite conservar entre 15 y 30 °C por periodos cortos de tiempo"

## 10.2 Declaraciones de rotulado en caso de existir factores limitantes

Deberán agregarse instrucciones de conservación adicionales en caso de que se demuestre la existencia de factores limitantes.

<b>Factor limitante</b>	<b>Indicación de almacenamiento adicional cuando sea relevante</b>
Productos que no toleran la refrigeración	No refrigerar o freezar <sup>a</sup>
Productos que no toleran temperatura de freezer	No conservar en freezer <sup>a</sup>
Productos sensibles a la luz	Proteger de la luz
Productos que no toleran temperatura excesiva (ej supositorios)	Conservar y transportar a temperatura inferior a 30°C
Productos higroscópicos	Proteger de la humedad
Dependiendo del tipo de envase	"Conservar en el envase original" "Mantenga el envase bien cerrado para proteger de la luz y la humedad"

<sup>a</sup> Dependiendo de la forma farmacéutica y de las propiedades del medicamento, puede existir riesgo de deterioro debido a cambios físicos si se somete a bajas temperaturas, por ejemplo en líquidos y semisólidos. Las bajas temperaturas también pueden afectar al envase en determinados casos. Puede ser necesaria una declaración adicional para tener en cuenta esta posibilidad.

## **11. Estabilidad en uso**

El objetivo de los análisis de estabilidad durante el uso es proporcionar información en el rotulado sobre la preparación, las condiciones de almacenamiento y el periodo de utilización de los medicamentos multidosis tras la apertura, reconstitución o dilución de una solución. Por ejemplo, un antibiótico inyectable suministrado en forma de polvo para reconstitución, o un medicamento oral sólido sensible a la humedad o higroscópico en un envase multidosis de gran formato (por ejemplo, un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de 500 comprimidos).

El análisis debe diseñarse de forma que simule el uso del medicamento en la práctica, teniendo en cuenta el volumen de llenado del envase y cualquier dilución o reconstitución antes del uso. A intervalos comparables a los que se producen en la práctica, deberán extraerse cantidades apropiadas mediante los métodos de extracción descritos en el prospecto del producto.

Deberán determinarse las propiedades físicas, químicas y microbianas del medicamento que sean susceptibles de cambiar durante el uso, almacenamiento, por el período de vida útil propuesto para el medicamento reconstituido. Se deberán realizar análisis a intervalos intermedios y al final de la vida útil propuesta sobre la cantidad remanente del medicamento en el envase. Para líquidos y semisólidos se deberá estudiar el contenido y la eficacia de los conservantes.

Deberán someterse a análisis al menos dos lotes, como mínimo de escala piloto. Al menos uno de estos lotes deberá analizarse en el final de su vida útil. Si no se dispone de resultados de análisis de un lote al final de la vida útil, se deberá someter a análisis un lote que se encuentre en el último intervalo de los estudios de estabilidad presentados. En general, no es necesario repetir estos análisis en los lotes de compromiso.

## **12. Estabilidad de productos semielaborados y productos elaborados a granel**

Cuando por cualquier circunstancia se requiere tener almacenado algún granel o producto semi-elaborado, sin continuar con el paso siguiente de su proceso de manera inmediata, se deberán realizar estudios de estabilidad que avalen el tiempo máximo de estiba.

Por ejemplo, cuando el producto a granel se almacena durante un largo periodo, antes de ser acondicionado y/o enviado de una planta de fabricación a otra planta para su acondicionamiento, se debe evaluar y estudiar el impacto en la estabilidad en el producto final y bajo las condiciones ambientales a las que está sometido. Asimismo, se deben tener en cuenta los productos intermedios que son almacenados y usados durante largos periodos de tiempo.

## **13. Estudios de estabilidad en curso (on-going)**

Se deberán seguir los lineamientos establecidos en la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación y Control vigentes.

## **14. Estudios de Estabilidad para Modificaciones al Registro.**

Dependiendo de la modificación al Registro solicitada, la Autoridad Sanitaria podría solicitar que se presente el estudio de estabilidad correspondiente según los lineamientos de la presente guía.

### **14.1 Nueva Forma de Dosificación**

Una nueva forma de dosificación se define como un medicamento que contiene el mismo IFA aprobada en el Registro en diferente vía de administración (por ejemplo, de oral a parenteral), nuevos sistemas de liberación (por ejemplo liberación inmediata a liberación retardada) y/o diferentes formas farmacéutica (por ejemplo de cápsula a tableta, solución a suspensión).

Los protocolos de estabilidad para las nuevas formas de dosificación deben seguir los mismos lineamientos que el medicamento original, sin embargo, puede ser aceptable en

ciertos casos justificados una estabilidad reducida (por ejemplo 6 meses acelerados y 6 meses a largo plazo de estudios en curso).

#### 14.2 Cambio del periodo de vida útil y/o cambio de las condiciones de conservación

Dependiendo del tipo de modificación solicitada, la Autoridad Sanitaria podrá solicitar que se presenten los estudios de estabilidad que avalen la modificación propuesta.

## **ANEXO I**

### **FOTOESTABILIDAD**

#### **1. Generalidades**

El estudio de fotoestabilidad debe formar parte del estudio en condiciones aceleradas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) y medicamentos. Se realiza para demostrar que, dado el caso, la exposición a la luz no tiene como resultado un cambio inaceptable. El estudio de fotoestabilidad se lleva a cabo en un único lote de material seleccionado. En algunas circunstancias, estos estudios deberían repetirse si se han hecho determinadas variaciones y cambios en el medicamento (por ej., formulación, acondicionamiento). La necesidad de repetir estos estudios viene dada por las características de fotoestabilidad determinadas en el momento de la presentación inicial de registro y del tipo de variación y/o cambio realizado.

Se recomienda que un enfoque sistemático del estudio de fotoestabilidad abarque, según proceda, estudios tales como:

- i) Estudios del principio activo;
- ii) Estudios del fármaco expuesto fuera del acondicionamiento primario y, si procede,
- iii) Estudios del fármaco en el acondicionamiento primario; y si procede ;
- iv) Estudios del fármaco en el envase comercial.

El alcance del estudio del medicamento debe establecerse evaluando si se ha producido o no un cambio aceptable al final del estudio de exposición a la luz como se describe en el diagrama de flujo de decisión para el estudio de fotoestabilidad de medicamentos. Un cambio aceptable si se cumplen los criterios de aceptación.

#### **2. Fuentes de Luz**

Las fuentes de luz descritas a continuación pueden usarse para el estudio de fotoestabilidad. El solicitante deberá mantener un control adecuado de la temperatura para reducir al mínimo el efecto de los cambios de temperatura localizados o bien incluir

un control oscuro en el mismo entorno, salvo que esté justificada otra acción. Para ambas opciones 1 y 2, el solicitante puede basarse en la especificación de distribución espectral del fabricante de la fuente de luz.

### 2.1 Opción 1

Cualquier fuente de luz destinada a producir una emisión similar a la emisión D65/ID65 estándar, tal como una lámpara fluorescente de luz de día artificial que combine radiación visible y ultravioleta (UV), lámpara de xenón o de haluro metálico. D65 es el estándar internacionalmente reconocido para la luz de día exterior, tal como se define en la norma ISO 10977 (1993). ID65 es el estándar de luz de día indirecta interior equivalente. Para una fuente de luz que emite una radiación significativa por debajo de los 320 nm, se puede adaptar un filtro(s) apropiado para eliminar dicha radiación.

### 2.2 Opción 2

Para la opción 2, se expondrá la misma muestra a la luz fluorescente blanca fría y a la lámpara que emite en el ultravioleta cercano.

1. Una lámpara fluorescente de luz blanca fría diseñada para producir una radiación similar a la especificada en la norma ISO 10977(1993); y
2. Una lámpara que emite en el ultravioleta cercano con una distribución espectral desde 320 nm hasta 400 nm con una emisión máxima de energía entre 350 nm y 370 nm; debe existir un porcentaje significativo de radiación UV en ambas bandas de 320 a 360 nm y de 360 a 400 nm.

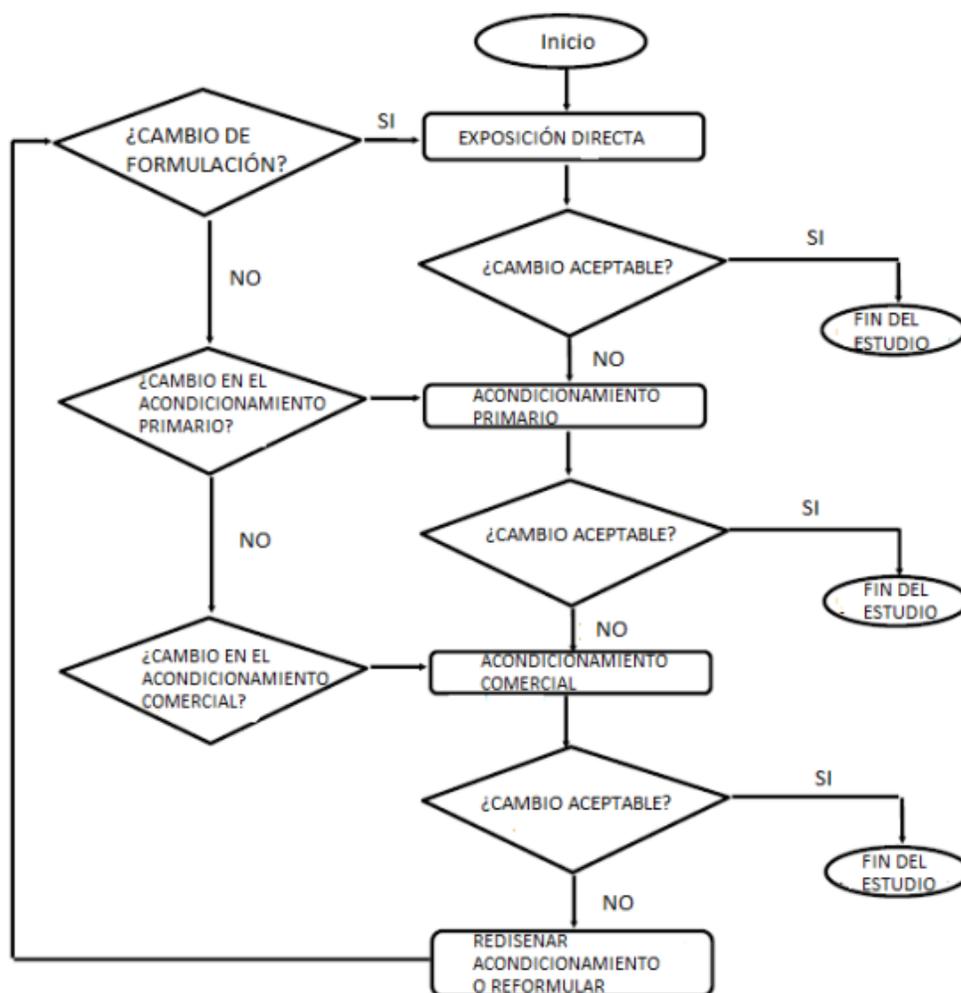
## **3. Procedimiento**

Para los estudios confirmatorios, las muestras deberán ser expuestas a la luz, proporcionando una iluminación global de no menos 1,2 millones de lux-hora y una energía en el ultravioleta cercano integrada de no menos de 200 vatios horas/metro cuadrado con el fin de poder hacer comparaciones directas entre el principio activo y el medicamento.

Las muestras se deben exponer una al lado de la otra mediante un sistema actinométrico químico validado con el fin de garantizar la exposición a la luz especificada o durante el período de tiempo adecuado cuando las condiciones se han controlado usando radiómetros/luxómetros calibrados. En el apartado “C - Anexo” se incluye un ejemplo de procedimiento actinométrico.

Si se usan muestras protegidas (por ej., envueltas en papel de aluminio) como controles oscuros para evaluar la contribución del cambio inducido químicamente respecto al cambio total observado, estas se colocarán al lado de la muestra auténtica.

### DIAGRAMA DE FLUJO DE DECISIÓN PARA ESTUDIOS DE FOTOESTABILIDAD PARA MEDICAMENTOS



## **A. INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (IFA)**

Para los IFAs, el estudio de fotoestabilidad debe constar de dos partes: estudio de degradación forzada y estudio confirmatorio.

El objetivo de los estudios de degradación forzada es evaluar la fotosensibilidad global del material para fines de desarrollo del método y/o elucidación de la vía de degradación. Para la validación de los procedimientos analíticos, este estudio se puede realizar en el IFA sólo y/o en soluciones/suspensiones simples. En estos estudios, las muestras deberán estar en envases químicamente inertes y transparentes. En estos estudios de degradación forzada, se pueden usar diferentes condiciones de exposición, dependiendo de la fotosensibilidad del principio activo en cuestión y de la intensidad de las fuentes de luz utilizadas. Para fines de desarrollo y validación, es adecuado limitar la exposición y finalizar los estudios si se produce una descomposición rápida. Para los estudios de materiales fotoestables, los estudios se terminarán después de haber utilizado un nivel de exposición apropiado. El diseño de estos experimentos se deja a discreción del solicitante, aunque se deberán justificar los niveles de exposición utilizados.

En condiciones forzadas, se pueden observar productos de descomposición que con muy pocas probabilidades se formarán en las condiciones usadas para los estudios confirmatorios. Esta información puede ser útil a la hora de desarrollar y validar métodos analíticos adecuados. Si en la práctica se ha demostrado que no se forman en los estudios confirmatorios, ya no es necesario seguir examinando estos productos de degradación.

Los estudios de confirmación se retomarán con posterioridad con el fin de proporcionar la información necesaria para la manipulación, acondicionamiento y etiquetado (ver sección 3 "Procedimiento" y A1 "Presentación de las Muestras", para más información sobre el diseño de estos estudios).

Durante la fase de desarrollo sólo se analiza un lote del IFA y, posteriormente, si el fármaco es claramente fotoestable o fotolábil, se deben confirmar las características de fotoestabilidad en un único lote seleccionado como se escribe en la Parte A. Si los

resultados del estudio confirmatorio son dudosos, se deberá realizar el análisis de dos lotes adicionales. Las muestras se deben seleccionar según lo descrito en la Parte A.

### **A1. Presentación de las muestras**

Se tomarán todas las precauciones necesarias para garantizar que se tienen en cuenta las características físicas de las muestras en estudio y se tomarán todas las medidas necesarias, tales como enfriar y/o colocar las muestras en envases cerrados, para garantizar que se reducen al mínimo los efectos de los cambios en los estados físicos, tales como sublimación, evaporación o fusión. Todas estas precauciones deben ir destinadas a proporcionar la mínima interferencia con la exposición de las muestras de estudio. También se deberán considerar las posibles interacciones entre las muestras y cualquier material utilizado para los envases o para la protección general de la muestra, y dichas interferencias se eliminarán siempre que no sean relevantes para la realización del estudio.

Como exposición directa para las muestras de principios activos sólidos, se deberá colocar una cantidad apropiada de muestra en una placa de vidrio o plástico apropiado y, en caso necesario, se protegerá con una cubierta transparente adecuada. Los principios activos sólidos deberán estar esparcidos por todo el envase de modo que el grosor no supere generalmente los 3 milímetros. Los principios activos que son líquidos deberán exponerse en envases químicamente inertes y transparentes.

### **A2. Análisis de las muestras**

Al final del período de exposición, las muestras se deben examinar para detectar cualquier cambio en las propiedades físicas (por ej., aspecto, claridad o color de la solución) y para valoración y análisis de los productos de degradación mediante un método adecuadamente validado para los posibles productos originados en los procesos de degradación fotoquímica.

En el caso de muestras de principios activos sólidos, la toma de muestras debe garantizar que en los análisis individuales se utiliza una fracción representativa. Consideraciones

similares en cuanto a la toma de muestras, tales como la homogeneización de la muestra completa, se aplican a otros materiales que pueden no ser homogéneos tras la exposición. Si en el análisis se utilizan controles oscuros, el análisis de la muestra expuesta debería realizarse simultáneamente con la muestra protegida usada como control oscuro.

### **A3. Valoración de los resultados**

Los estudios de degradación forzada deberán diseñarse para proporcionar información adecuada para desarrollar y validar los métodos de estudio para los estudios confirmatorios. Estos métodos de estudio deberán ser capaces de resolver y detectar los degradados que aparecen durante los estudios confirmatorios. Cuando se evalúan los resultados de estos estudios, es importante reconocer que forman parte de los estudios en condiciones aceleradas y, por consiguiente, no están diseñados para establecer límites cualitativos o cuantitativos para el cambio.

Los estudios confirmatorios deberían identificar las medidas de precaución necesarias en la fabricación o en la formulación del fármaco y si es necesario un acondicionamiento resistente a la luz. Cuando se evalúan los resultados de los estudios confirmatorios para determinar si el cambio debido a la exposición a la luz es aceptable, es importante considerar los resultados de otros estudios de estabilidad con el fin de garantizar que el IFA estará dentro de los límites justificados en el momento del uso.

### **B. MEDICAMENTO**

Los estudios realizados en los medicamentos deberán llevarse a cabo de manera secuencial, comenzando con el estudio del medicamento totalmente expuesto, prosiguiendo a continuación, si es necesario, con el producto en el envase primario y seguidamente en el secundario. El análisis debe proseguir hasta que los resultados demuestran que el medicamento está adecuadamente protegido de la luz. El medicamento debería exponerse a las condiciones de luz descritas en el procedimiento de la sección 3 “Procedimiento”.

Durante la fase de desarrollo sólo se analiza un lote del medicamento y, posteriormente, si el medicamento es fotoestable o fotolábil, se deben confirmar las características de fotoestabilidad en un único lote seleccionado como se escribe en la Parte B. Si los resultados del estudio confirmatorio son dudosos, se deberá realizar el análisis de dos lotes adicionales.

Para algunos medicamentos, donde se ha demostrado que el acondicionamiento primario es completamente impenetrable a la luz, tales como tubos o láminas de aluminio, el estudio sólo se realizará en el medicamento expuesto directamente.

Podría ser adecuado analizar determinados medicamentos tales como líquidos para perfusión, cremas para la piel, etc., para validar su fotoestabilidad durante el uso. El alcance de este análisis dependerá y estará relacionado con las instrucciones de uso.

Los procedimientos analíticos usados deben ser adecuadamente validados.

#### **B1. Presentación de las muestras**

Se tomarán todas las precauciones necesarias para garantizar que se tienen en cuenta las características físicas de las muestras de estudio y se tomarán todas las medidas necesarias, tales como enfriar y/o colocar las muestras en envases cerrados, para garantizar que se reducen al mínimo los efectos de los cambios en los estados físicos, tales como sublimación, evaporación o fusión. Todas estas precauciones deben ir destinadas a proporcionar la mínima interferencia con la irradiación de las muestras de estudio. También se deberán considerar las posibles interacciones entre las muestras y cualquier material utilizado para los envases o para la protección general de la muestra, y dichas interferencias se eliminarán siempre que no sean relevantes para la realización del estudio.

Siempre que sea posible, cuando se analicen las muestras del medicamento fuera del acondicionamiento primario, estas deberán presentarse en una forma similar a las condiciones mencionadas para el IFA. Las muestras deberán colocarse de forma que se

ofrezca la máxima área de exposición a la fuente de luz. Por ejemplo, los comprimidos, cápsulas, etc. se extenderán en una única capa.

Si no es posible la exposición directa (por ej., debido a la oxidación de un medicamento), la muestra debería colocarse en un envase transparente inerte protector adecuado (por ej., cuarzo).

Si se necesita analizar el fármaco en el acondicionamiento inmediato o en el comercial, las muestras se colocarán horizontalmente o transversalmente con respecto a la fuente de luz, lo que proporcione la exposición más uniforme de las muestras. Cuando se analicen envases de gran volumen, puede que sea necesario realizar algunos ajustes de las condiciones del análisis (por ej., envases para dispensación).

## **B2. Análisis de las muestras**

Al final del período de exposición, las muestras se deben examinar para detectar cualquier cambio en las propiedades físicas (por ej., aspecto, claridad o color de la solución, disolución/disgregación en formas farmacéuticas, tales como cápsulas, etc.) y para valoración y análisis de los productos de degradación mediante un método adecuadamente validado para los posibles productos originados en los procesos de degradación fotoquímica.

Cuando se analizan muestras de polvo, la toma de muestras debe garantizar que en los análisis individuales se utiliza una fracción representativa. En el caso de medicamentos en formas farmacéuticas orales sólidas, el análisis se realizará en una mezcla de tamaño apropiado de, por ejemplo, 20 comprimidos o cápsulas. Consideraciones similares en cuanto a la toma de muestras, tales como la homogeneización o la solubilización de la muestra completa, se aplican a otros materiales que pueden no ser homogéneos tras la exposición (por ej., cremas, pomadas, suspensiones, etc.). Si en el análisis se utilizan controles oscuros, el análisis de la muestra expuesta debería realizarse simultáneamente con la muestra protegida usada como control oscuro.

### **B3. Análisis de los resultados**

Dependiendo del alcance del cambio, podría ser necesario un etiquetado o acondicionamiento especial con el fin de mitigar la exposición a la luz. Cuando se evalúan los resultados de los estudios confirmatorios para determinar si el cambio debido a la exposición a la luz es aceptable, es importante considerar los resultados obtenidos en otros estudios de estabilidad con el fin de garantizar que el medicamento estará dentro de las especificaciones propuestas durante el período de validez.

### **C. ANEXO - Actinometría química de la quinina**

A continuación se presentan los detalles de un procedimiento actinométrico para el control de la exposición a una lámpara fluorescente que emite en el UV cercano (basado en un estudio de la FDA/Instituto Nacional de Normas y Tecnología). Este mismo procedimiento se puede usar para otras fuentes de luz/sistemas actinométricos, aunque cada sistema actinométrico debería calibrarse para la fuente de luz utilizada.

Preparar una cantidad suficiente de una solución acuosa de monoclórhidrato de quinina dihidrato al 2 por ciento peso/volumen (disolver calentando si es necesario).

#### Opción 1

Añadir 10 mililitros (ml) de la solución a una ampolla incolora de 20 ml, cerrar herméticamente y usar como muestra. Por otro lado, añadir 10 ml de la solución a una ampolla incolora de 20 ml (véase nota 1), cerrar herméticamente, envolver en una lámina de aluminio para protegerla completamente de la luz y usar esta como control. Exponer la muestra y el control a la fuente de luz durante un número adecuado de horas.

Después de la exposición, determinar las absorbancias de la muestra (AT) y del control (Ao) a 400 nm usando una longitud de recorrido de 1 centímetro (cm). Calcular el cambio en la absorbancia,  $\Delta A = AT - Ao$ . La duración de la exposición debe ser suficiente como para garantizar un cambio en la absorbancia de al menos 0,9.

## Opción 2

Llenar una celda de cuarzo de 1 cm y usar como muestra. Por otro lado, llenar una celda de 1 cm de cuarzo, envolver con una lámina de aluminio para protegerla completamente de la luz y usar esta como control.

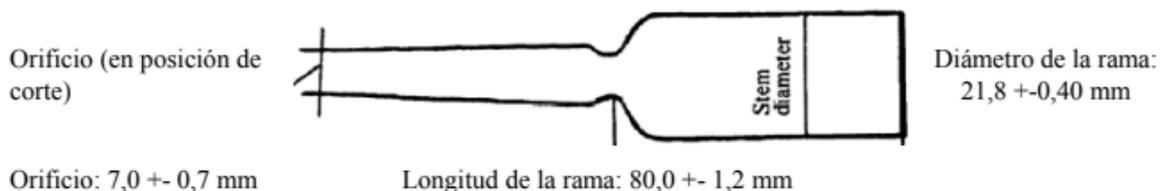
Exponer la muestra y el control a la fuente de luz durante un número adecuado de horas. Después de la exposición, determinar las absorbancias de la muestra (AT) y del control (Ao) a 400 nm. Calcular el cambio en la absorbancia,  $\Delta A = AT - Ao$ . La duración de la exposición debe ser suficiente como para garantizar un cambio en la absorbancia de al menos 0,5.

Se pueden usar configuraciones de acondicionamiento alternativas si están adecuadamente validadas.

Se pueden usar actinómetros químicos alternativos validados.

Nota 1: Forma y Dimensiones (Véase la Norma de la industria japonesa (JIS) R3512 (1974) para las

especificaciones de una ampolla)



## ANEXO II

### DISEÑO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA CASOS EXTREMOS (BRACKETING) Y MATRICES (MATRIXING)

#### 1. Generalidades

El Anexo tiene como objetivo brindar recomendaciones sobre el diseño de estudios del análisis de casos extremos (bracketing) y el análisis mediante matrices (matrixing) a los estudios de estabilidad.

Un diseño de estudio completo es aquel en el que se analizan muestras para cada combinación de todos los factores de diseño en todos los intervalos. Un diseño reducido es aquel en el que no se analizan todas las muestras de cada combinación de factores en todos los momentos. Un diseño reducido puede ser una alternativa adecuada a un diseño completo cuando intervienen múltiples factores de diseño.

Cualquier diseño reducido debe tener la capacidad de predecir adecuadamente el período de reanálisis o la vida útil. Antes de considerar un diseño reducido, deben evaluarse y justificarse determinados supuestos. Debe tenerse en cuenta el riesgo potencial de establecer un período de reanálisis o una vida útil más cortos que los que podrían derivarse de un diseño completo debido a la menor cantidad de datos recopilados.

En el transcurso de un estudio de diseño reducido, puede considerarse la posibilidad de cambiar a un estudio completo o a un diseño menos reducido si se aporta una justificación y se siguen los principios de los diseños completos y los diseños reducidos. Sin embargo, deberán realizarse los ajustes adecuados en el análisis estadístico, cuando corresponda, para tener en cuenta el aumento del tamaño de la muestra como resultado del cambio. Una vez cambiado el diseño, deberán realizarse análisis completos o menos reducidos durante los intervalos restantes del estudio de estabilidad.

## **2. Aplicabilidad de los diseños reducidos**

Los diseños reducidos pueden aplicarse al estudio de estabilidad de la mayoría de los tipos de medicamentos, aunque debe proporcionarse una justificación adicional para ciertos sistemas complejos de administración de fármacos en los que existe un gran número de interacciones potenciales fármaco-dispositivo. Para el estudio de IFAs, el análisis mediante matrices tiene una utilidad limitada y el análisis de casos extremos no suele ser aplicable.

La posibilidad de aplicar el análisis de casos extremos o el análisis mediante matrices depende de las circunstancias, tal como se menciona más adelante. El uso de cualquier diseño reducido debe justificarse. En algunos casos, la condición descrita en este Anexo es justificación suficiente para su uso, mientras que en otros casos, se debe proporcionar una justificación adicional. El tipo y nivel de justificación en cada uno de estos casos dependerá de los datos de apoyo disponibles. La variabilidad de los datos y la estabilidad del producto, como demuestran los datos de apoyo, deben tenerse en cuenta cuando se aplique un diseño mediante matrices.

El análisis de casos extremos y el análisis mediante matrices son diseños reducidos basados en principios diferentes. Por lo tanto, el uso conjunto de análisis de casos extremos y de análisis mediante matrices debe ir precedido de una cuidadosa consideración y justificación científica.

## **3. Análisis de casos extremos (Bracketing)**

El bracketing es el diseño del estudio de estabilidad de tal manera que sólo las muestras en los extremos de ciertos factores de diseño (por ejemplo, dosificación, tamaño del recipiente y/o llenado) se analizan en todos los intervalos como en un diseño completo. El diseño supone que la estabilidad de cualquier nivel intermedio está representada por la estabilidad de los extremos probados.

El uso de un diseño de análisis de casos extremos no se consideraría apropiado si no se puede demostrar que las dosificaciones o los tamaños y/o llenados de los envases seleccionados para los análisis son realmente los extremos.

### 3.1 Factores de diseño

Los factores de diseño son variables (por ejemplo, dosificación, tamaño del recipiente y/o llenado) que deben evaluarse en el diseño de un estudio por su efecto en la estabilidad del producto.

#### 3.1.a Dosificación

El análisis de casos extremos puede aplicarse a estudios con múltiples concentraciones (dosificaciones) de formulaciones idénticas o estrechamente relacionadas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a (1) cápsulas de diferente concentración fabricadas con diferentes tamaños a partir de la misma mezcla de polvos, (2) comprimidos de diferentes concentraciones fabricados comprimiendo cantidades variables de del mismo granulado, y (3) soluciones orales de diferentes concentraciones con formulaciones que sólo difieren en excipientes menores (por ejemplo, colorantes, aromatizantes).

Si se justifica, el análisis de casos extremos puede aplicarse a estudios con múltiples concentraciones cuando las cantidades relativas de fármaco y excipientes cambian en una formulación. Dicha justificación puede incluir la demostración de perfiles de estabilidad comparables entre las diferentes concentraciones de los lotes clínicos o de desarrollo.

En los casos en que se utilicen diferentes excipientes en las distintas concentraciones, por lo general no se debe aplicar el análisis de casos extremos.

#### 3.1.b Tamaños y/o llenados de los envases

El sistema de análisis de casos extremos puede aplicarse a estudios del mismo envase en los que varía el tamaño del envase o el llenado, mientras que el otro permanece constante. Sin embargo, si se considera un diseño de análisis de casos extremos en el que varían tanto el tamaño del envase como el llenado, no se debe suponer que los envases

más grande y más pequeño representan los extremos de todas las configuraciones de envasado. Se debe tener cuidado de seleccionar los extremos comparando las diversas características del envase que puedan afectar a la estabilidad del producto. Estas características incluyen el espesor de la pared del envase, la geometría, la relación superficie/volumen, la relación espacio de cabeza/volumen, la tasa de permeación de vapor de agua o la tasa de permeación de oxígeno por unidad de dosificación o unidad de volumen de llenado, según proceda.

Con justificación, se puede aplicar el análisis de casos extremos a los estudios de un mismo envase primario, cuando el secundario es diferente. La justificación podría incluir un análisis de las tasas de permeación relativas de los envases realizado mediante diseño de casos extremos.

### 3.2 Consideraciones de diseño y riesgos potenciales

Si, después de iniciar los estudios, ya no se espera que uno de los extremos sea comercializado, se puede mantener el diseño del estudio para avalar los sistemas intermedios dentro de los casos extremos. Debe establecerse el compromiso de realizar estudios de estabilidad sobre los extremos comercializados después de la aprobación.

Antes de aplicar un diseño de casos extremos, se debe evaluar su efecto en el período de reanálisis o en la estimación de la vida útil. Si se demuestra que la estabilidad de los extremos es diferente, la vida útil de los productos intermedios no debe ser superior a la del extremo menos estable.

### 3.3 Ejemplo de diseño

En la Tabla 1 se presenta un ejemplo de diseño de análisis de casos extremos. Este ejemplo se basa en un medicamento disponible en tres concentraciones y tres tamaños de envase. En este ejemplo de polietileno de alta densidad de 15 ml y 500 ml representan realmente los extremos. Los lotes de cada combinación seleccionada en cada intervalo, como en un diseño completo.

TABLA 1: Ejemplo de diseño de casos extremos

Dosificación		50 mg			75 mg			100 mg		
Lote		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Tamaño de envase	15 mL	A	A	A				A	A	A
	100 mL									
	500 mL	A	A	A				A	A	A

A: muestra analizada.

#### 4. Análisis mediante matrices (Matrixing)

El análisis mediante matrices es el diseño de un programa de estabilidad de forma que un subconjunto seleccionado del número total de muestras posibles para todas las combinaciones de factores se someta a análisis en un momento determinado. En un momento posterior, se analizará otro subconjunto de muestras para todas las combinaciones de factores. El diseño supone que la estabilidad de cada subconjunto de muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras en un momento dado. Las diferencias en las muestras de un mismo medicamento deben identificarse, por ejemplo, como diferentes lotes, diferentes concentraciones, diferentes tamaños del mismo envase y posiblemente, en algunos casos, diferentes envases.

Cuando el envase secundario contribuye a la estabilidad del medicamento, el análisis mediante matrices debe realizarse en el envase secundario.

Cada condición de almacenamiento debe tratarse por separado bajo su propio diseño de matriz. El diseño mediante matrices no debe realizarse a todos los atributos de análisis. Sin embargo, se pueden aplicar diseños alternativos de matrices para diferentes atributos de análisis si se justifican.

#### 4.1 Factores de diseño

Los diseños mediante matrices pueden aplicarse a dosificaciones con formulaciones idénticas o estrechamente relacionadas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a (1) cápsulas de diferentes concentraciones fabricadas con diferentes tamaños a partir de la misma mezcla de polvos, (2) comprimidos de diferentes concentraciones fabricados comprimiendo diferentes granulaciones, y (3) soluciones orales de diferentes concentraciones con formulaciones que difieren sólo en excipientes menores (por ejemplo, colorantes o aromatizantes).

Otros ejemplos de factores de diseño que pueden realizarse mediante matrices incluyen lotes fabricados mediante el mismo proceso y equipo, y tamaños de envases y/o llenados en el mismo envase.

Con justificación, los diseños matriciales pueden aplicarse, por ejemplo, a diferentes concentraciones en las que cambien las cantidades relativas de IFA y excipientes o cuando se utilicen diferentes excipientes o a diferentes envases.

Por lo general, la justificación debe basarse en datos de apoyo. Por ejemplo, para matrices considerando dos envases diferentes, los datos justificativos podrían ser similares tasas de permeabilidad al vapor de agua o de protección contra la luz. Como alternativa, se pueden aportar datos que demuestran que el medicamento no se ve afectado por el oxígeno, la humedad o la luz.

#### 4.2 Consideraciones sobre el diseño

Un diseño mediante matriz debe equilibrarse en la medida de lo posible para que cada combinación de factores se pruebe en la misma medida a lo largo de la duración prevista del estudio y hasta el último intervalo antes de la presentación. Sin embargo, debido a que se recomienda realizar análisis completos en determinados intervalos, como se explica más adelante, puede ser difícil lograr un equilibrio completo en un diseño en el que los intervalos son mediante matrices.

En un diseño en el que los intervalos son matriciales, todas las combinaciones de factores seleccionadas deben probarse en los intervalos inicial y final, mientras que sólo determinadas fracciones de las combinaciones designadas deben probarse en cada intervalo intermedio.

Si no se dispone de datos completos a largo plazo para la vida útil propuesta para su revisión antes de la aprobación, todas las combinaciones seleccionadas de lote, dosificación, tamaño del envase y llenado, entre otras cosas, también deberán probarse a los 12 meses o en el último punto temporal antes de la presentación.

Además, se deberá disponer de datos de al menos tres momentos, incluido el inicial, para cada lote seleccionado, para cada combinación seleccionada durante los primeros 12 meses del estudio. Para matrices en condiciones de almacenamiento acelerado o intermedio, se debe tener cuidado de asegurar que los análisis se realicen en un mínimo de tres momentos, incluyendo el inicial y el final, para cada combinación seleccionada.

Cuando se aplique una matriz sobre factores de diseño, si una dosificación o tamaño de envase y/o envase y/o llenado ya no se destina a la comercialización, los análisis de estabilidad de esa dosificación o tamaño de envase y/o llenado pueden continuar para respaldar las otras dosificaciones o tamaños de envase y/o llenado en el diseño.

#### 4.3 Ejemplos de diseño

En la Tabla 2 se muestran ejemplos de diseños matriciales en intervalos para un medicamento en dos concentraciones (S1 y S2) se muestran en la Tabla 2. Los términos "reducción a la mitad" y "reducción a un tercio" se refieren a la estrategia de reducción aplicada inicialmente al diseño completo del estudio. Por ejemplo una "reducción a la mitad" elimina inicialmente uno de cada dos intervalos del diseño del estudio completo y una "reducción a un tercio" elimina uno de cada tres. En los ejemplos mostrados en la Tabla 2, las reducciones son inferiores a la mitad y a un tercio debido a la inclusión de análisis completos de todas las combinaciones de factores en algunos intervalos, como se comenta en la sección 2.4.2. Estos ejemplos incluyen análisis completos en los intervalos

inicial, final y a los 12 meses. Por lo tanto, la reducción final es inferior a la mitad (24/48) o a un tercio (16/48), y en realidad es de 15/48 o 10/48, respectivamente.

Tabla 2: Ejemplos de diseños de matrices en intervalos para un medicamento con dos dosificaciones

"Reducción a la mitad"

Tiempo (meses)			0	3	6	9	12	18	24	36
Dosificación	D1	Lote 1	A	A		A	A		A	A
		Lote 2	A	A		A	A	A		A
		Lote 3	A		A		A	A		A
	D2	Lote 1	A		A		A		A	A
		Lote 2	A	A		A	A	A		A
		Lote 3	A		A		A		A	A

A: muestra analizada.

"Reducción a un tercio"

Tiempo (meses)			0	3	6	9	12	18	24	36
Dosificación	D1	Lote 1	A	A		A	A		A	A
		Lote 2	A	A	A		A	A		A
		Lote 3	A		A	A	A	A	A	A
	D2	Lote 1	A		A	A	A	A	A	A
		Lote 2	A	A		A	A		A	A
		Lote 3	A	A	A		A	A		A

A: muestra analizada.

En los cuadros 3a y 3b figuran ejemplos adicionales de diseños de matrices para un medicamento con tres concentraciones y tres tamaños de envase en los cuadros 3a y 3b. La Tabla 3a muestra un diseño mediante matrices en intervalos solamente y la Tabla 3b muestra un diseño mediante matrices en puntos y factores. En el cuadro 3a se prueban

todas las combinaciones de lote, dosificación y envase, mientras que en la Tabla 3b, algunas combinaciones de lote, dosificación y tamaño del envase.

3a: “Matriz sobre intervalos”

Dosificación	D1			D2			D3		
Tamaño de envase	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Lote 1	A1	A2	A3	A2	A3	A1	A3	A1	A2
Lote 2	A2	A3	A1	A3	A1	A2	A1	A2	A3
Lote 3	A3	A1	A2	A1	A2	A3	A2	A3	A1

3b: “Matriz sobre intervalos y factores”

Dosificación	D1			D2			D3		
Tamaño de envase	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Lote 1	A1	A2		A2		A1		A1	A2
Lote 2		A3	A1	A3	A1		A1		A3
Lote 3	A3		A2		A2	A3	A2	A3	

Referencias:

Intervalos (meses)	0	3	6	9	12	18	24	36
A1	A		A	A	A	A	A	A
A2	A	A		A	A		A	A
A3	A	A	A		A	A		A

D1, D2 y D3 representan las diferentes dosificaciones. A, B y C representan los diferentes tamaños de envases. A = muestra analizada.

#### 4.4 Aplicabilidad y grado de reducción

Lo siguiente debe tenerse en cuenta cuando se contemple un diseño mediante matriz:

- conocimiento de la variabilidad de los datos
- estabilidad esperada del producto
- disponibilidad de datos de apoyo
- diferencias de estabilidad del producto dentro de un factor o entre factores

y/o

- número de combinaciones de factores en el estudio

En general, un diseño matricial es aplicable si los datos de apoyo indican una estabilidad predecible del producto. El diseño matricial es apropiado cuando los datos de apoyo muestran sólo una pequeña variabilidad. Sin embargo, cuando los datos de apoyo muestran variabilidad, debe justificarse estadísticamente un diseño matricial. Si los datos de apoyo muestran una gran variabilidad, no debe aplicarse un diseño matricial.

Una justificación estadística podría basarse en una evaluación del diseño matricial propuesto con respecto a su poder para detectar diferencias entre factores en las tasas de degradación o su precisión en la estimación de la vida útil.

Si se considera aplicable un diseño matricial, el grado de reducción que puede lograrse a partir de un diseño completo depende del número de combinaciones de factores que se evalúen. Cuantos más factores se asocien a un producto y más niveles haya en cada factor, mayor será el grado de reducción que pueda considerarse. Sin embargo, cualquier diseño reducido debe tener la capacidad de predecir adecuadamente la vida útil del medicamento.

#### 4.5 Riesgo potencial

Debido a la reducida cantidad de datos recopilados, un diseño matricial sobre factores distintos de los intervalos suele tener menos precisión en la estimación de la vida útil y produce una vida útil más corta que el diseño completo correspondiente. Además, un diseño matricial de este tipo puede tener una potencia insuficiente para detectar determinados efectos principales o de interacción, lo que conduce a una agrupación incorrecta de los datos de diferentes factores de diseño durante la estimación de la vida

útil. Si se produce una reducción excesiva del número de combinaciones de factores ensayadas y los datos de las combinaciones de factores ensayadas no pueden agruparse para establecer una vida útil única, puede resultar imposible estimar las vidas útiles de las combinaciones de factores que faltan.

Un diseño de estudio que se base únicamente en intervalos tendría a menudo una capacidad similar a la de un diseño completo para detectar diferencias en las tasas de cambio entre factores y establecer una vida útil fiable. Esta característica existe porque se asume la linealidad y porque los análisis completos de todas las combinaciones de factores seguirían realizándose tanto en el intervalo inicial como en el último intervalo antes de la presentación.

#### **5. Evaluación de los datos**

Los datos de estabilidad de los estudios con un diseño reducido deben tratarse de la misma manera que los datos de los estudios con un diseño completo.

## ANEXO III

### EVALUACIÓN DE DATOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

#### 1. Principios Generales

Este Anexo describe cuándo y cómo se puede considerar la extrapolación al proponer un período de reanálisis para un IFA o una vida útil para un medicamento que se extienda más allá del período cubierto por los datos disponibles del estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento a largo plazo.

Aunque se esperan variaciones analíticas y de fabricación normales, es importante que el medicamento se formule con la intención de proporcionar el 100 por ciento de la cantidad de principio activo indicada en el rótulo en el momento de la liberación del lote. Si los resultados de la valoración de los lotes utilizados para respaldar la solicitud de registro son superiores al 100 por ciento de lo declarado en el rótulo en el momento de la liberación del lote, después de tener en cuenta las variaciones analíticas y de fabricación, se puede sobrestimar la vida útil propuesta en la solicitud. Por otro lado, si los resultados de la valoración de un lote es inferior al 100 por ciento de lo declarado en el rótulo en el momento de la liberación del lote, podría caer por debajo del criterio de aceptación más bajo antes del final de la vida útil propuesta.

Se debe evaluar un adecuado balance de masa. Se deben considerar los factores que pueden causar una aparente pérdida de balance de masa, incluidos, por ejemplo, los mecanismos de degradación y la capacidad indicativa de estabilidad y la variabilidad inherente de los procedimientos analíticos.

Cada atributo debe evaluarse por separado y debe realizarse una evaluación general de los hallazgos con el fin de proponer un período de reanálisis o vida útil. El período de reanálisis o la vida útil propuesta no debe exceder el previsto para ningún atributo individual.

El árbol de decisiones en el Apéndice A describe un enfoque gradual para la evaluación de datos de estabilidad y cuándo y cuánta extrapolación se puede considerar para un período de análisis o vida útil propuesto. El Apéndice B proporciona (1) información sobre cómo analizar datos a largo plazo para los atributos de análisis cuantitativos apropiados de un estudio con un diseño multifactorial, completo o reducido, (2) información sobre cómo usar el análisis de regresión para la estimación del período de reanálisis o la vida útil, y (3) ejemplos de procedimientos estadísticos para determinar la posibilidad de combinar datos de diferentes lotes u otros factores. Los ejemplos y referencias no cubren todos los enfoques estadísticos aplicables.

En general, se puede suponer que ciertos atributos químicos cuantitativos (p. ej., valoración, productos de degradación, contenido de conservantes) para el IFA o el medicamento siguen una cinética de orden cero durante el almacenamiento a largo plazo. Los datos para estos atributos son, por lo tanto, susceptibles al tipo de análisis estadístico descrito en el Apéndice B, incluida la regresión lineal y los análisis de agrupabilidad. Aunque la cinética de otros atributos cuantitativos (p. ej., pH, disolución) generalmente no se conoce, se puede aplicar el mismo análisis estadístico, si corresponde. Los atributos cualitativos y los atributos microbiológicos no son susceptibles de este tipo de análisis estadístico.

Las recomendaciones sobre enfoques estadísticos en este Anexo no pretenden implicar que se prefiera el uso de la evaluación estadística cuando pueda justificarse que es innecesaria. Sin embargo, el análisis estadístico es necesario para respaldar la extrapolación de períodos de reanálisis o vida útil.

## **2. Presentación de datos**

Los datos de todos los atributos deben presentarse en un formato adecuado (p. ej., tabular, gráfico, narrativo) y debe incluirse una evaluación de dichos datos en la solicitud. Los valores de los atributos cuantitativos en todos los intervalos de tiempo deben informarse numéricamente (p. ej., valoración como porcentaje de lo declarado en el rótulo). Si se realiza análisis estadístico, el procedimiento utilizado y los supuestos que

subyacen al modelo deben establecerse y justificarse. Se debe incluir un resumen tabulado del resultado del análisis estadístico y/o una presentación gráfica de los datos a largo plazo.

### **3. Extrapolación**

La extrapolación es la práctica de usar un conjunto de datos conocido para inferir información sobre datos futuros. En la aplicación se puede proponer la extrapolación para extender el período de reanálisis o la vida útil más allá del período cubierto por los datos a largo plazo, particularmente si no se observa un cambio significativo en la condición acelerada. La extrapolación de los datos de estabilidad apropiada dependerá del grado de conocimiento sobre el patrón de cambio, la bondad de ajuste de cualquier modelo matemático y la existencia de datos de apoyo relevantes. Cualquier extrapolación se debe realizar de modo que el período de reanálisis extendido o la vida útil sean válidos para un lote futuro lanzado con resultados de análisis cercanos a los criterios de aceptación de liberación.

Una extrapolación de los datos de estabilidad asume que el mismo patrón de cambio seguirá aplicándose más allá del período cubierto por los datos a largo plazo. La corrección del patrón de cambio asumido es fundamental cuando se considera la extrapolación. Al estimar una línea o curva de regresión para ajustar los datos a largo plazo, los datos mismos proporcionan una verificación de la corrección del patrón de cambio supuesto, y se pueden aplicar métodos estadísticos para probar la bondad del ajuste de los datos a la línea supuesta o curva. No es posible tal verificación interna más allá del período cubierto por los datos a largo plazo. Por lo tanto, un período de reanálisis o una vida útil otorgada sobre la base de la extrapolación siempre debe verificarse mediante datos adicionales de estabilidad a largo plazo tan pronto como estos datos estén disponibles. Se debe incluir en el protocolo para lotes de compromiso un punto de tiempo que corresponda al final del período extrapolado de reanálisis o vida útil.

#### **4. Evaluación de datos para el período de reanálisis o la estimación de la vida útil de IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados a temperatura ambiente**

Se debe realizar una evaluación sistemática de los datos de los estudios de estabilidad, como se ilustra en esta sección. Los datos de estabilidad para cada atributo deben evaluarse secuencialmente. Para los IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados a temperatura ambiente, la evaluación debe comenzar con cualquier cambio significativo en la condición acelerada y, si procede, en la condición intermedia, y progresar a través de las tendencias y la variabilidad de los datos a largo plazo. Se delimitan las circunstancias en las que puede ser apropiada la extrapolación del período de reanálisis o de la vida útil más allá del período cubierto por los datos a largo plazo. En el Apéndice A se proporciona un árbol de decisiones como ayuda.

##### **4.1 Ningún cambio significativo en condiciones aceleradas**

Cuando no se produce ningún cambio significativo en la condición acelerada, el período de reanálisis o la vida útil dependerá de la naturaleza de los datos a largo plazo y acelerados.

##### **4.1.a Datos a largo plazo y datos acelerados que evidencian pocos o ningún cambio a lo largo del tiempo y poca o ninguna variabilidad**

Cuando los datos a largo plazo y los datos acelerados de un atributo evidencian pocos o ningún cambio a lo largo del tiempo y poca o ninguna variabilidad, puede ser evidente que el IFA o medicamento se mantendrá dentro de los criterios de aceptación de dicho atributo durante el período de reanálisis o el período de validez propuesto. En estas circunstancias, normalmente se considera innecesario un análisis estadístico, pero debe justificarse la omisión. La justificación puede incluir una discusión sobre el patrón de cambio o la ausencia de cambio, la relevancia de los datos acelerados, el balance de masa y/u otros datos de apoyo descritos en la Parte A para IFA o Parte B para medicamentos. Puede proponerse la extrapolación del período de reanálisis o de vida útil más allá del período cubierto por los datos a largo plazo. El período de reanálisis o la vida útil

propuestos pueden ser hasta el doble del período cubierto por los datos a largo plazo, pero no deben superar en más de 12 meses dicho período.

#### 4.1.b Datos a largo plazo o acelerados que muestren cambios en el tiempo y/o variabilidad

Si los datos a largo plazo o acelerados de un atributo muestran cambios a lo largo del tiempo y/o variabilidad dentro de un factor o entre factores, el análisis estadístico de los datos a largo plazo puede ser útil para establecer un nuevo período de reanálisis o un período de vida útil. Cuando se observen diferencias en la estabilidad entre lotes o entre otros factores (por ejemplo, resistencia, tamaño del envase y/o llenado) o combinaciones de factores (por ejemplo, resistencia por tamaño del envase y/o llenado) que impidan combinar los datos, el período de reanálisis o vida útil propuestos no deberán exceder del período más corto soportado por cualquier lote, otro factor o combinación de factores. Alternativamente, cuando las diferencias se atribuyen fácilmente a un factor particular (por ejemplo, la resistencia), se pueden asignar diferentes períodos de validez a diferentes niveles dentro del factor (por ejemplo, diferentes resistencias). Debe proporcionarse una discusión para abordar la causa de las diferencias y la importancia global de tales diferencias en el producto. Puede proponerse una extrapolación más allá del período cubierto por los datos a largo plazo; sin embargo, el alcance de la extrapolación dependerá de si los datos a largo plazo para el atributo son susceptibles de análisis estadístico.

- Datos no susceptibles de análisis estadístico.

Cuando los datos a largo plazo no puedan someterse a un análisis estadístico, pero se aportan datos justificativos pertinentes, el período de reanálisis o la vida útil propuesto podrá ser hasta una vez y media el período cubierto por los datos a largo plazo, pero no deberá ser superior a 6 meses. Los datos justificativos pertinentes incluyen datos satisfactorios a largo plazo de lotes de desarrollo que (1) estén hechos con una formulación estrechamente relacionada con, (2) fabricados a menor escala que, o (3) envase similar al de los lotes de estabilidad primarios.

- Datos susceptibles de análisis estadístico

Si los datos a largo plazo son susceptibles de análisis estadístico pero no se realiza ningún análisis, el alcance de la extrapolación deberá ser el mismo que cuando los datos no son susceptibles de análisis estadístico. Sin embargo, si se realiza un análisis estadístico, puede ser apropiado proponer un nuevo período de reanálisis o de vida útil de hasta el doble, pero no más de 12 meses después, del período cubierto por los datos a largo plazo, cuando la propuesta está respaldada por el resultado del análisis y los datos de apoyo pertinentes.

#### 4.2 Cambio significativo en condiciones aceleradas

Cuando se produzca un cambio significativo\* en la condición acelerada, el período de reanálisis o la vida útil dependerá del resultado de los análisis de estabilidad en la condición intermedia, así como en la condición a largo plazo.

\*Nota: Los siguientes cambios físicos pueden producirse en la condición acelerada y no se considerarán cambios significativos que requieran análisis intermedios si no hay ningún otro cambio significativo:

- ablandamiento de un supositorio que está diseñado para fundirse a 37°C, si el punto de fusión está claramente demostrado,
- incumplimiento de los criterios de aceptación para la disolución de 12 unidades de una cápsula de gelatina o de un comprimido recubierto de gelatina si el fallo puede atribuirse inequívocamente a la reticulación.

Sin embargo, si se produce la separación de fases de una forma farmacéutica semisólida en la condición acelerada, deben realizarse análisis en la condición intermedia. También deberán tenerse en cuenta los posibles efectos de interacción para establecer que no hay ningún otro cambio significativo.

##### 4.2.a Ausencia de cambios significativos en la condición intermedia

Si no se produce ningún cambio significativo en la condición intermedia, puede proponerse la extrapolación más allá del período cubierto por los datos a largo plazo; sin

embargo, el alcance de la extrapolación dependerá de si los datos a largo plazo para el atributo son susceptibles de análisis estadístico.

- Datos no susceptibles de análisis estadístico

Cuando los datos a largo plazo de un atributo no son susceptibles de análisis estadístico, el período de reanálisis o la vida útil propuestos pueden ser de hasta 3 meses más allá del período cubierto por los datos a largo plazo, si están respaldados por datos justificativos pertinentes.

- Datos susceptibles de análisis estadístico

Cuando los datos a largo plazo de un atributo son susceptibles de análisis estadístico pero no se realiza ningún análisis, el alcance de la extrapolación debe ser el mismo que cuando los datos no son susceptibles de análisis estadístico. Sin embargo, si se realiza un análisis estadístico, el período de reanálisis o de vida útil propuesto puede ser hasta una vez y media el período cubierto por los datos a largo plazo, pero no debe ser superior a 6 meses, siempre que esté respaldado por un análisis estadístico y los datos de apoyo pertinentes.

#### 4.2.b Cambio significativo en la condición intermedia

Cuando se produzca un cambio significativo en la condición intermedia, el período de reanálisis o la vida útil propuestos no deberán superar el período cubierto por los datos a largo plazo. Además, podría exigirse un período de reanálisis o de vida útil inferior al período cubierto por los datos a largo plazo.

### **5. Evaluación de datos para estimar el período de reanálisis o la vida útil de IFAs o medicamentos destinados a almacenarse a temperatura inferior a la ambiente**

#### 5.1 IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados en condiciones de refrigeración

Los datos procedentes de IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados refrigerados deben evaluarse de acuerdo con los mismos principios descritos en la sección 4 para los IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados a temperatura ambiente, excepto

cuando se indique explícitamente en la sección siguiente. El árbol de decisiones del apéndice A puede servir de ayuda.

#### 5.1.a Ausencia de cambios significativos en condiciones aceleradas

Cuando no se produzca ningún cambio significativo en la condición acelerada, puede proponerse la extrapolación del período de reanálisis o de la vida útil más allá del período cubierto por los datos a largo plazo, basándose en los principios expuestos en la sección 4.1, con la salvedad de que el alcance de la extrapolación debe ser más limitado.

Si los datos a largo plazo y acelerados muestran pocos cambios a lo largo del tiempo y poca variabilidad, el período de reanálisis o el período de vida útil propuesto puede ser hasta una vez y media, pero no debe ser superior a 6 meses, el período cubierto por los datos a largo plazo normalmente sin el apoyo de un análisis estadístico.

Cuando los datos a largo plazo o acelerados evidencian cambios a lo largo del tiempo y/o variabilidad, el período de reanálisis o la vida útil propuesto puede ser hasta 3 meses superior al período cubierto por los datos a largo plazo si (1) los datos a largo plazo son susceptibles de análisis estadístico pero no se realiza un análisis estadístico, o (2) los datos a largo plazo no son susceptibles de análisis estadístico pero se proporcionan datos de apoyo pertinentes.

Cuando los datos a largo plazo o acelerados evidencian cambios a lo largo del tiempo y/o variabilidad, el período de reanálisis o la vida útil propuestos pueden ser hasta una vez y media, pero no más de 6 meses, el período cubierto por los datos a largo plazo si (1) los datos a largo plazo son susceptibles de análisis estadístico y se realiza un análisis estadístico, y (2) la propuesta está respaldada por el resultado del análisis y los datos justificativos pertinentes.

#### 5.1.b Cambio significativo en condiciones aceleradas

Si se produce un cambio significativo entre los 3 y 6 meses en condiciones de almacenamiento acelerado, el período de reanálisis o la vida útil propuestos deben

basarse en los datos a largo plazo. La extrapolación no se considera apropiada. Además, podría exigirse un período de reanálisis o un período de conservación más corto que el cubierto por los datos a largo plazo. Si los datos a largo plazo muestran variabilidad, puede ser conveniente verificar el período de reanálisis o la vida útil propuestos mediante un análisis estadístico.

Si se produce un cambio significativo en los 3 primeros meses en condiciones de almacenamiento acelerado, el período de reanálisis o el período de conservación propuestos deben basarse en datos a largo plazo. La extrapolación no se considera apropiada. Podría exigirse un período de reanálisis o un período de conservación más corto que el cubierto por los datos a largo plazo. Si los datos a largo plazo muestran variabilidad, puede ser apropiado verificar el período de reanálisis o la vida útil propuestos mediante un análisis estadístico. Además, debe incluirse un análisis del efecto de las variaciones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta (por ejemplo, durante el transporte o la manipulación). Esta discusión puede apoyarse, si procede, con análisis adicionales en un solo lote de el IFA o medicamento en las condiciones aceleradas durante un período inferior a 3 meses.

#### 2.5.2 IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados en condiciones de congelamiento

En el caso de IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados en un freezer, el período de reanálisis o la vida útil deberán basarse en datos a largo plazo.

En ausencia de una condición de almacenamiento acelerado para los IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados en freezer, se deben realizar análisis sobre un lote a temperatura elevada (por ejemplo,  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  o  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) durante un periodo de tiempo apropiado, para evaluar los efectos de las excursiones de corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento propuestas en la etiqueta (por ejemplo, durante el transporte o la manipulación).

### 5.3 IFAs o medicamentos destinados a almacenarse a temperaturas inferiores a -20°C

En el caso de IFAs o medicamentos destinados a almacenarse a temperaturas inferiores a -20°C, el período de reanálisis o la vida útil deberán basarse en datos a largo plazo y evaluarse caso por caso.

## **6. Enfoques estadísticos generales**

Cuando proceda, deberá emplearse un método estadístico apropiado para analizar los datos de estabilidad a largo plazo en una solicitud original. El propósito de este análisis es establecer, con un alto grado de confianza, un período de reanálisis o vida útil durante el cual un atributo cuantitativo permanecerá dentro de los criterios de aceptación para todos los lotes futuros fabricados, envasados y almacenados en circunstancias similares.

En los casos en que se haya empleado un análisis estadístico para evaluar los datos a largo plazo debido a un cambio en el tiempo y/o a la variabilidad, el mismo método estadístico deberá utilizarse también para analizar los datos de los lotes de compromiso a fin de verificar o ampliar el período de reanálisis o la vida útil originalmente aprobados.

El análisis de regresión se considera un enfoque adecuado para evaluar los datos de estabilidad de un atributo cuantitativo y establecer un período de reanálisis o de vida útil. La naturaleza de la relación entre un atributo y el tiempo determinará si los datos deben transformarse para el análisis de regresión lineal. La relación puede representarse mediante una función lineal o no lineal en una escala aritmética o logarítmica. En algunos casos, una regresión no lineal puede reflejar mejor la verdadera relación.

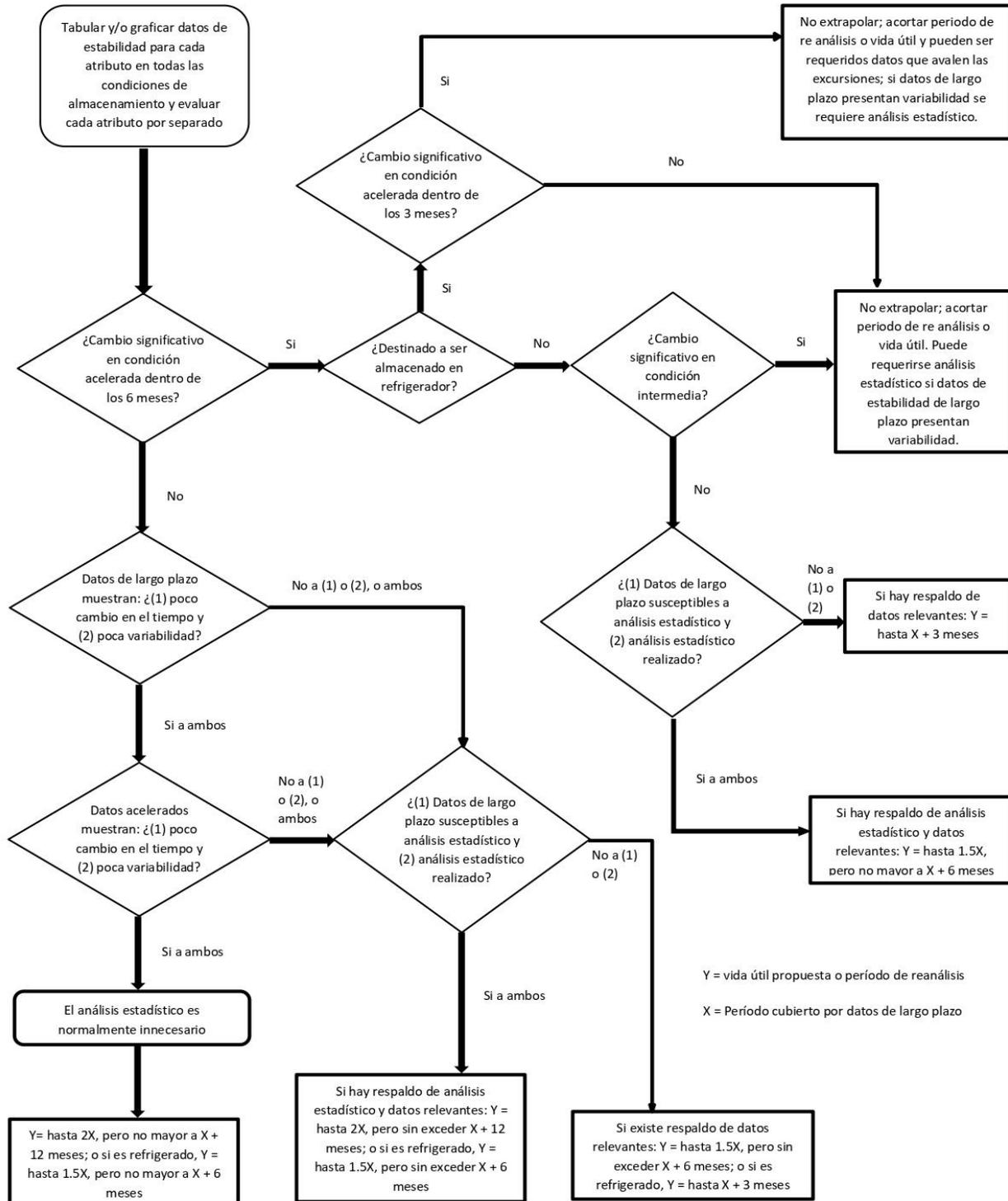
Un enfoque adecuado para estimar el período de reanálisis o la vida útil consiste en analizar un atributo cuantitativo (por ejemplo, valoración, productos de degradación) determinando el momento más temprano en el que el límite de confianza del 95 por ciento para la media se cruza con el criterio de aceptación propuesto.

En el caso de un atributo que se sabe que disminuye con el tiempo, el límite de confianza del 95 por ciento inferior unilateral debe compararse con el criterio de aceptación. En el

caso de un atributo que se sabe que aumenta con el tiempo, el límite superior unilateral de confianza del 95 por ciento debe compararse con el criterio de aceptación. En el caso de un atributo que pueda aumentar o disminuir, o cuya dirección de cambio no se conozca, deberán calcularse límites de confianza del 95% de dos lados y compararse con los criterios de aceptación superior e inferior.

El método estadístico utilizado para el análisis de datos debe tener en cuenta el diseño del estudio de estabilidad para proporcionar una inferencia estadística válida para el período de reanálisis o la vida útil estimados. El enfoque descrito anteriormente puede utilizarse para estimar el período de reanálisis o la vida útil para un solo lote o para múltiples lotes cuando los datos se combinan tras un análisis estadístico adecuado. En el Apéndice B de la ICH Q1E se incluyen ejemplos de enfoques estadísticos para el análisis de datos de estabilidad procedentes de estudios de diseño simple o multifactorial, completo o reducido.

## APÉNDICE A



## APÉNDICE B

### Ejemplos de enfoques estadísticos para el análisis de datos de estabilidad

La regresión lineal, las pruebas de agrupamiento y el modelado estadístico, que se describen a continuación, son ejemplos de métodos y procedimientos estadísticos que se pueden usar en el análisis de datos de estabilidad que son susceptibles de análisis estadístico para un atributo cuantitativo para el cual existe un criterio de aceptación propuesto.

#### B1. Análisis de datos para un solo lote

En general, la relación entre ciertos atributos cuantitativos y el tiempo se supone que es lineal. La Figura 1 muestra la línea de regresión para el ensayo de valoración de un medicamento con criterios de aceptación superior e inferior del 105 % y el 95 % de lo declarado en la etiqueta, respectivamente, con 12 meses de datos a largo plazo y una vida útil propuesta de 24 meses.

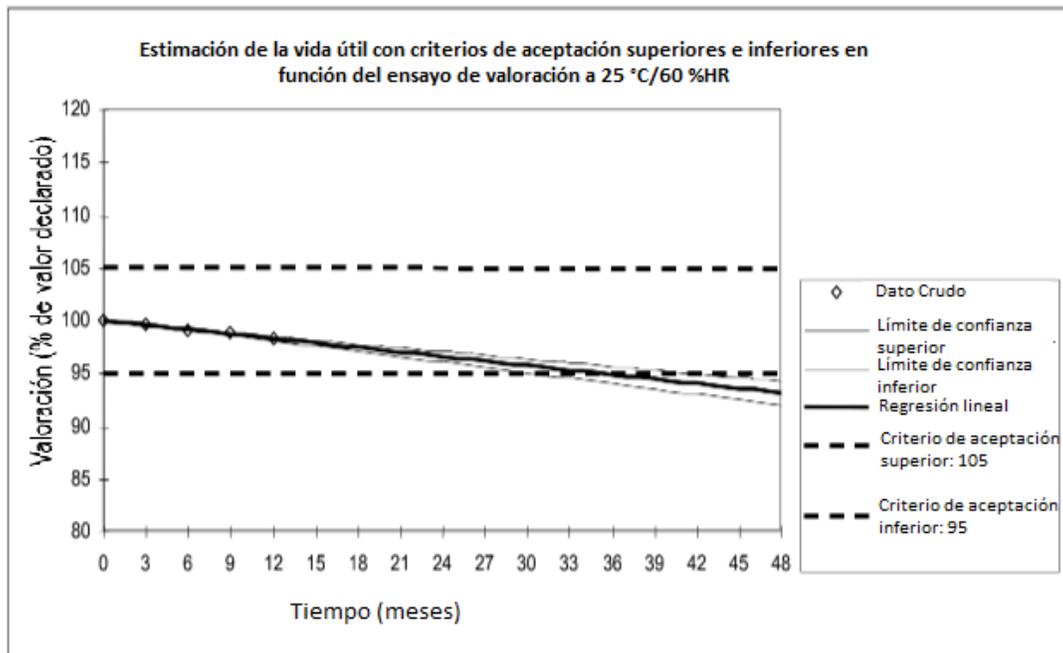
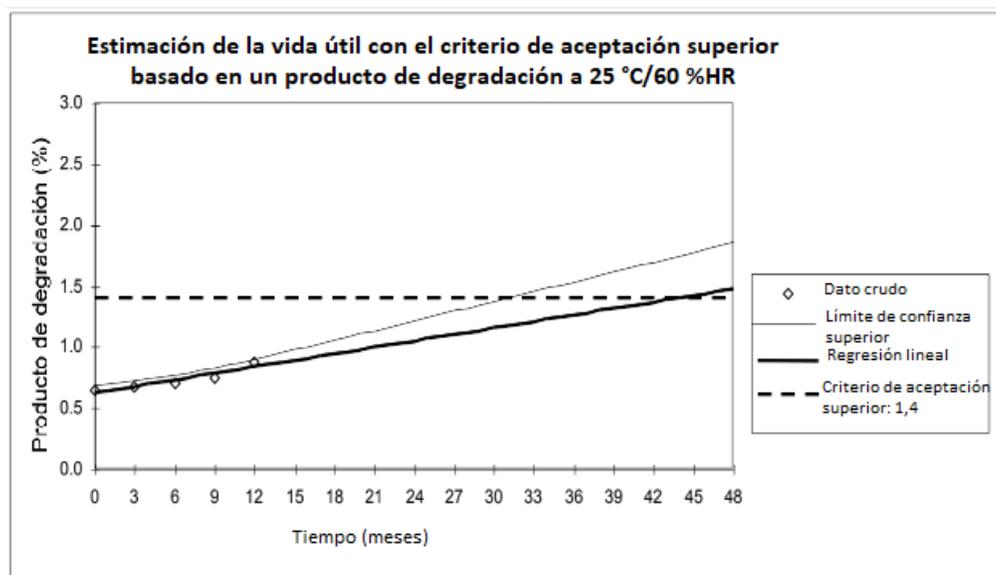


Figura 1

En este ejemplo, se aplican límites de confianza bilaterales del 95 por ciento para la media porque no se sabe de antemano si el ensayo aumentará o disminuirá con el tiempo (p. ej., en el caso de un producto de base acuosa envasado en envase semipermeable). El límite de confianza inferior se cruza con el criterio de aceptación inferior a los 30 meses, mientras que el límite de confianza superior no se cruza con el criterio de aceptación superior hasta más tarde. Por lo tanto, la vida útil propuesta de 24 meses puede respaldarse con el análisis estadístico del ensayo, siempre que se sigan las recomendaciones de las Secciones 4 y 5 del Anexo.

Cuando se analizan datos para un atributo con solo un criterio de aceptación superior o inferior, se recomienda el límite de confianza del 95 por ciento unilateral correspondiente para la media. La Figura 2 muestra la línea de regresión para un producto de degradación en un medicamento con 12 meses de datos a largo plazo y una vida útil propuesta de 24 meses, donde el criterio de aceptación es no más del 1,4 por ciento. El límite superior unilateral de confianza del 95 por ciento para la media se cruza con el criterio de aceptación a los 31 meses. Por lo tanto, la vida útil propuesta de 24 meses puede respaldarse mediante un análisis estadístico de los datos del producto de degradación, siempre que se sigan las recomendaciones de las Secciones 4 y 5 del Anexo.



**Figura 2**

Si se utiliza el enfoque anterior, se puede esperar que el valor medio del atributo cuantitativo (p. ej., valoración, productos de degradación) permanezca dentro de los criterios de aceptación hasta el final del período de reanálisis o la vida útil en un nivel de confianza del 95 por ciento.

El enfoque descrito anteriormente se puede utilizar para estimar el período de reanálisis o la vida útil de un solo lote, lotes individuales o lotes múltiples cuando se combinan después de las pruebas estadísticas apropiadas descritas en las Secciones B.2 a B.5.

## **B.2. Análisis de datos para estudios de diseño completo de un factor**

Para un IFA o un medicamento disponible en una sola concentración y un solo tamaño y/o llenado de envase, el período de reanálisis o la vida útil generalmente se estima en función de los datos de estabilidad de un mínimo de tres lotes. Cuando se analizan datos de tales estudios de diseño completo, un sólo lote y de un factor, se pueden considerar dos enfoques estadísticos.

- El objetivo del primer enfoque es determinar si los datos de todos los lotes respaldan el período de reanálisis propuesto o la vida útil.
- El objetivo del segundo enfoque, la prueba de agrupabilidad o poolability (concepto estadístico que permite combinar los resultados de varios lotes), es determinar si los datos de diferentes lotes se pueden combinar para una estimación general de un solo período de reanálisis o vida útil.

### **B.2.1 Evaluar si todos los lotes son compatibles con el período de reanálisis propuesto o la vida útil**

El objetivo de este enfoque es evaluar si los períodos estimados de reanálisis o la vida útil de todos los lotes son más largos que los propuestos. Primero se deben estimar los períodos de reanálisis o la vida útil de los lotes individuales utilizando el procedimiento descrito en la Sección B.1 con intersecciones individuales, pendientes individuales y el error cuadrático medio combinado calculado a partir de todos los lotes. Si cada lote tiene un período de repetición de prueba estimado o una vida útil más larga que la propuesta, el

período de repetición de prueba o la vida útil propuesta generalmente se considerará apropiado, siempre que se siga la guía para la extrapolación en las Secciones 4 y 5 del Anexo. Generalmente no es necesario realizar pruebas de agrupabilidad (poolability) o identificar el modelo más reducido. Sin embargo, si uno o más de los períodos de reanálisis o vida útil estimados son más cortos que los propuestos, se pueden realizar pruebas de agrupamiento (poolability) para determinar si los lotes se pueden combinar para estimar un período de reanálisis o vida útil más largos.

Alternativamente, el enfoque anterior se puede tomar durante el proceso de agrupación descrito en la Sección B.2.2. Si se encuentra que las líneas de regresión para los lotes tienen una pendiente común y los períodos de reanálisis o la vida útil estimados basados en la pendiente común y las intersecciones individuales son todos más largos que el período de reanálisis o la vida útil propuestos, generalmente no hay necesidad de continuar probar las intersecciones para agrupamiento (poolability).

## B.2.2 Pruebas de agrupabilidad (poolability) de lotes

### B.2.2.1 Análisis de covarianza

Antes de agrupar los datos de varios lotes para estimar un período de reanálisis o vida útil, se debe realizar una prueba estadística preliminar para determinar si las líneas de regresión de diferentes lotes tienen una pendiente común y una intercepción de tiempo cero común. Se puede emplear el análisis de covarianza (ANCOVA), donde el tiempo se considera la covariable, para probar las diferencias en las pendientes y las intersecciones de las líneas de regresión entre lotes. Cada una de estas pruebas debe realizarse utilizando un nivel de significación de 0,25 para compensar el bajo poder esperado del diseño debido al tamaño de muestra relativamente limitado en un estudio de estabilidad típico.

Si la prueba rechaza la hipótesis de igualdad de pendientes (es decir, si hay una diferencia significativa de pendientes entre lotes), no se considera adecuado combinar los datos de todos los lotes. Los períodos de repetición de la prueba o la vida útil de los lotes individuales en el estudio de estabilidad se pueden estimar aplicando el enfoque descrito

en la Sección B.1 utilizando intersecciones individuales y pendientes individuales y el error cuadrático medio combinado calculado a partir de todos los lotes. Se debe elegir la estimación más corta entre los lotes como el período de reanálisis o la vida útil para todos los lotes.

Si la prueba rechaza la hipótesis de la igualdad de las intersecciones pero no rechaza que las pendientes sean iguales (es decir, si hay una diferencia significativa en las intersecciones pero ninguna diferencia significativa en las pendientes entre los lotes), los datos se pueden combinar con el propósito de estimar la pendiente común. Los períodos de reanálisis o la vida útil de los lotes individuales en el estudio de estabilidad deben estimarse aplicando el enfoque descrito en la Sección B.1, utilizando la pendiente común y las intersecciones individuales. Se debe elegir la estimación más corta entre los lotes como el período de reanálisis o la vida útil para todos los lotes.

Si las pruebas de igualdad de pendientes e igualdad de intersecciones no dan como resultado un rechazo a un nivel de significación de 0,25 (es decir, si no hay una diferencia significativa en la pendiente y las intersecciones entre los lotes), se pueden combinar los datos de todos los lotes. Se puede estimar un solo período de reanálisis o vida útil a partir de los datos combinados utilizando el enfoque descrito en la Sección B.1 y aplicado a todos los lotes. El período estimado de reanálisis o la vida útil de los datos combinados suele ser más largo que el de los lotes individuales porque el ancho de los límites de confianza para la media se estrechará a medida que aumente la cantidad de datos cuando se combinen los lotes.

Las pruebas de agrupación (poolability) descritas anteriormente se deben realizar en el orden correcto, de modo que los términos de pendiente se prueben antes que los términos de intersección. El modelo más reducido (es decir, pendientes individuales, pendiente común con intersecciones individuales o pendiente común con intersecciones comunes, según corresponda) se puede seleccionar para la estimación del período de reanálisis o de la vida útil.

#### B.2.2.2 Otros métodos

Se pueden utilizar procedimientos estadísticos distintos a los descritos anteriormente en el período de reanálisis o en la estimación de la vida útil. Por ejemplo, si es posible decidir por adelantado la diferencia aceptable en la pendiente o en el período medio de reanálisis o la vida útil entre lotes, se puede utilizar un procedimiento apropiado para evaluar la equivalencia en la pendiente o en el período medio de reanálisis o la vida útil para determinar la agrupabilidad de datos. Sin embargo, dicho procedimiento debe definirse, evaluarse y justificarse prospectivamente y, cuando corresponda, discutirse con la autoridad reguladora. Un estudio de simulación puede ser útil, si corresponde, para demostrar que las propiedades estadísticas del procedimiento alternativo seleccionado son apropiadas.

### **B.3 Análisis de datos para estudios multifactoriales de diseño completo**

La estabilidad del medicamento podría diferir hasta cierto punto entre las diferentes combinaciones de factores en un estudio multifactorial de diseño completo. Se pueden considerar dos enfoques al analizar tales datos.

- El objetivo del primer enfoque es determinar si los datos de todas las combinaciones de factores respaldan la vida útil propuesta.
- El objetivo del segundo enfoque, la prueba de agrupabilidad (poolability), es determinar si los datos de diferentes combinaciones de factores se pueden combinar para una estimación general de una sola vida útil.

#### **B.3.1 Evaluar si todas las combinaciones de factores respaldan la vida útil propuesta.**

El objetivo de este enfoque es evaluar si la vida útil estimada de todas las combinaciones de factores es más larga que la propuesta. Se debe construir un modelo estadístico que incluya todos los factores y combinaciones de factores apropiados, como se describe en la Sección B.3.2.2.1, y se debe estimar la vida útil para cada nivel de cada factor y combinación de factores.

Si todas las vidas útiles estimadas por el modelo original son más largas que la vida útil propuesta, se considera innecesaria la creación de un modelo adicional y la vida útil propuesta generalmente será adecuada siempre que se siga la orientación de las Secciones 4 y 5 del Anexo. Si una o más de las vidas útiles estimadas no llegan a la vida útil propuesta, se puede emplear la construcción de modelos como se describe en la Sección B.3.2.2.1. Sin embargo, se considera innecesario identificar el modelo final antes de evaluar si los datos respaldan la vida útil propuesta. La vida útil se puede estimar en cada etapa del proceso de construcción del modelo, y si todas las vidas útiles en cualquier etapa son más largas que la propuesta, se consideran innecesarios nuevos intentos de reducir el modelo.

Este enfoque puede simplificar el análisis de datos de un estudio de estabilidad multifactorial complicado en comparación con el análisis de datos descrito en la Sección B.3.2.2.1.

### B.3.2 Pruebas de agrupabilidad (poolability)

Los datos de estabilidad de diferentes combinaciones de factores no deben combinarse a menos que estén respaldados por pruebas estadísticas de agrupabilidad (poolability).

#### B.3.2.1 Pruebas de agrupabilidad (poolability) del factor de lote únicamente

Si cada combinación de factores se considera por separado, los datos de estabilidad pueden probarse para determinar la agrupabilidad de los lotes únicamente, y la vida útil para cada combinación de factores puede estimarse por separado aplicando el procedimiento descrito en la Sección B.2. Por ejemplo, para un medicamento disponible en dos concentraciones y cuatro tamaños de envase, se pueden analizar ocho conjuntos de datos de las combinaciones de 2x4 de concentración y tamaño y, en consecuencia, se deben estimar ocho vidas útiles separadas. Si se desea una sola vida útil, la vida útil estimada más corta entre todas las combinaciones de factores debería convertirse en la vida útil del producto. Sin embargo, este enfoque no aprovecha los datos disponibles de

todas las combinaciones de factores, lo que generalmente da como resultado una vida útil más corta que el enfoque de la Sección B.3.2.2.

#### B.3.2.2 Pruebas de agrupabilidad de todos los factores y combinaciones de factores

Si los datos de estabilidad se prueban para la agrupabilidad de todos los factores y combinaciones de factores y los resultados muestran que los datos se pueden combinar, generalmente se puede obtener una vida útil única más larga que la estimada en base a las combinaciones de factores individuales. La vida útil es más larga porque el ancho de los límites de confianza para la media será más estrecho a medida que aumente la cantidad de datos cuando se combinan lotes, concentraciones, tamaños y/o llenado de envases, etc.

##### B.3.2.2.1 Análisis de covarianza

El análisis de covarianza se puede emplear para probar la diferencia en las pendientes y las intersecciones de las líneas de regresión entre factores y combinaciones de factores. El propósito del procedimiento es determinar si los datos de múltiples combinaciones de factores pueden combinarse para la estimación de una sola vida útil.

El modelo estadístico completo debe incluir los términos de intersección y pendiente de todos los efectos principales y efectos de interacción y un término que refleje el error aleatorio de medición. Si se puede justificar que las interacciones de orden superior son muy pequeñas, generalmente no hay necesidad de incluir estos términos en el modelo. En los casos en que los resultados analíticos en el momento inicial se obtengan de la forma de dosificación terminada antes de su envasado, el término de intercepción del envase puede excluirse del modelo completo porque los resultados son comunes entre los diferentes tamaños y/o llenado del envase.

Las pruebas de agrupabilidad deben especificarse para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los factores y las combinaciones de factores. En general, las pruebas de combinación deben realizarse en el orden correcto, de modo que los términos de la pendiente se prueben antes que los términos del intercepto y los

efectos de interacción se prueben antes que los efectos principales. Por ejemplo, las pruebas pueden comenzar con la pendiente y luego los términos de intersección de la interacción de mayor orden, y continuar con la pendiente y luego los términos de intersección de los efectos principales simples. El modelo más reducido, obtenido cuando se encuentra que todos los términos restantes son estadísticamente significativos, se puede utilizar para estimar la vida útil.

Todas las pruebas deben llevarse a cabo usando niveles apropiados de significancia. Se recomienda utilizar un nivel de significación de 0,25 para términos relacionados con lotes y un nivel de significación de 0,05 para términos no relacionados con lotes. Si las pruebas de agrupabilidad muestran que los datos de diferentes combinaciones de factores se pueden combinar, la vida útil se puede estimar de acuerdo con el procedimiento descrito en la Sección B.1 utilizando los datos combinados.

Si las pruebas de agrupabilidad muestran que los datos de ciertos factores o combinaciones de factores no deben combinarse, se puede aplicar cualquiera de las dos alternativas: (1) se puede estimar una vida útil separada para cada nivel de los factores y de las combinaciones de factores restantes en el modelo; o (2) se puede estimar una sola vida útil en base a la vida útil estimada más corta entre todos los niveles de factores y combinaciones de factores restantes en el modelo.

#### B.3.2.2.2 Otros métodos

Se pueden aplicar procedimientos estadísticos alternativos a los descritos anteriormente. Por ejemplo, se puede utilizar un procedimiento apropiado para evaluar la equivalencia en la pendiente o en la vida útil media para determinar la capacidad de agrupación de los datos. Sin embargo, dicho procedimiento debe definirse prospectivamente, evaluarse, justificarse adecuadamente y, cuando corresponda, discutirse con la autoridad reguladora. Un estudio de simulación puede ser útil, si corresponde, para demostrar que las propiedades estadísticas del procedimiento alternativo seleccionado son apropiadas.

#### **B.4 Análisis de datos para estudios de diseño de análisis de casos extremos (Bracketing)**

Los procedimientos estadísticos descritos en la Sección B.3 se pueden aplicar al análisis de los datos de estabilidad obtenidos de un estudio de diseño de análisis de casos extremos. Por ejemplo, para un medicamento disponible en tres concentraciones (S1, S2 y S3) y tres tamaños de envase (P1, P2 y P3) y estudiado de acuerdo con un diseño de casos extremos donde solo los dos extremos de los tamaños de envase (P1 y P3), se obtendrán seis conjuntos de datos de las combinaciones de dosificación-tamaño 3x2. Los datos se pueden analizar por separado para cada una de las seis combinaciones para la estimación de la vida útil de acuerdo con la Sección B.3.2.1, o se pueden probar para combinar antes de la estimación de la vida útil de acuerdo con la Sección B.3.2.2.

El diseño de casos extremos asume que la estabilidad de las dosificaciones o tamaños intermedios está representada por la estabilidad en los extremos. Si el análisis estadístico indica que la estabilidad de las dosificaciones o tamaños extremos es diferente, las dosificaciones o tamaños intermedios no deben considerarse más estables que el extremo menos estable. Por ejemplo, si se descubre que P1 del diseño de casos extremos anterior es menos estable que P3, la vida útil de P2 no debe exceder la de P1. No se debe considerar ninguna interpolación entre P1 y P3.

#### **B.5 Análisis de datos para estudios de diseño de análisis mediante matrices (matrixing)**

Un diseño mediante matrices tiene solo una fracción del número total de muestras analizadas en cualquier momento específico. Por lo tanto, es importante asegurarse de que todos los factores y combinaciones de factores que pueden tener un impacto en la estimación de la vida útil se hayan probado adecuadamente. Para una interpretación significativa de los resultados del estudio y la estimación de la vida útil, se deben hacer y justificar ciertas suposiciones. Por ejemplo, debería ser válida la suposición de que la estabilidad de las muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras. Además, si el diseño no está equilibrado, algunos factores o interacciones de factores podrían no ser estimables. En adición, para que los diferentes niveles de combinaciones de factores se puedan agrupar, se debe suponer que las interacciones de los factores de

orden superior son insignificantes. Debido a que generalmente es imposible probar estadísticamente la suposición de que los términos de orden superior son insignificantes, se debe usar un diseño mediante matrices sólo cuando sea razonable suponer que estas interacciones son realmente muy pequeñas, según los datos de respaldo.

El procedimiento estadístico descrito en la Sección B.3 se puede aplicar al análisis de los datos de estabilidad obtenidos de un estudio de diseño mediante matrices. El análisis estadístico debe identificar claramente el procedimiento y los supuestos utilizados. Por ejemplo, se deben establecer los supuestos que subyacen al modelo en el que los términos de interacción son despreciables. Si se realiza una prueba preliminar con el fin de eliminar las interacciones de los factores del modelo, se debe proporcionar y justificar el procedimiento utilizado. Debe indicarse el modelo final en el que se basará la estimación de la vida útil. La estimación de la vida útil se debe realizar para cada uno de los términos restantes en el modelo. El uso de un diseño mediante matrices puede dar como resultado una vida útil estimada más corta que la resultante de un diseño completo.

Cuando se combinan diseños de casos extremos y mediante matrices, se puede aplicar el procedimiento estadístico descrito en la Sección B.3.

## GLOSARIO

Las siguientes definiciones se proporcionan a los fines de facilitar la interpretación de la presente guía.

### **Análisis de casos extremos (Bracketing)**

El diseño de un programa de estabilidad de tal manera que sólo las muestras en los extremos de ciertos factores de diseño, por ejemplo, resistencia, tamaño del envase, se prueban en todos los intervalos como en un diseño completo. El diseño supone que la estabilidad de cualquier nivel intermedio está representada por la estabilidad de los extremos probados. Cuando diferentes dosificaciones van a ser analizadas, el análisis de casos extremos es aplicable si la composición de estas es idéntica o muy similar entre ellas (por ejemplo, para una gama de comprimidos fabricados con diferentes pesos de compresión de una granulación básica similar, o diferentes dosificaciones de cápsulas fabricadas llenando diferentes pesos de relleno con la misma composición básica). El análisis de casos extremos puede aplicarse a diferentes tamaños de envases o a diferentes llenados en el mismo envase.

### **Análisis mediante matrices (Matrixing)**

El diseño de un programa de estabilidad de forma que un subconjunto seleccionado del número total de muestras posibles para todas las combinaciones de factores se analice en un momento determinado. En un momento posterior, se analiza otro subconjunto de muestras para todas las combinaciones de factores. El diseño supone que la estabilidad de cada subconjunto de muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras en un momento dado. Las diferencias en las muestras para el mismo medicamento deben identificarse como, por ejemplo, que abarcan diferentes lotes, diferentes concentraciones, diferentes tamaños del mismo envase.

**Balance de masa**

El proceso de sumar el valor del resultado de valoración y los niveles de productos de degradación para ver en qué medida se aproximan al 100% del valor inicial, teniendo debidamente en cuenta el margen de error analítico.

**Datos de apoyo**

Datos distintos de los procedentes de estudios de estabilidad, que respaldan los procedimientos analíticos, el período de reanálisis o la vida útil propuestos y las indicaciones de conservación de la etiqueta. Dichos datos incluyen (1) datos de estabilidad sobre los lotes piloto de la ruta sintética del IFA, lotes de materiales a pequeña escala, formulaciones en investigación no propuestas para su comercialización, formulaciones relacionadas y medicamento presentado en envases primarios y secundarios distintos de los propuestos para su comercialización; (2) información relativa a los resultados de los análisis en los envases; y (3) otras justificaciones científicas.

**Degradación forzada**

Estudios realizados para evaluar el efecto de condiciones severas sobre el IFA o medicamento. Son aquellos que se llevan a cabo para degradar deliberadamente la muestra. Estos estudios, que se pueden llevar a cabo en la fase de desarrollo de los principios activos, se usan para evaluar la fotosensibilidad global del material para fines de desarrollo del método y/o para la elucidación de la vía de degradación.

**Envase**

La suma de los componentes que contienen y protegen la forma farmacéutica. Incluye los componentes del envase primario y los componentes del envase secundario, si estos últimos están destinados a proporcionar una protección adicional al medicamento.

**Envase impermeable**

Recipiente que proporciona una barrera permanente al paso de gases o disolventes, por ejemplo, tubos de aluminio sellados para semisólidos, ampollas de vidrio selladas para soluciones.

**Envase primario**

Es la parte constituyente del acondicionamiento que está en contacto directo con el IFA o el medicamento e incluye cualquier etiquetado apropiado.

**Envase secundario**

Es la combinación del acondicionamiento primario y de otro acondicionamiento secundario como una caja de cartón.

**Envase semipermeable**

Envases que permiten el paso del disolvente, generalmente agua, evitando la pérdida de soluto. El mecanismo para el transporte del solvente ocurre por absorción en la superficie de un envase, difusión a través de la mayor parte del material del envase y desorción de la otra superficie. El transporte es impulsado por un gradiente de presión parcial. Los ejemplos de contenedores semipermeables incluyen bolsas de plástico y bolsas semirrígidas de polietileno de baja densidad (LDPE) para parenterales de gran volumen (LVP) y ampollas, botellas y viales de LDPE.

**Especificación**

Una especificación se define como una lista de análisis referidos a procedimientos analíticos y los correspondientes criterios de aceptación los cuales son límites numéricos, rangos u otros criterios para los textos escritos. Se establece así un conjunto de criterios para los cuales el material debe mostrar conformidad y se considera aceptable para el uso.

**Estudios confirmatorios**

Son aquellos que se llevan a cabo para establecer las características de fotoestabilidad en condiciones normalizadas. Estos estudios se utilizan para identificar las medidas de precaución necesarias en la fabricación o formulación y si es necesario un acondicionamiento resistente y/o etiquetado especial para mitigar la exposición a la luz. Para los estudios confirmatorios, el lote(s) se debe seleccionar de acuerdo con la selección del lote para los análisis a largo plazo y en condiciones aceleradas que se describen en la Guía original.

**Estudios de estabilidad**

Estudios a largo plazo y acelerados (e intermedios) realizados en lotes pilotos y/o de compromiso de acuerdo con un protocolo de estabilidad prescrito para establecer o confirmar el periodo de reanálisis de un IFA o la vida útil de un medicamento.

**Estudios en condiciones aceleradas**

Estudios diseñados para aumentar la tasa de degradación química o cambio físico de un IFA o medicamento mediante el uso de condiciones de almacenamiento exageradas como parte de los estudios de estabilidad. Los datos de estos estudios, además de los estudios de estabilidad a largo plazo, pueden utilizarse para evaluar los efectos químicos a más largo plazo en condiciones no aceleradas y para evaluar el efecto de excursiones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, como podría ocurrir durante el transporte. Los resultados de los estudios de acelerados no siempre predicen los cambios físicos.

**Estudios en Condiciones intermedias**

Estudios realizados a 30°C/65% HR y diseñados para aumentar moderadamente la tasa de degradación química o los cambios físicos de un IFA o medicamento destinado a ser almacenado a largo plazo a 25°C.

**Estudios en Condiciones a largo plazo**

Estudios de estabilidad en las condiciones de almacenamiento recomendadas para el período de reanálisis o vida útil propuesto (o aprobado) para el etiquetado.

**Excipiente**

Todo aquello que no sea el principio activo de la forma farmacéutica.

**Forma farmacéutica**

Tipo de medicamento (por ejemplo, comprimido, cápsula, solución, crema) que contiene un IFA, pero no necesariamente, en asociación con excipientes.

**Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)**

Sustancia farmacéutica no formulada que puede formularse posteriormente con excipientes para producir la forma farmacéutica.

**Lote piloto**

Un lote de un IFA o medicamentos fabricado mediante un procedimiento totalmente representativo y que simula el que se aplicará a un lote a gran escala de producción. Para formas sólidas de dosificación oral, una escala piloto es generalmente, como mínimo, una décima parte de la de una escala de producción completa o 100,000 tabletas o cápsulas, lo que sea mayor.

**Lote primario**

Un lote de un IFA o medicamento utilizado en un estudio de estabilidad, del cual se envían datos de estabilidad en una solicitud de registro con el fin de establecer un período de reevaluación o vida útil, respectivamente. Un lote primario de un IFA debe ser al menos un lote a escala piloto. Para un medicamento, dos de los tres lotes deben ser al menos lotes a escala piloto, y el tercer lote puede ser más pequeño si es representativo con respecto a los pasos críticos de fabricación. Sin embargo, un lote piloto puede ser un lote de producción.

**Lote productivo**

Un lote de un IFA o medicamento fabricado a escala de producción mediante el uso de equipos de producción en una instalación de producción como se especifica en la solicitud.

**Lotes de compromiso**

Lotes de producción de un IFA o medicamento para los cuales se inician o completan estudios de estabilidad posteriores a la aprobación a través de un compromiso asumido en la solicitud de registro.

## **Medicamento**

Toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra.

## **Período de reanálisis**

El período de tiempo durante el cual se espera que el IFA permanezca dentro de su especificación y, por lo tanto, pueda usarse en la fabricación de un medicamento determinado, siempre que el IFA se haya almacenado en las condiciones definidas. Después de este período, un lote de IFA destinada a su uso en la fabricación de un medicamento debe volver a someterse a análisis para verificar que cumple con la especificación y luego usarse inmediatamente. Para la mayoría de los IFAs biotecnológicas/biológicas que se sabe que son lábiles, es más apropiado establecer una vida útil que un período de reanálisis. Lo mismo puede ser cierto para ciertos antibióticos.

## **Pruebas de Estrés**

Estudios realizados para dilucidar la estabilidad intrínseca del principio activo o evaluar el efecto de condiciones severas en el medicamento. Estas pruebas son parte de la estrategia de desarrollo y normalmente se llevan a cabo en condiciones más severas que las que se utilizan para las pruebas aceleradas. Dichos estudios incluyen pruebas de fotoestabilidad (Anexo I) y pruebas específicas en ciertos productos (por ejemplo, inhaladores de dosis medida, cremas, emulsiones, productos líquidos acuosos refrigerados).

## **Tolerancias de las condiciones de almacenamiento**

Las variaciones aceptables de temperatura y humedad relativa de las instalaciones de almacenamiento para estudios de estabilidad. El equipo debe ser capaz de controlar las condiciones de almacenamiento dentro de los márgenes definidos en esta directriz. La temperatura y la humedad reales (cuando estén controladas) deberán vigilarse durante el almacenamiento de estabilidad. Los picos de corta duración debidos a la apertura de las puertas de la instalación de almacenamiento se aceptan como inevitables. Deberá tenerse en cuenta el efecto de las variaciones debidas a fallos del equipo y notificarse si se

considera que afectan a los resultados de estabilidad. Las variaciones que superen las tolerancias definidas durante más de 24 horas deben describirse en el informe del estudio y evaluarse su efecto.

### **Vida útil**

El período de tiempo durante el cual se espera que un medicamento permanezca dentro de la especificación de vida útil aprobada, siempre que se almacene en las condiciones definidas en la etiqueta del envase.

### **Zonas climáticas**

Las cuatro zonas del mundo que se distinguen por sus condiciones climáticas anuales predominantes características. Se basa en el concepto descrito por W. Grimm (Drugs Made in Germany, 28:196-202, 1985 y 29:39-47, 1986).



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo Disposición**

**Número:**

**Referencia:** Anexo - Guía de Estabilidad

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 78 pagina/s.