

1 VISTO la Ley N° 16.463, los Decretos N° 1490 del 20 de agosto de
2 1992 y modificatorios, N° 150 del 20 de enero de 1992 (to. 1993) y sus
3 modificatorios y normas complementarias y el expediente N° EX-AAAA-
4 XXXXX-APN-XXXX#XXX, y

5

6 **CONSIDERANDO:**

7 Que de conformidad con el Artículo 1° de la Ley N° 16.463 quedan
8 sometidos a su régimen y a los reglamentos que en su consecuencia se
9 dicten, las actividades de importación, exportación, producción,
10 elaboración, fraccionamiento, comercialización y depósito, en
11 jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial, de las
12 drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas,
13 medicamentos, elementos de diagnóstico y todo otro producto de uso y
14 aplicación en la medicina humana y las personas de existencia visible o
15 ideal que intervengan en dichas actividades.

16 Que el artículo 2° de la citada ley establece que las actividades
17 mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el
18 contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella
19 habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario
20 correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas
21 que establezca la reglamentación, atendiendo a las características

22 particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en
23 salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

24 Que el artículo 1º del Decreto Nº 9763/64, reglamentario de la Ley
25 16.463, establece que el ejercicio del poder de policía sanitaria referido
26 a las actividades indicadas en el artículo 1º de la mentada ley, y a las
27 personas de existencia visible o ideal que intervengan en las mismas, se
28 hará efectivo por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la
29 Nación (hoy Ministerio de Salud), en las jurisdicciones que allí se
30 indican.

31 Que por su parte el Decreto Nº 1490/92, crea esta Administración
32 Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
33 como organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional,
34 con un régimen de autarquía financiera y económica, con jurisdicción en
35 todo el territorio nacional, asumiendo dichas funciones.

36 Que en virtud del artículo 3º, inciso a) del mencionado decreto, esta
37 Administración Nacional tiene competencia, entre otras materias, en
38 todo lo referente al control y fiscalización sobre la sanidad y la calidad
39 de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas,
40 medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnologías
41 biomédicas y todo otro producto de uso y aplicación en medicina
42 humana.

43 Que el Decreto N° 150/92 (T.O. 1993), reglamentario de la Ley de
44 Medicamentos N° 16.463, estableció una serie de definiciones, normas y
45 procedimientos, que constituyen la base sobre la cual se sustenta con el
46 registro, elaboración, fraccionamiento, expendio, comercialización,
47 exportación e importación de medicamentos y especialidades
48 medicinales.

49 Que mediante normas complementarias y modificatorias del mencionado
50 Decreto, se establecieron regulaciones específicas para las diferentes
51 categorías de medicamentos, entre ellos, sintéticos, semisintéticos,
52 biológicos, vacunas, medicamentos herbarios, producto
53 radiofarmacéutico.

54 Que la información sobre la estabilidad del ingrediente farmacéutico
55 activo (IFA) y del medicamento es una parte integral del enfoque
56 sistemático para la evaluación de los trámites de registro y
57 modificaciones al registro.

58 Que el capítulo 1040 de la Farmacopea Nacional Argentina establece la
59 información general para los estudios de estabilidad.

60 Que como consecuencia de los avances científicos y tecnológicos resulta
61 necesario adoptar requerimientos internacionales sobre Estudios de
62 Estabilidad, tales como los aprobados por la Organización Mundial de la

63 Salud del 2018 (Anexo 10 TRS1010) y normas de ICH - International
64 Council for Harmonisation (ICH Q1).

65 Que el proyecto de disposición se sometió a consulta pública.

66 Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos
67 Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

68 Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N°
69 1490 del 20 de agosto de 1992 y sus modificatorios.

70

71 Por ello;

72

73 EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
74 MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

75 DISPONE:

76 ARTÍCULO 1°.- Apruébase la Guía de Estabilidad que, como ANEXO IF-
77 2023-XXXX, forma parte integrante de la presente disposición.

78 ARTÍCULO 2°.- Los estudios de estabilidad que deban presentarse en los
79 trámites de registro y de modificaciones post registro deberán
80 efectuarse y presentarse de acuerdo con lo establecido en la "Guía de
81 Estabilidad" aprobada por el artículo 1° de la presente disposición.

82 ARTÍCULO 3°.- Establécese que la presente disposición entrará en
83 vigencia a los 90 (noventa) días hábiles de su publicación en el Boletín
84 Oficial.

85 ARTÍCULO 4°.- Comuníquese a las Cámaras de Especialidades
86 Medicinales (CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPGEN, CAPEMVeL), SAFYBI,
87 Confederación Médica de la República Argentina (COMRA) y a la
88 Confederación Farmacéutica Argentina (COFA). Publíquese, dése a la
89 DIRECCIÓN NACIONAL DEL REGISTRO OFICIAL y archívese.

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

GUIA DE ESTABILIDAD

107

1. Objetivo y Alcance

108

Esta guía aborda 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.

111

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

113

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.

119

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.

122

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.

126

La información deberá adjuntarse en los trámites de acuerdo a los lineamientos de ICH del Documento Técnico Común (CTD).

128

129

130

131

132

ÍNDICE**133 Parte A - Estudios de Estabilidad para Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs)**

134 1. Generalidades

135 2. Pruebas de Estrés

136 3. Selección de Lotes

137 4. Envase

138 5. Especificación

139 6. Frecuencia de Análisis

140 7. Condiciones de Almacenamiento para el Estudio de Estabilidad

141 8. Compromiso de Estabilidad

142 9. Evaluación

143 10. Condiciones de Conservación y Rotulado

144 11. Estudios de Estabilidad en Curso (on-going)

145

146 Parte B - Estudios de Estabilidad para Medicamentos

147 1. Generalidades

148 2. Fotoestabilidad

149 3. Selección de Lotes

150 4. Envase

151 5. Especificación

152 6. Frecuencia de Análisis

153 7. Condiciones de Almacenamiento para el Estudio de Estabilidad

154 8. Compromiso de Estabilidad

155 9. Evaluación

156 10. Condiciones de Conservación y Rotulado

157 11. Estabilidad en uso

158 12. Estabilidad de productos semi-elaborados y productos elaborados a granel

159 13. Estudio de Estabilidad en Curso (on-going)

160 14. Estudios de Estabilidad para Modificaciones al Registro.

161

162

163 Anexo I - Estudios de Fotoestabilidad**164 Anexo II - Diseños de estudios de estabilidad para casos extremos (Bracketing) y****165 matrices (Matrixing)**

166 **Anexo III - Evaluación de datos de estudios de estabilidad**167 **PARTE A**168 **ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFAs)**169 **1. Generalidades**

170 La información sobre la estabilidad del IFA es una parte integral del enfoque sistemático
171 para la evaluación de la estabilidad.

172 **2. Pruebas de Estrés**

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

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

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

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

190

191

192 **3. Selección de Lotes**

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

198 **4. Envase**

199 Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo envase al propuesto para su
200 almacenamiento y distribución.

201 **5. Especificación**

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

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

207 a - Impurezas orgánicas:

208 - Cada impureza identificada con su criterio de aceptación establecido

209 - Cada impureza no identificada con su criterio de aceptación establecido

210 - Cualquier impureza con un criterio de aceptación no superior al límite de identificación

211 - Impurezas totales

212 b - Disolventes residuales

213 c - Impurezas inorgánicas

214 Los métodos analíticos, los resultados de impurezas, el listado de impurezas presentes, y
215 la calificación de las impurezas (cuando corresponda), deben seguir los lineamientos

216 establecidos en ICH Q3A. Los resultados de las impurezas deben ser informados
217 numéricamente.

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

224 **6. Frecuencia de Análisis**

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

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

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

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

242 Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios elegidos deben ser
 243 suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y el uso posterior. El análisis a
 244 largo plazo debe cubrir un mínimo de 12 meses de duración en al menos tres lotes
 245 primarios en el momento de la presentación y debe continuar durante un período de
 246 tiempo suficiente para cubrir el período de vida útil/reanálisis.

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

251 7.1 Caso general

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
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

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

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

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

262

263

264 7.2 IFAs para almacenarse bajo condiciones de refrigeración

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% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses

265

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

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

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

277 7.3 IFAs para almacenarse bajo condiciones de congelamiento

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

278

279 El período de reanálisis debe basarse en los datos en tiempo real obtenidos en la
280 condición de almacenamiento a largo plazo. En ausencia de una condición de

281 almacenamiento acelerado para los IFAs que se pretende almacenar en temperaturas de
282 congelamiento, se debe analizar un solo lote a una temperatura elevada (por ejemplo, 5
283 °C ± 3 °C o 25 °C ± 2 °C) durante un período de tiempo apropiado para abordar el efecto
284 de excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenamiento propuesta en el
285 rótulo, por ejemplo, durante envío o manipulación.

286 7.4. IFA destinadas a almacenamiento por debajo de -20°C

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

288 **8. Compromiso de Estabilidad**

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

294 1. Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad en al menos tres lotes de
295 producción, se debe comprometer a continuar estos estudios durante el período de
296 análisis propuesto.

297 2. Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad en menos de tres lotes de
298 producción, se debe hacer un compromiso para continuar estos estudios durante el
299 período de análisis propuesto y colocar lotes de producción adicionales, hasta un total de
300 al menos tres, en estudios de estabilidad a largo plazo durante el período de reevaluación
301 propuesto.

302 3. Si la presentación no incluye datos de estabilidad sobre los lotes de producción, se debe
303 comprometer a colocar los tres primeros lotes de producción en estudios de estabilidad a
304 largo plazo durante el período de análisis propuesto.

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

307

308

309 **9. Evaluación**

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

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

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

331 La naturaleza de cualquier relación de degradación determinará si los datos deben
332 transformarse para el análisis de regresión lineal. Por lo general, la relación se puede
333 representar mediante una función lineal, cuadrática o cúbica en una escala aritmética o

334 logarítmica. Deben emplearse métodos estadísticos para probar la bondad del ajuste de
335 los datos en todos los lotes y lotes combinados (cuando corresponda) a la línea o curva de
336 degradación supuesta.

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

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

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

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

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

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

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

359

360

PARTE B

361

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA MEDICAMENTOS

362

1. Generalidades

363

El diseño de los estudios de estabilidad para el medicamento debe basarse en el

364

conocimiento del comportamiento y las propiedades del principio activo, de los estudios

365

de estabilidad del IFA y en la experiencia obtenida de los estudios de formulación clínica.

366

Deben indicarse los cambios probables en el almacenamiento y la justificación de la

367

selección de los atributos que se someterán a análisis en los estudios de estabilidad.

368

2. Fotoestabilidad

369

Los análisis de fotoestabilidad deben realizarse en al menos un lote primario del

370

medicamento, si corresponde. Las condiciones estándar para los análisis de

371

fotoestabilidad se describen en el Anexo I.

372

3. Selección de lotes

373

Los datos de los estudios de estabilidad deben proporcionarse en al menos tres lotes

374

primarios del medicamento, con la misma formulación y envase que se propone para la

375

comercialización. El proceso de fabricación utilizado para los lotes primarios debe simular

376

el que se aplicará a los lotes de producción y debe proporcionar un producto de la misma

377

calidad y con las mismas especificaciones que el destinado a la comercialización. Siempre

378

que sea posible, los lotes del medicamento deben fabricarse utilizando diferentes lotes del

379

principio activo.

380

Se deben realizar estudios de estabilidad en cada concentración individual y tamaño de

381

envase del medicamento, a menos que se apliquen análisis de casos extremos (bracketing)

382

o matrices (matrixing) según se explica en el Anexo II.

383

384

385 4. Envases

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

392 5. Especificaciones

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

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

398 -Productos de degradación identificados y con su criterio de aceptación establecido.

399 -Productos de degradación no identificados y con su criterio de aceptación establecido.

400 -Productos de degradación con criterio de aceptación general no superior al límite de
401 identificación

402 -Productos de degradación totales.

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

406 Los estudios de estabilidad deben incluir análisis de aquellos atributos que son
407 susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y es probable que influyan en la
408 calidad, la seguridad y/o la eficacia. Los análisis deben cubrir, según corresponda, los
409 atributos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos, el contenido de conservantes (p.
410 ej., antioxidantes, conservantes antimicrobianos) y los análisis de funcionalidad (p. ej.,

411 para un sistema de administración de dosis). Las metodologías analíticas deben estar
412 completamente validadas o verificadas, según corresponda, y ser indicativas de
413 estabilidad. Si se deben realizar repeticiones y en qué medida, dependerá de los
414 resultados de los estudios de validación.

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

428 **6. Frecuencia de análisis**

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

434 En la condición de almacenamiento acelerado, se indica analizar un mínimo de tres
435 intervalos, incluidos los intervalos inicial y final (por ejemplo, 0, 3 y 6 meses), de un
436 estudio de 6 meses. Cuando exista una expectativa (basada en la experiencia de
437 desarrollo) de que es probable que los resultados de los análisis acelerados se acerquen a

438 los criterios de cambio significativos, se deben realizar más análisis agregando muestras
439 en el último intervalo o incluyendo un cuarto intervalo en el diseño del estudio.

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

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

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

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

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

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

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

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

474 7.1 Caso General

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
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

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

477 Si se realizan estudios a largo plazo a 25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR y se produce un
 478 "cambio significativo" en cualquier momento durante los 6 meses de análisis en
 479 condiciones de almacenamiento acelerado, se realizarán análisis adicionales en
 480 condiciones de almacenamiento intermedio que deben llevarse a cabo y evaluarse frente
 481 a criterios de cambio significativo. La aplicación inicial debe incluir un mínimo de datos de
 482 6 meses de un estudio de 12 meses en la condición de almacenamiento intermedio.

483 En general, "cambio significativo" para un medicamento se define como:

- 484 1. Un cambio del 5% en la valoración desde su valor inicial; o incumplimiento de los
485 criterios de aceptación de potencia cuando se utilizan procedimientos biológicos o
486 inmunológicos;
- 487 2. Cualquier producto de degradación que exceda su criterio de aceptación;
- 488 3. Incumplimiento de los criterios de aceptación de aspecto, atributos físicos y funcionales
489 (p. ej., color, separación de fases, resuspensión, apelmazamiento, dureza, administración
490 de dosis por activación); sin embargo, se pueden esperar algunos cambios en los atributos
491 físicos (p. ej., ablandamiento de óvulos, derretimiento de cremas) en condiciones
492 aceleradas;
- 493 y, según sea apropiado para la forma de dosificación:
- 494 4. Incumplimiento del criterio de aceptación de pH; o
- 495 5. Incumplimiento de los criterios de aceptación para la disolución de 12 unidades de
496 dosificación.

497 7.2. Medicamentos contenidos en envases impermeables

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

500 7.3. Medicamentos contenidos en envases semipermeables

501 Los medicamentos de base acuosa envasados en recipientes semipermeables deben
502 evaluarse para determinar la posible pérdida de agua además de la estabilidad física,
503 química, biológica y microbiológica. Esta evaluación puede llevarse a cabo en condiciones
504 de baja humedad relativa, como se analiza a continuación. En última instancia, debe
505 demostrarse que los medicamentos de base acuosa en envases semipermeables pueden
506 soportar entornos de baja humedad relativa.

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

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
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

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

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

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

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

532 almacenamiento equivalente a 3 meses a 40 °C/NMT 25% HR puede ser adecuada, si se
533 justifica.

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

544 7.3.a Ejemplo para la determinación de pérdida de agua

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

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

Condiciones de análisis de baja humedad	Condición de análisis alternativa	Tasa de pérdida de agua a una dada temperatura	Cálculo
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)

555

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

558 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

559

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

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

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

567 Si se produce un cambio significativo durante los 3 primeros meses de análisis en
568 condiciones de almacenamiento acelerado, se debe proporcionar una explicación para
569 abordar el efecto de las excursiones a corto plazo fuera de las condiciones de
570 almacenamiento de la etiqueta, por ejemplo, durante el transporte y la manipulación. Esta
571 discusión puede apoyarse, si procede, con análisis adicionales en un único lote del
572 medicamento durante un periodo inferior a 3 meses, pero con análisis más frecuentes de
573 lo habitual. Se considera innecesario seguir probando un medicamento durante 6 meses
574 cuando se ha producido un cambio significativo en los 3 primeros meses.

575 7.5. Medicamentos destinados a ser conservados en condiciones de congelamiento

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

576

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

585 7.6. Medicamentos destinados a ser almacenados a temperaturas inferiores a -20°C

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

588 **8. Compromisos de estabilidad**

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

593 Cuando la presentación incluya datos de estabilidad a largo plazo de tres lotes de
594 producción que cubran la vida útil propuesta, se considerará innecesario un compromiso
595 posterior a la aprobación. De lo contrario, se deberá asumir uno de los siguientes
596 compromisos:

597 1. Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad de al menos tres lotes de
598 producción, se debe asumir el compromiso de continuar con los estudios a largo plazo
599 durante la vida útil propuesta y con los estudios acelerados durante 6 meses.

600 2. Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad en menos de tres lotes de
601 producción, se debe hacer un compromiso para continuar los estudios a largo plazo a
602 través de la vida útil propuesta y los estudios acelerados durante 6 meses, y colocar lotes
603 de producción adicionales, hasta un total de al menos tres, en estudios de estabilidad a
604 largo plazo a través de la vida útil propuesta y en estudios acelerados durante 6 meses.

605 3. Si la presentación no incluye datos de estabilidad sobre los lotes de producción, deberá
606 establecerse el compromiso de someter los tres primeros lotes de producción a estudios
607 de estabilidad a largo plazo durante el período de validez propuesto y a estudios
608 acelerados durante 6 meses.

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

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

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

619 Se debe adoptar un enfoque sistemático en la presentación y evaluación de la información
620 sobre estabilidad, que debe incluir, según proceda, los resultados de los análisis físicas,
621 químicas, biológicas y microbiológicas, incluidos los atributos particulares de la forma
622 farmacéutica (por ejemplo, la velocidad de disolución para formas farmacéuticas orales
623 sólidas).

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

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

632 Un enfoque para analizar los datos de un atributo cuantitativo que se espera que cambie
633 con el tiempo consiste en determinar el momento en el que el límite de confianza
634 unilateral del 95 para la curva media se cruza con el criterio de aceptación. Si el análisis
635 muestra que la variabilidad de lote a lote es pequeña, es ventajoso combinar los datos en
636 una sola estimación. Esto puede hacerse aplicando primero análisis estadísticos
637 apropiados (por ejemplo, valores p para un nivel de significación de rechazo superior a
638 0,25) a las pendientes de las líneas de regresión y a los interceptos de tiempo cero para los
639 lotes individuales. Si no es apropiado combinar los datos de varios lotes, la vida útil global
640 debe basarse en el tiempo mínimo que cabe esperar que un lote permanezca dentro de
641 los criterios de aceptación.

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

647 La extrapolación limitada de los datos en tiempo real de la condición de almacenamiento
648 a largo plazo más allá del intervalo observado para ampliar la vida útil puede llevarse a
649 cabo en el momento de la aprobación, si se justifica. Esta justificación debe basarse en lo
650 que se conoce sobre los mecanismos de degradación, los resultados de los análisis en
651 condiciones aceleradas, la bondad del ajuste de cualquier modelo matemático, el tamaño

652 del lote, la existencia de datos de estabilidad de apoyo, etc. Sin embargo, esta
 653 extrapolación asume que la misma relación de degradación continuará aplicándose más
 654 allá de los datos observados.

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

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

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

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

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

667 10.1 Indicaciones de rotulado para medicamentos

Condición experimental del estudio de estabilidad	Temperatura de conservación ^a
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 ^b
30°C / 65% HR (largo plazo) 40°C / 75% HR (acelerada)	no almacenar por encima de 30°C ^b
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

668 ^a Durante el almacenamiento, el transporte y distribución, deben respetarse las buenas prácticas de
 669 distribución (BPD) vigentes.

670 ^b "Proteger de la humedad" debe añadirse según proceda.

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

676 10.2 Declaraciones de rotulado en caso de existir factores limitantes

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

Factor limitante	Indicación de almacenamiento adicional cuando sea relevante
Productos que no toleran la refrigeración	No refrigerar o freezar ^a
Productos que no toleran temperatura de freezer	No conservar en freezer ^a
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"

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

683

684 **11. Estabilidad en uso**

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

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

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

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

707 En general, no es necesario repetir estos análisis en los lotes de compromiso.

708

709

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

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

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

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

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

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

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

727 14.1 Nueva Forma de Dosificación

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

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

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

737 14.2 Cambio del periodo de vida útil y/o cambio de las condiciones de conservación

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

740

741

742

743

744

745

746

747

748

749

750

751

752

753

754

755

ANEXO I

756

FOTOESTABILIDAD

757

1. Generalidades

758

759

760

761

762

763

764

765

766

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.

767

768

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

769

770

771

772

- 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.

773

774

775

776

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.

777

2. Fuentes de Luz

778

779

780

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

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

784 2.1 Opción 1

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

792 2.2 Opción 2

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

795 1. Una lámpara fluorescente de luz blanca fría diseñada para producir una radiación
796 similar a la especificada en la norma ISO 10977(1993); y

797 2. Una lámpara que emite en el ultravioleta cercano con una distribución espectral desde
798 320 nm hasta 400 nm con una emisión máxima de energía entre 350 nm y 370 nm; debe
799 existir un porcentaje significativo de radiación UV en ambas bandas de 320 a 360 nm y de
800 360 a 400 nm.

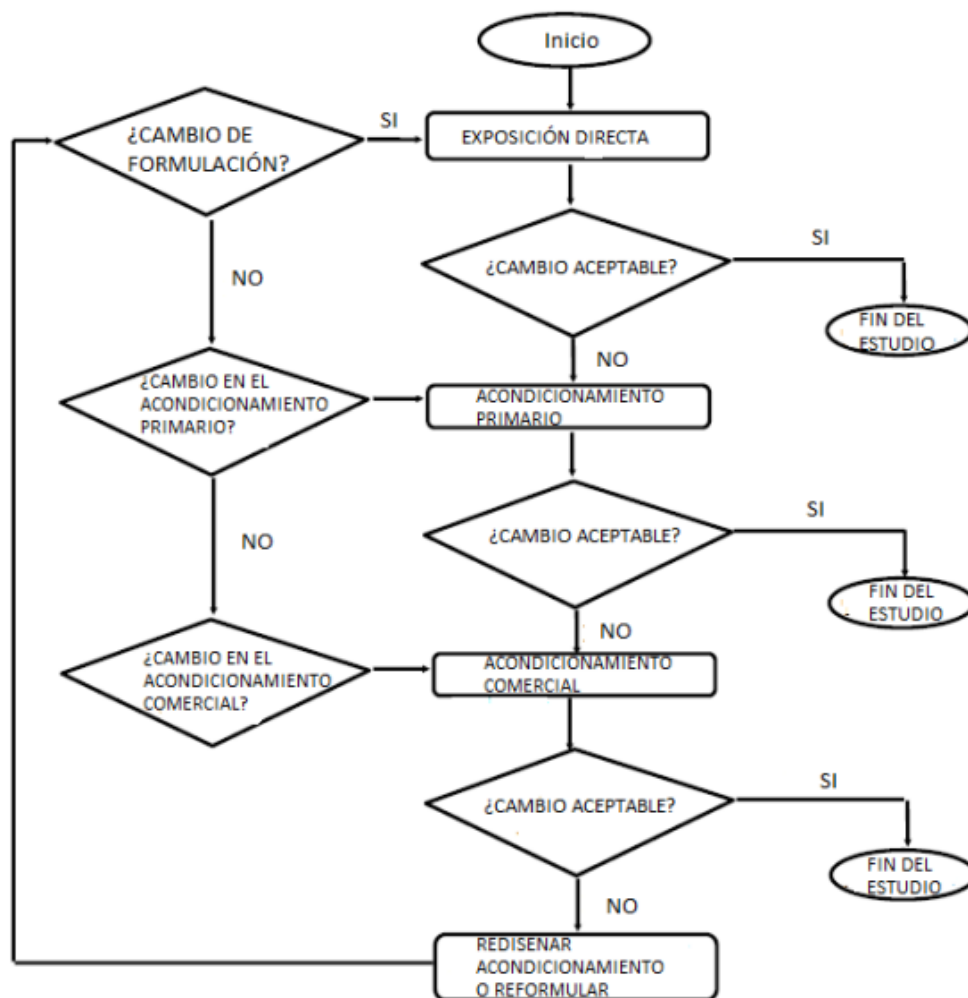
801 **3. Procedimiento**

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

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

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

815 **DIAGRAMA DE FLUJO DE DECISIÓN PARA ESTUDIOS DE FOTOESTABILIDAD PARA**
816 **MEDICAMENTOS**



817

818 A. INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (IFA)

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

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

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

838 Los estudios de confirmación se retomarán con posterioridad con el fin de proporcionar la
839 información necesaria para la manipulación, acondicionamiento y etiquetado (ver sección
840 3 "Procedimiento" y A1 "Presentación de las Muestras", para más información sobre el
841 diseño de estos estudios).

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

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

847 **A1. Presentación de las muestras**

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

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

864 **A2. Análisis de las muestras**

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

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

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

876 **A3. Valoración de los resultados**

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

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

890 **B. MEDICAMENTO**

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

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

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

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

909 Los procedimientos analíticos usados deben ser adecuadamente validados.

910 **B1. Presentación de las muestras**

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

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

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

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

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

934 **B2. Análisis de las muestras**

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

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

950

951 **B3. Análisis de los resultados**

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

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

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

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

966 Opción 1

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

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

976

977 Opción 2

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

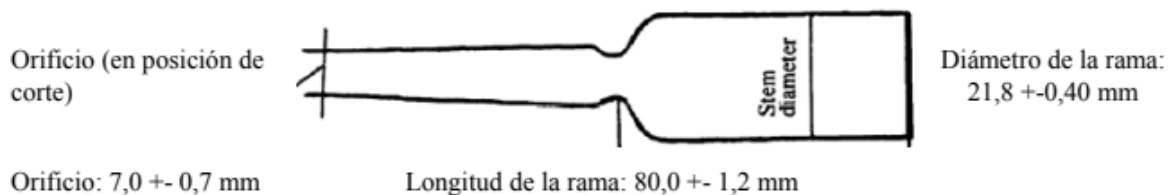
981 Exponer la muestra y el control a la fuente de luz durante un número adecuado de horas.
982 Después de la exposición, determinar las absorbancias de la muestra (AT) y del control
983 (Ao) a 400 nm. Calcular el cambio en la absorbancia, $\Delta A = AT - Ao$. La duración de la
984 exposición debe ser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

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

988 Se pueden usar actinómetros químicos alternativos validados.

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

991 especificaciones de una ampolla)



992

993

994

995

996

997

998

ANEXO II

999

DISEÑO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA CASOS EXTREMOS

1000

(BRACKETING) Y MATRICES (MATRIXING)

1001

1002

1. Generalidades

1003

1004

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.

1006

1007

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.

1008

1009

1010

1011

1012

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.

1013

1014

1015

1016

1017

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.

1018

1019

1020

1021

1022

1023

1024

1025 **2. Aplicabilidad de los diseños reducidos**

1026

1027 Los diseños reducidos pueden aplicarse al estudio de estabilidad de la mayoría de los tipos
1028 de medicamentos, aunque debe proporcionarse una justificación adicional para ciertos
1029 sistemas complejos de administración de fármacos en los que existe un gran número de
1030 interacciones potenciales fármaco-dispositivo. Para el estudio de IFAs, el análisis mediante
1031 matrices tiene una utilidad limitada y el análisis de casos extremos no suele ser aplicable.

1032

1033 La posibilidad de aplicar el análisis de casos extremos o el análisis mediante matrices
1034 depende de las circunstancias, tal como se menciona más adelante. El uso de cualquier
1035 diseño reducido debe justificarse. En algunos casos, la condición descrita en este Anexo es
1036 justificación suficiente para su uso, mientras que en otros casos, se debe proporcionar una
1037 justificación adicional. El tipo y nivel de justificación en cada uno de estos casos
1038 dependerá de los datos de apoyo disponibles. La variabilidad de los datos y la estabilidad
1039 del producto, como demuestran los datos de apoyo, deben tenerse en cuenta cuando se
1040 aplique un diseño mediante matrices.

1041 El análisis de casos extremos y el análisis mediante matrices son diseños reducidos
1042 basados en principios diferentes. Por lo tanto, el uso conjunto de análisis de casos
1043 extremos y de análisis mediante matrices debe ir precedido de una cuidadosa
1044 consideración y justificación científica.

1045

1046 **3. Análisis de casos extremos (Bracketing)**

1047

1048 El bracketing es el diseño del estudio de estabilidad de tal manera que sólo las muestras
1049 en los extremos de ciertos factores de diseño (por ejemplo, dosificación, tamaño del
1050 recipiente y/o llenado) se analizan en todos los intervalos como en un diseño completo. El
1051 diseño supone que la estabilidad de cualquier nivel intermedio está representada por la
1052 estabilidad de los extremos probados.

1053 El uso de un diseño de análisis de casos extremos no se consideraría apropiado si no se
1054 puede demostrar que las dosificaciones o los tamaños y/o llenados de los envases
1055 seleccionados para los análisis son realmente los extremos.

1056 3.1 Factores de diseño

1057 Los factores de diseño son variables (por ejemplo, dosificación, tamaño del recipiente y/o
1058 llenado) que deben evaluarse en el diseño de un estudio por su efecto en la estabilidad
1059 del producto.

1060 3.1.a Dosificación

1061 El análisis de casos extremos puede aplicarse a estudios con múltiples concentraciones
1062 (dosificaciones) de formulaciones idénticas o estrechamente relacionadas. Los ejemplos
1063 incluyen, pero no se limitan a (1) cápsulas de diferente concentración fabricadas con
1064 diferentes tamaños a partir de la misma mezcla de polvos, (2) comprimidos de diferentes
1065 concentraciones fabricados comprimiendo cantidades variables de del mismo granulado, y
1066 (3) soluciones orales de diferentes concentraciones con formulaciones que sólo difieren
1067 en excipientes menores (por ejemplo, colorantes, aromatizantes).

1068 Si se justifica, el análisis de casos extremos puede aplicarse a estudios con múltiples
1069 concentraciones cuando las cantidades relativas de fármaco y excipientes cambian en una
1070 formulación. Dicha justificación puede incluir la demostración de perfiles de estabilidad
1071 comparables entre las diferentes concentraciones de los lotes clínicos o de desarrollo.

1072 En los casos en que se utilicen diferentes excipientes en las distintas concentraciones, por
1073 lo general no se debe aplicar el análisis de casos extremos.

1074 3.1.b Tamaños y/o llenados de los envases

1075 El sistema de análisis de casos extremos puede aplicarse a estudios del mismo envase en
1076 los que varía el tamaño del envase o el llenado, mientras que el otro permanece
1077 constante. Sin embargo, si se considera un diseño de análisis de casos extremos en el que
1078 varían tanto el tamaño del envase como el llenado, no se debe suponer que los envases

1079 más grande y más pequeño representan los extremos de todas las configuraciones de
1080 envasado. Se debe tener cuidado de seleccionar los extremos comparando las diversas
1081 características del envase que puedan afectar a la estabilidad del producto. Estas
1082 características incluyen el espesor de la pared del envase, la geometría, la relación
1083 superficie/volumen, la relación espacio de cabeza/volumen, la tasa de permeación de
1084 vapor de agua o la tasa de permeación de oxígeno por unidad de dosificación o unidad de
1085 volumen de llenado, según proceda.

1086 Con justificación, se puede aplicar el análisis de casos extremos a los estudios de un
1087 mismo envase primario, cuando el secundario es diferente. La justificación podría incluir
1088 un análisis de las tasas de permeación relativas de los envases realizado mediante diseño
1089 de casos extremos.

1090 3.2 Consideraciones de diseño y riesgos potenciales

1091 Si, después de iniciar los estudios, ya no se espera que uno de los extremos sea
1092 comercializado, se puede mantener el diseño del estudio para avalar los sistemas
1093 intermedios dentro de los casos extremos. Debe establecerse el compromiso de realizar
1094 estudios de estabilidad sobre los extremos comercializados después de la aprobación.

1095 Antes de aplicar un diseño de casos extremos, se debe evaluar su efecto en el período de
1096 reanálisis o en la estimación de la vida útil. Si se demuestra que la estabilidad de los
1097 extremos es diferente, la vida útil de los productos intermedios no debe ser superior a la
1098 del extremo menos estable.

1099 3.3 Ejemplo de diseño

1100 En la Tabla 1 se presenta un ejemplo de diseño de análisis de casos extremos. Este
1101 ejemplo se basa en un medicamento disponible en tres concentraciones y tres tamaños de
1102 envase. En este ejemplo de polietileno de alta densidad de 15 ml y 500 ml representan
1103 realmente los extremos. Los lotes de cada combinación seleccionada en cada intervalo,
1104 como en un diseño completo.

1105

1106 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

1107 A: muestra analizada.

1108 **4. Análisis mediante matrices (Matrixing)**

1109 El análisis mediante matrices es el diseño de un programa de estabilidad de forma que un
 1110 subconjunto seleccionado del número total de muestras posibles para todas las
 1111 combinaciones de factores se someta a análisis en un momento determinado. En un
 1112 momento posterior, se analizará otro subconjunto de muestras para todas las
 1113 combinaciones de factores. El diseño supone que la estabilidad de cada subconjunto de
 1114 muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras en un momento
 1115 dado. Las diferencias en las muestras de un mismo medicamento deben identificarse, por
 1116 ejemplo, como diferentes lotes, diferentes concentraciones, diferentes tamaños del
 1117 mismo envase y posiblemente, en algunos casos, diferentes envases.

1118 Cuando el envase secundario contribuye a la estabilidad del medicamento, el análisis
 1119 mediante matrices debe realizarse en el envase secundario.

1120 Cada condición de almacenamiento debe tratarse por separado bajo su propio diseño de
 1121 matriz. El diseño mediante matrices no debe realizarse a todos los atributos de análisis.
 1122 Sin embargo, se pueden aplicar diseños alternativos de matrices para diferentes atributos
 1123 de análisis si se justifican.

1124

1125 4.1 Factores de diseño

1126 Los diseños mediante matrices pueden aplicarse a dosificaciones con formulaciones
1127 idénticas o estrechamente relacionadas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a (1)
1128 cápsulas de diferentes concentraciones fabricadas con diferentes tamaños a partir de la
1129 misma mezcla de polvos, (2) comprimidos de diferentes concentraciones fabricados
1130 comprimiendo diferentes granulaciones, y (3) soluciones orales de diferentes
1131 concentraciones con formulaciones que difieren sólo en excipientes menores (por
1132 ejemplo, colorantes o aromatizantes).

1133 Otros ejemplos de factores de diseño que pueden realizarse mediante matrices incluyen
1134 lotes fabricados mediante el mismo proceso y equipo, y tamaños de envases y/o llenados
1135 en el mismo envase.

1136 Con justificación, los diseños matriciales pueden aplicarse, por ejemplo, a diferentes
1137 concentraciones en las que cambien las cantidades relativas de IFA y excipientes o cuando
1138 se utilicen diferentes excipientes o a diferentes envases.

1139 Por lo general, la justificación debe basarse en datos de apoyo. Por ejemplo, para matrices
1140 considerando dos envases diferentes, los datos justificativos podrían ser similares tasas de
1141 permeabilidad al vapor de agua o de protección contra la luz. Como alternativa, se pueden
1142 aportar datos que demuestran que el medicamento no se ve afectado por el oxígeno, la
1143 humedad o la luz.

1144 4.2 Consideraciones sobre el diseño

1145 Un diseño mediante matriz debe equilibrarse en la medida de lo posible para que cada
1146 combinación de factores se pruebe en la misma medida a lo largo de la duración prevista
1147 del estudio y hasta el último intervalo antes de la presentación. Sin embargo, debido a que
1148 se recomienda realizar análisis completos en determinados intervalos, como se explica

1149 más adelante, puede ser difícil lograr un equilibrio completo en un diseño en el que los
1150 intervalos son mediante matrices.

1151 En un diseño en el que los intervalos son matriciales, todas las combinaciones de factores
1152 seleccionadas deben probarse en los intervalos inicial y final, mientras que sólo
1153 determinadas fracciones de las combinaciones designadas deben probarse en cada
1154 intervalo intermedio.

1155 Si no se dispone de datos completos a largo plazo para la vida útil propuesta para su
1156 revisión antes de la aprobación, todas las combinaciones seleccionadas de lote,
1157 dosificación, tamaño del envase y llenado, entre otras cosas, también deberán probarse a
1158 los 12 meses o en el último punto temporal antes de la presentación.

1159 Además, se deberá disponer de datos de al menos tres momentos, incluido el inicial, para
1160 cada lote seleccionado, para cada combinación seleccionada durante los primeros 12
1161 meses del estudio. Para matrices en condiciones de almacenamiento acelerado o
1162 intermedio, se debe tener cuidado de asegurar que los análisis se realicen en un mínimo
1163 de tres momentos, incluyendo el inicial y el final, para cada combinación seleccionada.

1164 Cuando se aplique una matriz sobre factores de diseño, si una dosificación o tamaño de
1165 envase y/o envase y/o llenado ya no se destina a la comercialización, los análisis de
1166 estabilidad de esa dosificación o tamaño de envase y/o llenado pueden continuar para
1167 respaldar las otras dosificaciones o tamaños de envase y/o llenado en el diseño

1168 4.3 Ejemplos de diseño

1169 En la Tabla 2 se muestran ejemplos de diseños matriciales en intervalos para un
1170 medicamento en dos concentraciones (S1 y S2) se muestran en la Tabla 2. Los términos
1171 "reducción a la mitad" y "reducción a un tercio" se refieren a la estrategia de reducción
1172 aplicada inicialmente al diseño completo del estudio. Por ejemplo una "reducción a la
1173 mitad" elimina inicialmente uno de cada dos intervalos del diseño del estudio completo y
1174 una "reducción a un tercio" elimina uno de cada tres. En los ejemplos mostrados en la
1175 Tabla 2, las reducciones son inferiores a la mitad y a un tercio debido a la inclusión de

1176 análisis completos de todas las combinaciones de factores en algunos intervalos, como se
 1177 comenta en la sección 2.4.2. Estos ejemplos incluyen análisis completos en los intervalos
 1178 inicial, final y a los 12 meses. Por lo tanto, la reducción final es inferior a la mitad (24/48) o
 1179 a un tercio (16/48), y en realidad es de 15/48 o 10/48, respectivamente.

1180 Tabla 2: Ejemplos de diseños de matrices en intervalos para un medicamento con dos
 1181 dosificaciones

1182 "Reducción a la mitad"

Tiempo (meses)			0	3	6	9	12	18	24	36
Dosifica ción	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

1183 A: muestra analizada.

1184

1185 "Reducción a un tercio"

Tiempo (meses)			0	3	6	9	12	18	24	36
Dosifica ción	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
--	--	--------	---	---	---	--	---	---	--	---

1186 A: muestra analizada.

1187 En los cuadros 3a y 3b figuran ejemplos adicionales de diseños de matrices para un
 1188 medicamento con tres concentraciones y tres tamaños de envase en los cuadros 3a y 3b.
 1189 La Tabla 3a muestra un diseño mediante matrices en intervalos solamente y la Tabla 3b
 1190 muestra un diseño mediante matrices en puntos y factores. En el cuadro 3a se prueban
 1191 todas las combinaciones de lote, dosificación y envase, mientras que en la Tabla 3b,
 1192 algunas combinaciones de lote, dosificación y tamaño del envase.

1193 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

1194

1195 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	

1196

1197 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

1198 D1, D2 y D3 representan las diferentes dosificaciones. A, B y C representan los diferentes

1199 tamaños de envases. A = muestra analizada.

1200 4.4 Aplicabilidad y grado de reducción

1201 Lo siguiente debe tenerse en cuenta cuando se contemple un diseño mediante matriz:

1202 - conocimiento de la variabilidad de los datos

1203 - estabilidad esperada del producto

1204 - disponibilidad de datos de apoyo

1205 - diferencias de estabilidad del producto dentro de un factor o entre factores

1206 y/o

1207 - número de combinaciones de factores en el estudio

1208 En general, un diseño matricial es aplicable si los datos de apoyo indican una estabilidad

1209 predecible del producto. El diseño matricial es apropiado cuando los datos de apoyo

1210 muestran sólo una pequeña variabilidad. Sin embargo, cuando los datos de apoyo

1211 muestran variabilidad, debe justificarse estadísticamente un diseño matricial. Si los datos

1212 de apoyo muestran una gran variabilidad, no debe aplicarse un diseño matricial.

1213 Una justificación estadística podría basarse en una evaluación del diseño matricial

1214 propuesto con respecto a su poder para detectar diferencias entre factores en las tasas de

1215 degradación o su precisión en la estimación de la vida útil.

1216 Si se considera aplicable un diseño matricial, el grado de reducción que puede lograrse a

1217 partir de un diseño completo depende del número de combinaciones de factores que se

1218 evalúen. Cuantos más factores se asocien a un producto y más niveles haya en cada

1219 factor, mayor será el grado de reducción que pueda considerarse. Sin embargo, cualquier

1220 diseño reducido debe tener la capacidad de predecir adecuadamente la vida útil del

1221 medicamento.

1222 4.5 Riesgo potencial

1223 Debido a la reducida cantidad de datos recopilados, un diseño matricial sobre factores
1224 distintos de los intervalos suele tener menos precisión en la estimación de la vida útil y
1225 produce una vida útil más corta que el diseño completo correspondiente. Además, un
1226 diseño matricial de este tipo puede tener una potencia insuficiente para detectar
1227 determinados efectos principales o de interacción, lo que conduce a una agrupación
1228 incorrecta de los datos de diferentes factores de diseño durante la estimación de la vida
1229 útil. Si se produce una reducción excesiva del número de combinaciones de factores
1230 ensayadas y los datos de las combinaciones de factores ensayadas no pueden agruparse
1231 para establecer una vida útil única, puede resultar imposible estimar las vidas útiles de las
1232 combinaciones de factores que faltan.

1233 Un diseño de estudio que se base únicamente en intervalos tendría a menudo una
1234 capacidad similar a la de un diseño completo para detectar diferencias en las tasas de
1235 cambio entre factores y establecer una vida útil fiable. Esta característica existe porque se
1236 asume la linealidad y porque los análisis completos de todas las combinaciones de
1237 factores seguirían realizándose tanto en el intervalo inicial como en el último intervalo
1238 antes de la presentación.

1239 **5. Evaluación de los datos**

1240 Los datos de estabilidad de los estudios con un diseño reducido deben tratarse de la
1241 misma manera que los datos de los estudios con un diseño completo.

1242

1243

1244

1245

1246

1247

ANEXO III

1248

EVALUACIÓN DE DATOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

1249

1. Principios Generales

1250

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.

1251

1252

1253

1254

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.

1255

1256

1257

1258

1259

1260

1261

1262

1263

1264

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.

1265

1266

1267

1268

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.

1269

1270

1271

1272 El árbol de decisiones en el Apéndice A describe un enfoque gradual para la evaluación de
1273 datos de estabilidad y cuándo y cuánta extrapolación se puede considerar para un período
1274 de análisis o vida útil propuesto. El Apéndice B proporciona (1) información sobre cómo
1275 analizar datos a largo plazo para los atributos de análisis cuantitativos apropiados de un
1276 estudio con un diseño multifactorial, completo o reducido, (2) información sobre cómo
1277 usar el análisis de regresión para la estimación del período de reanálisis o la vida útil, y (3)
1278 ejemplos de procedimientos estadísticos para determinar la posibilidad de combinar datos
1279 de diferentes lotes u otros factores. Los ejemplos y referencias no cubren todos los
1280 enfoques estadísticos aplicables.

1281 En general, se puede suponer que ciertos atributos químicos cuantitativos (p. ej.,
1282 valoración, productos de degradación, contenido de conservantes) para el IFA o el
1283 medicamento siguen una cinética de orden cero durante el almacenamiento a largo plazo.
1284 Los datos para estos atributos son, por lo tanto, susceptibles al tipo de análisis estadístico
1285 descrito en el Apéndice B, incluida la regresión lineal y los análisis de agrupabilidad.
1286 Aunque la cinética de otros atributos cuantitativos (p. ej., pH, disolución) generalmente no
1287 se conoce, se puede aplicar el mismo análisis estadístico, si corresponde. Los atributos
1288 cualitativos y los atributos microbiológicos no son susceptibles de este tipo de análisis
1289 estadístico.

1290 Las recomendaciones sobre enfoques estadísticos en este Anexo no pretenden implicar
1291 que se prefiera el uso de la evaluación estadística cuando pueda justificarse que es
1292 innecesaria. Sin embargo, el análisis estadístico es necesario para respaldar la
1293 extrapolación de períodos de reanálisis o vida útil.

1294 **2. Presentación de datos**

1295 Los datos de todos los atributos deben presentarse en un formato adecuado (p. ej.,
1296 tabular, gráfico, narrativo) y debe incluirse una evaluación de dichos datos en la solicitud.
1297 Los valores de los atributos cuantitativos en todos los intervalos de tiempo deben
1298 informarse numéricamente (p. ej., valoración como porcentaje de lo declarado en el
1299 rótulo). Si se realiza análisis estadístico, el procedimiento utilizado y los supuestos que

1300 subyacen al modelo deben establecerse y justificarse. Se debe incluir un resumen
1301 tabulado del resultado del análisis estadístico y/o una presentación gráfica de los datos a
1302 largo plazo.

1303 **3. Extrapolación**

1304 La extrapolación es la práctica de usar un conjunto de datos conocido para inferir
1305 información sobre datos futuros. En la aplicación se puede proponer la extrapolación para
1306 extender el período de reanálisis o la vida útil más allá del período cubierto por los datos a
1307 largo plazo, particularmente si no se observa un cambio significativo en la condición
1308 acelerada. La extrapolación de los datos de estabilidad apropiada dependerá del grado de
1309 conocimiento sobre el patrón de cambio, la bondad de ajuste de cualquier modelo
1310 matemático y la existencia de datos de apoyo relevantes. Cualquier extrapolación se debe
1311 realizar de modo que el período de reanálisis extendido o la vida útil sean válidos para un
1312 lote futuro lanzado con resultados de análisis cercanos a los criterios de aceptación de
1313 liberación.

1314 Una extrapolación de los datos de estabilidad asume que el mismo patrón de cambio
1315 seguirá aplicándose más allá del período cubierto por los datos a largo plazo. La corrección
1316 del patrón de cambio asumido es fundamental cuando se considera la extrapolación. Al
1317 estimar una línea o curva de regresión para ajustar los datos a largo plazo, los datos
1318 mismos proporcionan una verificación de la corrección del patrón de cambio supuesto, y
1319 se pueden aplicar métodos estadísticos para probar la bondad del ajuste de los datos a la
1320 línea supuesta o curva. No es posible tal verificación interna más allá del período cubierto
1321 por los datos a largo plazo. Por lo tanto, un período de reanálisis o una vida útil otorgada
1322 sobre la base de la extrapolación siempre debe verificarse mediante datos adicionales de
1323 estabilidad a largo plazo tan pronto como estos datos estén disponibles. Se debe incluir en
1324 el protocolo para lotes de compromiso un punto de tiempo que corresponda al final del
1325 período extrapolado de reanálisis o vida útil.

1326

1327 **4. Evaluación de datos para el período de reanálisis o la estimación de la vida útil de**
1328 **IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados a temperatura ambiente**

1329 Se debe realizar una evaluación sistemática de los datos de los estudios de estabilidad,
1330 como se ilustra en esta sección. Los datos de estabilidad para cada atributo deben
1331 evaluarse secuencialmente. Para los IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados a
1332 temperatura ambiente, la evaluación debe comenzar con cualquier cambio significativo en
1333 la condición acelerada y, si procede, en la condición intermedia, y progresar a través de las
1334 tendencias y la variabilidad de los datos a largo plazo. Se delinearán las circunstancias en las
1335 que puede ser apropiada la extrapolación del período de reanálisis o de la vida útil más
1336 allá del período cubierto por los datos a largo plazo. En el Apéndice A se proporciona un
1337 árbol de decisiones como ayuda.

1338 4.1 Ningún cambio significativo en condiciones aceleradas

1339 Cuando no se produce ningún cambio significativo en la condición acelerada, el período de
1340 reanálisis o la vida útil dependerá de la naturaleza de los datos a largo plazo y acelerados.

1341 4.1.a Datos a largo plazo y datos acelerados que evidencian pocos o ningún cambio a lo
1342 largo del tiempo y poca o ninguna variabilidad

1343 Cuando los datos a largo plazo y los datos acelerados de un atributo evidencian pocos o
1344 ningún cambio a lo largo del tiempo y poca o ninguna variabilidad, puede ser evidente que
1345 el IFA o medicamento se mantendrá dentro de los criterios de aceptación de dicho
1346 atributo durante el período de reanálisis o el período de validez propuesto. En estas
1347 circunstancias, normalmente se considera innecesario un análisis estadístico, pero debe
1348 justificarse la omisión. La justificación puede incluir una discusión sobre el patrón de
1349 cambio o la ausencia de cambio, la relevancia de los datos acelerados, el balance de masa
1350 y/u otros datos de apoyo descritos en la Parte A para IFA o Parte B para medicamentos.
1351 Puede proponerse la extrapolación del período de reanálisis o de vida útil más allá del
1352 período cubierto por los datos a largo plazo. El período de reanálisis o la vida útil

1353 propuestos pueden ser hasta el doble del período cubierto por los datos a largo plazo,
1354 pero no deben superar en más de 12 meses dicho período.

1355 4.1.b Datos a largo plazo o acelerados que muestren cambios en el tiempo y/o variabilidad

1356 Si los datos a largo plazo o acelerados de un atributo muestran cambios a lo largo del
1357 tiempo y/o variabilidad dentro de un factor o entre factores, el análisis estadístico de los
1358 datos a largo plazo puede ser útil para establecer un nuevo período de reanálisis o un
1359 período de vida útil. Cuando se observen diferencias en la estabilidad entre lotes o entre
1360 otros factores (por ejemplo, resistencia, tamaño del envase y/o llenado) o combinaciones
1361 de factores (por ejemplo, resistencia por tamaño del envase y/o llenado) que impidan
1362 combinar los datos, el período de reanálisis o vida útil propuestos no deberán exceder del
1363 período más corto soportado por cualquier lote, otro factor o combinación de factores.
1364 Alternativamente, cuando las diferencias se atribuyen fácilmente a un factor particular
1365 (por ejemplo, la resistencia), se pueden asignar diferentes períodos de validez a diferentes
1366 niveles dentro del factor (por ejemplo, diferentes resistencias). Debe proporcionarse una
1367 discusión para abordar la causa de las diferencias y la importancia global de tales
1368 diferencias en el producto. Puede proponerse una extrapolación más allá del período
1369 cubierto por los datos a largo plazo; sin embargo, el alcance de la extrapolación
1370 dependerá de si los datos a largo plazo para el atributo son susceptibles de análisis
1371 estadístico.

1372 - Datos no susceptibles de análisis estadístico.

1373 Cuando los datos a largo plazo no puedan someterse a un análisis estadístico, pero se
1374 aportan datos justificativos pertinentes, el período de reanálisis o la vida útil propuesto
1375 podrá ser hasta una vez y media el período cubierto por los datos a largo plazo, pero no
1376 deberá ser superior a 6 meses. Los datos justificativos pertinentes incluyen datos
1377 satisfactorios a largo plazo de lotes de desarrollo que (1) estén hechos con una
1378 formulación estrechamente relacionada con, (2) fabricados a menor escala que, o (3)
1379 envase similar al de los lotes de estabilidad primarios.

1380 - Datos susceptibles de análisis estadístico

1381 Si los datos a largo plazo son susceptibles de análisis estadístico pero no se realiza ningún
1382 análisis, el alcance de la extrapolación deberá ser el mismo que cuando los datos no son
1383 susceptibles de análisis estadístico. Sin embargo, si se realiza un análisis estadístico, puede
1384 ser apropiado proponer un nuevo período de reanálisis o de vida útil de hasta el doble,
1385 pero no más de 12 meses después, del período cubierto por los datos a largo plazo,
1386 cuando la propuesta está respaldada por el resultado del análisis y los datos de apoyo
1387 pertinentes.

1388 4.2 Cambio significativo en condiciones aceleradas

1389 Cuando se produzca un cambio significativo* en la condición acelerada, el período de
1390 reanálisis o la vida útil dependerá del resultado de los análisis de estabilidad en la
1391 condición intermedia, así como en la condición a largo plazo.

1392 *Nota: Los siguientes cambios físicos pueden producirse en la condición acelerada y no se
1393 considerarán cambios significativos que requieran análisis intermedios si no hay ningún
1394 otro cambio significativo:

1395 - ablandamiento de un supositorio que está diseñado para fundirse a 37°C, si el punto de
1396 fusión está claramente demostrado,

1397 - incumplimiento de los criterios de aceptación para la disolución de 12 unidades de una
1398 cápsula de gelatina o de un comprimido recubierto de gelatina si el fallo puede atribuirse
1399 inequívocamente a la reticulación.

1400 Sin embargo, si se produce la separación de fases de una forma farmacéutica semisólida
1401 en la condición acelerada, deben realizarse análisis en la condición intermedia. También
1402 deberán tenerse en cuenta los posibles efectos de interacción para establecer que no hay
1403 ningún otro cambio significativo.

1404 4.2.a Ausencia de cambios significativos en la condición intermedia

1405 Si no se produce ningún cambio significativo en la condición intermedia, puede
1406 proponerse la extrapolación más allá del período cubierto por los datos a largo plazo; sin
1407 embargo, el alcance de la extrapolación dependerá de si los datos a largo plazo para el
1408 atributo son susceptibles de análisis estadístico.

1409 - Datos no susceptibles de análisis estadístico

1410 Cuando los datos a largo plazo de un atributo no son susceptibles de análisis estadístico, el
1411 período de reanálisis o la vida útil propuestos pueden ser de hasta 3 meses más allá del
1412 período cubierto por los datos a largo plazo, si están respaldados por datos justificativos
1413 pertinentes.

1414 - Datos susceptibles de análisis estadístico

1415 Cuando los datos a largo plazo de un atributo son susceptibles de análisis estadístico pero
1416 no se realiza ningún análisis, el alcance de la extrapolación debe ser el mismo que cuando
1417 los datos no son susceptibles de análisis estadístico. Sin embargo, si se realiza un análisis
1418 estadístico, el período de reanálisis o de vida útil propuesto puede ser hasta una vez y
1419 media el período cubierto por los datos a largo plazo, pero no debe ser superior a 6
1420 meses, siempre que esté respaldado por un análisis estadístico y los datos de apoyo
1421 pertinentes.

1422 4.2.b Cambio significativo en la condición intermedia

1423 Cuando se produzca un cambio significativo en la condición intermedia, el período de
1424 reanálisis o la vida útil propuestos no deberán superar el período cubierto por los datos a
1425 largo plazo. Además, podría exigirse un período de reanálisis o de vida útil inferior al
1426 período cubierto por los datos a largo plazo.

1427 **5. Evaluación de datos para estimar el período de reanálisis o la vida útil de IFAs o**
1428 **medicamentos destinados a almacenarse a temperatura inferior a la ambiente**

1429 5.1 IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados en condiciones de refrigeración

1430 Los datos procedentes de IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados
1431 refrigerados deben evaluarse de acuerdo con los mismos principios descritos en la sección
1432 4 para los IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados a temperatura ambiente,
1433 excepto cuando se indique explícitamente en la sección siguiente. El árbol de decisiones
1434 del apéndice A puede servir de ayuda.

1435 5.1.a Ausencia de cambios significativos en condiciones aceleradas

1436 Cuando no se produzca ningún cambio significativo en la condición acelerada, puede
1437 proponerse la extrapolación del período de reanálisis o de la vida útil más allá del período
1438 cubierto por los datos a largo plazo, basándose en los principios expuestos en la sección
1439 4.1, con la salvedad de que el alcance de la extrapolación debe ser más limitado.

1440 Si los datos a largo plazo y acelerados muestran pocos cambios a lo largo del tiempo y
1441 poca variabilidad, el período de reanálisis o el período de vida útil propuesto puede ser
1442 hasta una vez y media, pero no debe ser superior a 6 meses, el período cubierto por los
1443 datos a largo plazo normalmente sin el apoyo de un análisis estadístico.

1444 Cuando los datos a largo plazo o acelerados evidencian cambios a lo largo del tiempo y/o
1445 variabilidad, el período de reanálisis o la vida útil propuesto puede ser hasta 3 meses
1446 superior al período cubierto por los datos a largo plazo si (1) los datos a largo plazo son
1447 susceptibles de análisis estadístico pero no se realiza un análisis estadístico, o (2) los datos
1448 a largo plazo no son susceptibles de análisis estadístico pero se proporcionan datos de
1449 apoyo pertinentes.

1450 Cuando los datos a largo plazo o acelerados evidencian cambios a lo largo del tiempo y/o
1451 variabilidad, el período de reanálisis o la vida útil propuestos pueden ser hasta una vez y
1452 media, pero no más de 6 meses, el período cubierto por los datos a largo plazo si (1) los
1453 datos a largo plazo son susceptibles de análisis estadístico y se realiza un análisis
1454 estadístico, y (2) la propuesta está respaldada por el resultado del análisis y los datos
1455 justificativos pertinentes.

1456 5.1.b Cambio significativo en condiciones aceleradas

1457 Si se produce un cambio significativo entre los 3 y 6 meses en condiciones de
1458 almacenamiento acelerado, el período de reanálisis o la vida útil propuestos deben
1459 basarse en los datos a largo plazo. La extrapolación no se considera apropiada. Además,
1460 podría exigirse un período de reanálisis o un período de conservación más corto que el
1461 cubierto por los datos a largo plazo. Si los datos a largo plazo muestran variabilidad, puede
1462 ser conveniente verificar el período de reanálisis o la vida útil propuestos mediante un
1463 análisis estadístico.

1464 Si se produce un cambio significativo en los 3 primeros meses en condiciones de
1465 almacenamiento acelerado, el período de reanálisis o el período de conservación
1466 propuestos deben basarse en datos a largo plazo. La extrapolación no se considera
1467 apropiada. Podría exigirse un período de reanálisis o un período de conservación más
1468 corto que el cubierto por los datos a largo plazo. Si los datos a largo plazo muestran
1469 variabilidad, puede ser apropiado verificar el período de reanálisis o la vida útil propuestos
1470 mediante un análisis estadístico. Además, debe incluirse un análisis del efecto de las
1471 variaciones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento indicadas en la
1472 etiqueta (por ejemplo, durante el transporte o la manipulación). Esta discusión puede
1473 apoyarse, si procede, con análisis adicionales en un solo lote de el IFA o medicamento en
1474 las condiciones aceleradas durante un período inferior a 3 meses.

1475 2.5.2 IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados en condiciones de
1476 congelamiento

1477 En el caso de IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados en un freezer, el
1478 período de reanálisis o la vida útil deberán basarse en datos a largo plazo.

1479 En ausencia de una condición de almacenamiento acelerado para los IFAs o
1480 medicamentos destinados a ser almacenados en freezer, se deben realizar análisis sobre
1481 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
1482 de tiempo apropiado, para evaluar los efectos de las excursiones de corto plazo fuera de
1483 las condiciones de almacenamiento propuestas en la etiqueta (por ejemplo, durante el
1484 transporte o la manipulación).

1485

1486 5.3 IFAs o medicamentos destinados a almacenarse a temperaturas inferiores a -20°C

1487 En el caso de IFAs o medicamentos destinados a almacenarse a temperaturas inferiores a -
1488 20°C, el período de reanálisis o la vida útil deberán basarse en datos a largo plazo y
1489 evaluarse caso por caso.

1490 **6. Enfoques estadísticos generales**

1491 Cuando proceda, deberá emplearse un método estadístico apropiado para analizar los
1492 datos de estabilidad a largo plazo en una solicitud original. El propósito de este análisis es
1493 establecer, con un alto grado de confianza, un período de reanálisis o vida útil durante el
1494 cual un atributo cuantitativo permanecerá dentro de los criterios de aceptación para
1495 todos los lotes futuros fabricados, envasados y almacenados en circunstancias similares.

1496 En los casos en que se haya empleado un análisis estadístico para evaluar los datos a largo
1497 plazo debido a un cambio en el tiempo y/o a la variabilidad, el mismo método estadístico
1498 deberá utilizarse también para analizar los datos de los lotes de compromiso a fin de
1499 verificar o ampliar el período de reanálisis o la vida útil originalmente aprobados.

1500 El análisis de regresión se considera un enfoque adecuado para evaluar los datos de
1501 estabilidad de un atributo cuantitativo y establecer un período de reanálisis o de vida útil.
1502 La naturaleza de la relación entre un atributo y el tiempo determinará si los datos deben
1503 transformarse para el análisis de regresión lineal. La relación puede representarse
1504 mediante una función lineal o no lineal en una escala aritmética o logarítmica. En algunos
1505 casos, una regresión no lineal puede reflejar mejor la verdadera relación.

1506 Un enfoque adecuado para estimar el período de reanálisis o la vida útil consiste en
1507 analizar un atributo cuantitativo (por ejemplo, valoración, productos de degradación)
1508 determinando el momento más temprano en el que el límite de confianza del 95 por
1509 ciento para la media se cruza con el criterio de aceptación propuesto.

1510 En el caso de un atributo que se sabe que disminuye con el tiempo, el límite de confianza
1511 del 95 por ciento inferior unilateral debe compararse con el criterio de aceptación. En el
1512 caso de un atributo que se sabe que aumenta con el tiempo, el límite superior unilateral
1513 de confianza del 95 por ciento debe compararse con el criterio de aceptación. En el caso
1514 de un atributo que pueda aumentar o disminuir, o cuya dirección de cambio no se
1515 conozca, deberán calcularse límites de confianza del 95% de dos lados y compararse con
1516 los criterios de aceptación superior e inferior.

1517 El método estadístico utilizado para el análisis de datos debe tener en cuenta el diseño del
1518 estudio de estabilidad para proporcionar una inferencia estadística válida para el período
1519 de reanálisis o la vida útil estimados. El enfoque descrito anteriormente puede utilizarse
1520 para estimar el período de reanálisis o la vida útil para un solo lote o para múltiples lotes
1521 cuando los datos se combinan tras un análisis estadístico adecuado. En el Apéndice B de la
1522 ICH Q1E se incluyen ejemplos de enfoques estadísticos para el análisis de datos de
1523 estabilidad procedentes de estudios de diseño simple o multifactorial, completo o
1524 reducido.

1525

1526

1527

1528

1529

1530

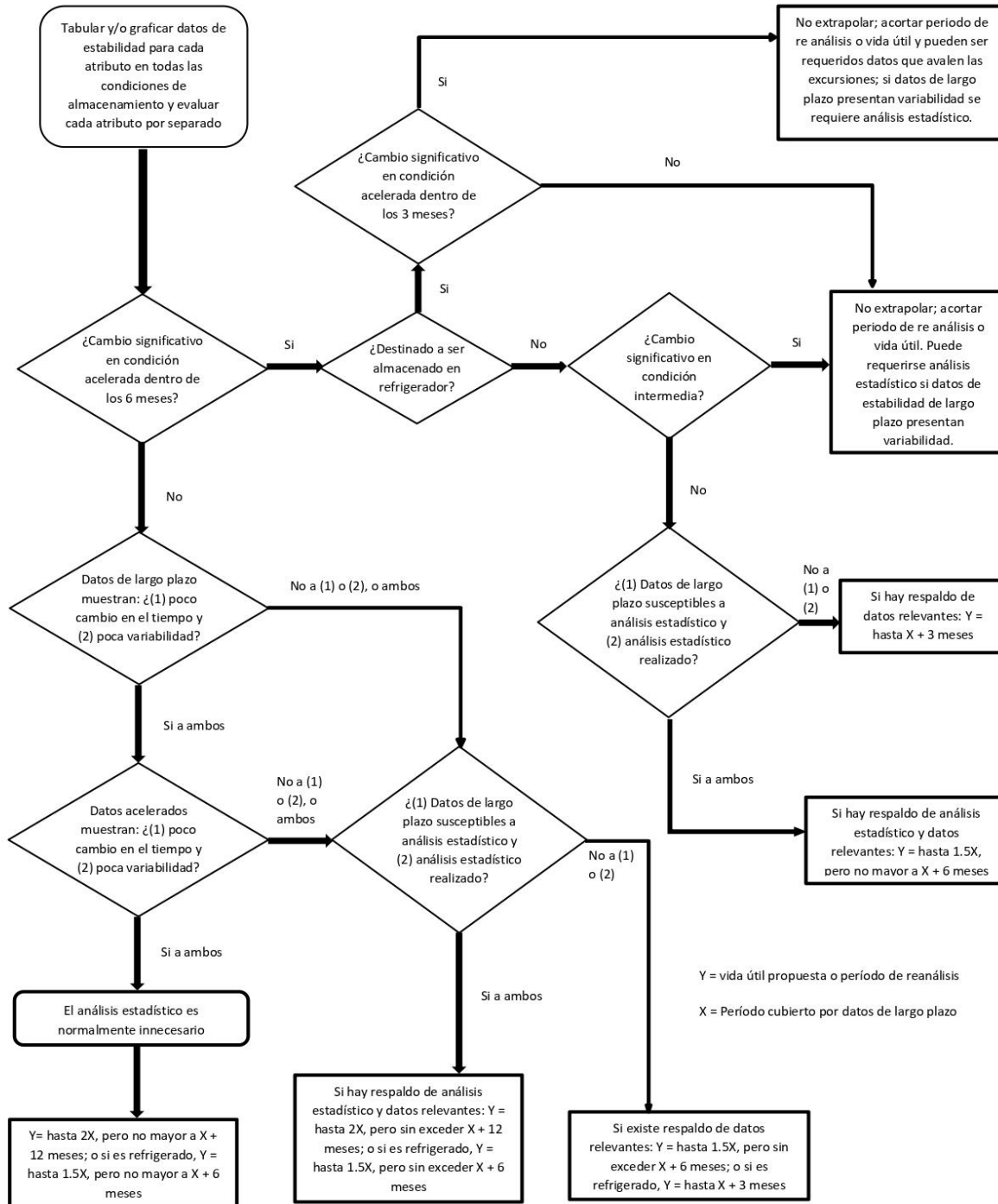
1531

1532

1533

1534

APÉNDICE A



15

1536

APÉNDICE B

1537

Ejemplos de enfoques estadísticos para el análisis de datos de estabilidad

1538

La regresión lineal, las pruebas de agrupamiento y el modelado estadístico, que se

1539

describen a continuación, son ejemplos de métodos y procedimientos estadísticos que se

1540

pueden usar en el análisis de datos de estabilidad que son susceptibles de análisis

1541

estadístico para un atributo cuantitativo para el cual existe un criterio de aceptación

1542

propuesto.

1543

B1. Análisis de datos para un solo lote

1544

En general, la relación entre ciertos atributos cuantitativos y el tiempo se supone que es

1545

lineal. La Figura 1 muestra la línea de regresión para el ensayo de valoración de un

1546

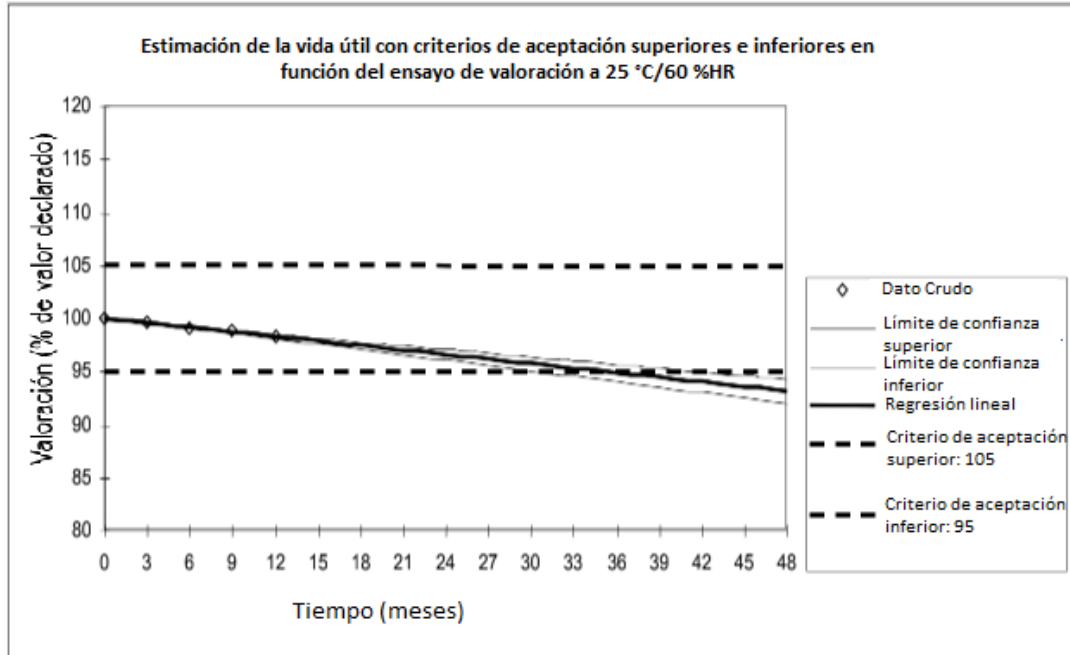
medicamento con criterios de aceptación superior e inferior del 105 % y el 95 % de lo

1547

declarado en la etiqueta, respectivamente, con 12 meses de datos a largo plazo y una vida

1548

útil propuesta de 24 meses.



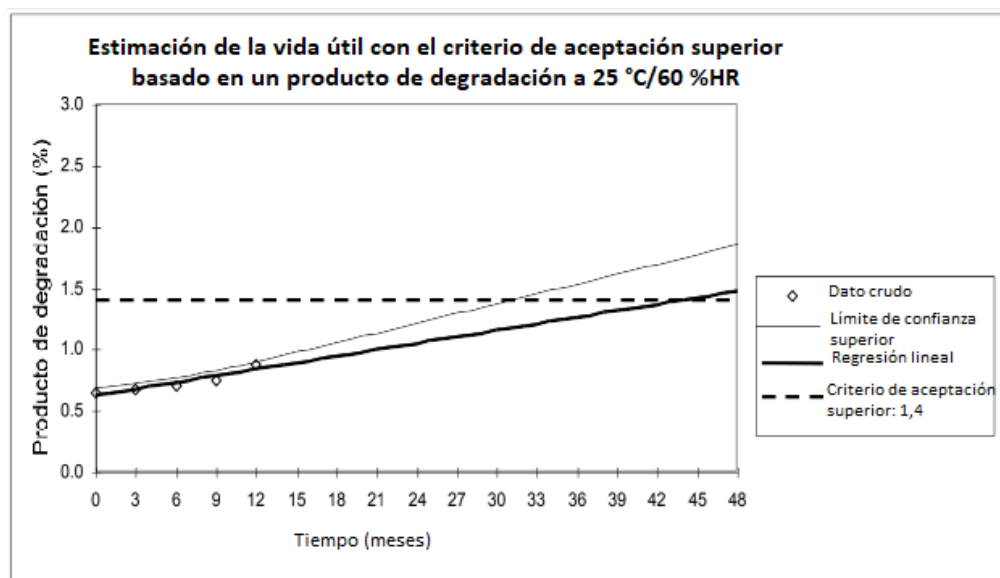
1549

1550

Figura 1

1551 En este ejemplo, se aplican límites de confianza bilaterales del 95 por ciento para la media
1552 porque no se sabe de antemano si el ensayo aumentará o disminuirá con el tiempo (p. ej.,
1553 en el caso de un producto de base acuosa envasado en envase semipermeable). El límite
1554 de confianza inferior se cruza con el criterio de aceptación inferior a los 30 meses,
1555 mientras que el límite de confianza superior no se cruza con el criterio de aceptación
1556 superior hasta más tarde. Por lo tanto, la vida útil propuesta de 24 meses puede
1557 respaldarse con el análisis estadístico del ensayo, siempre que se sigan las
1558 recomendaciones de las Secciones 4 y 5 del Anexo.

1559 Cuando se analizan datos para un atributo con solo un criterio de aceptación superior o
1560 inferior, se recomienda el límite de confianza del 95 por ciento unilateral correspondiente
1561 para la media. La Figura 2 muestra la línea de regresión para un producto de degradación
1562 en un medicamento con 12 meses de datos a largo plazo y una vida útil propuesta de 24
1563 meses, donde el criterio de aceptación es no más del 1,4 por ciento. El límite superior
1564 unilateral de confianza del 95 por ciento para la media se cruza con el criterio de
1565 aceptación a los 31 meses. Por lo tanto, la vida útil propuesta de 24 meses puede
1566 respaldarse mediante un análisis estadístico de los datos del producto de degradación,
1567 siempre que se sigan las recomendaciones de las Secciones 4 y 5 del Anexo.



1568

1569

Figura 2

1570 Si se utiliza el enfoque anterior, se puede esperar que el valor medio del atributo
1571 cuantitativo (p. ej., valoración, productos de degradación) permanezca dentro de los
1572 criterios de aceptación hasta el final del período de reanálisis o la vida útil en un nivel de
1573 confianza del 95 por ciento.

1574 El enfoque descrito anteriormente se puede utilizar para estimar el período de reanálisis o
1575 la vida útil de un solo lote, lotes individuales o lotes múltiples cuando se combinan
1576 después de las pruebas estadísticas apropiadas descritas en las Secciones B.2 a B.5.

1577 **B2. Análisis de datos para estudios de diseño completo de un factor**

1578 Para un IFA o un medicamento disponible en una sola concentración y un solo tamaño y/o
1579 llenado de envase, el período de reanálisis o la vida útil generalmente se estima en
1580 función de los datos de estabilidad de un mínimo de tres lotes. Cuando se analizan datos
1581 de tales estudios de diseño completo, un sólo lote y de un factor, se pueden considerar
1582 dos enfoques estadísticos.

- 1583 - El objetivo del primer enfoque es determinar si los datos de todos los lotes
1584 respaldan el período de reanálisis propuesto o la vida útil.
- 1585 - El objetivo del segundo enfoque, la prueba de agrupabilidad o poolability
1586 (concepto estadístico que permite combinar los resultados de varios lotes), es
1587 determinar si los datos de diferentes lotes se pueden combinar para una
1588 estimación general de un solo período de reanálisis o vida útil.

1589 B.2.1 Evaluar si todos los lotes son compatibles con el período de reanálisis propuesto o la 1590 vida útil

1591 El objetivo de este enfoque es evaluar si los períodos estimados de reanálisis o la vida útil
1592 de todos los lotes son más largos que los propuestos. Primero se deben estimar los
1593 períodos de reanálisis o la vida útil de los lotes individuales utilizando el procedimiento
1594 descrito en la Sección B.1 con intersecciones individuales, pendientes individuales y el
1595 error cuadrático medio combinado calculado a partir de todos los lotes. Si cada lote tiene
1596 un período de repetición de prueba estimado o una vida útil más larga que la propuesta,

1597 el período de repetición de prueba o la vida útil propuesta generalmente se considerará
1598 apropiado, siempre que se siga la guía para la extrapolación en las Secciones 4 y 5 del
1599 Anexo. Generalmente no es necesario realizar pruebas de agrupabilidad (poolability) o
1600 identificar el modelo más reducido. Sin embargo, si uno o más de los períodos de
1601 reanálisis o vida útil estimados son más cortos que los propuestos, se pueden realizar
1602 pruebas de agrupamiento (poolability) para determinar si los lotes se pueden combinar
1603 para estimar un período de reanálisis o vida útil más largos.

1604 Alternativamente, el enfoque anterior se puede tomar durante el proceso de agrupación
1605 descrito en la Sección B.2.2. Si se encuentra que las líneas de regresión para los lotes
1606 tienen una pendiente común y los períodos de reanálisis o la vida útil estimados basados
1607 en la pendiente común y las intersecciones individuales son todos más largos que el
1608 período de reanálisis o la vida útil propuestos, generalmente no hay necesidad de
1609 continuar probar las intersecciones para agrupamiento (poolability).

1610 B.2.2 Pruebas de agrupabilidad (poolability) de lotes

1611 B.2.2.1 Análisis de covarianza

1612 Antes de agrupar los datos de varios lotes para estimar un período de reanálisis o vida útil,
1613 se debe realizar una prueba estadística preliminar para determinar si las líneas de
1614 regresión de diferentes lotes tienen una pendiente común y una intercepción de tiempo
1615 cero común. Se puede emplear el análisis de covarianza (ANCOVA), donde el tiempo se
1616 considera la covariable, para probar las diferencias en las pendientes y las intersecciones
1617 de las líneas de regresión entre lotes. Cada una de estas pruebas debe realizarse
1618 utilizando un nivel de significación de 0,25 para compensar el bajo poder esperado del
1619 diseño debido al tamaño de muestra relativamente limitado en un estudio de estabilidad
1620 típico.

1621 Si la prueba rechaza la hipótesis de igualdad de pendientes (es decir, si hay una diferencia
1622 significativa de pendientes entre lotes), no se considera adecuado combinar los datos de
1623 todos los lotes. Los períodos de repetición de la prueba o la vida útil de los lotes

1624 individuales en el estudio de estabilidad se pueden estimar aplicando el enfoque descrito
1625 en la Sección B.1 utilizando intersecciones individuales y pendientes individuales y el error
1626 cuadrático medio combinado calculado a partir de todos los lotes. Se debe elegir la
1627 estimación más corta entre los lotes como el período de reanálisis o la vida útil para todos
1628 los lotes.

1629 Si la prueba rechaza la hipótesis de la igualdad de las intersecciones pero no rechaza que
1630 las pendientes sean iguales (es decir, si hay una diferencia significativa en las
1631 intersecciones pero ninguna diferencia significativa en las pendientes entre los lotes), los
1632 datos se pueden combinar con el propósito de estimar la pendiente común. Los períodos
1633 de reanálisis o la vida útil de los lotes individuales en el estudio de estabilidad deben
1634 estimarse aplicando el enfoque descrito en la Sección B.1, utilizando la pendiente común y
1635 las intersecciones individuales. Se debe elegir la estimación más corta entre los lotes como
1636 el período de reanálisis o la vida útil para todos los lotes.

1637 Si las pruebas de igualdad de pendientes e igualdad de intersecciones no dan como
1638 resultado un rechazo a un nivel de significación de 0,25 (es decir, si no hay una diferencia
1639 significativa en la pendiente y las intersecciones entre los lotes), se pueden combinar los
1640 datos de todos los lotes. Se puede estimar un solo período de reanálisis o vida útil a partir
1641 de los datos combinados utilizando el enfoque descrito en la Sección B.1 y aplicado a
1642 todos los lotes. El período estimado de reanálisis o la vida útil de los datos combinados
1643 suele ser más largo que el de los lotes individuales porque el ancho de los límites de
1644 confianza para la media se estrechará a medida que aumente la cantidad de datos cuando
1645 se combinen los lotes.

1646 Las pruebas de agrupación (poolability) descritas anteriormente se deben realizar en el
1647 orden correcto, de modo que los términos de pendiente se prueben antes que los
1648 términos de intersección. El modelo más reducido (es decir, pendientes individuales,
1649 pendiente común con intersecciones individuales o pendiente común con intersecciones
1650 comunes, según corresponda) se puede seleccionar para la estimación del período de
1651 reanálisis o de la vida útil.

1652

1653 B.2.2.2 Otros métodos

1654 Se pueden utilizar procedimientos estadísticos distintos a los descritos anteriormente en
1655 el período de reanálisis o en la estimación de la vida útil. Por ejemplo, si es posible decidir
1656 por adelantado la diferencia aceptable en la pendiente o en el período medio de reanálisis
1657 o la vida útil entre lotes, se puede utilizar un procedimiento apropiado para evaluar la
1658 equivalencia en la pendiente o en el período medio de reanálisis o la vida útil para
1659 determinar la agrupabilidad de datos. Sin embargo, dicho procedimiento debe definirse,
1660 evaluarse y justificarse prospectivamente y, cuando corresponda, discutirse con la
1661 autoridad reguladora. Un estudio de simulación puede ser útil, si corresponde, para
1662 demostrar que las propiedades estadísticas del procedimiento alternativo seleccionado
1663 son apropiadas.

1664 **B.3 Análisis de datos para estudios multifactoriales de diseño completo**

1665 La estabilidad del medicamento podría diferir hasta cierto punto entre las diferentes
1666 combinaciones de factores en un estudio multifactorial de diseño completo. Se pueden
1667 considerar dos enfoques al analizar tales datos.

- 1668 - El objetivo del primer enfoque es determinar si los datos de todas las
1669 combinaciones de factores respaldan la vida útil propuesta.
- 1670 - El objetivo del segundo enfoque, la prueba de agrupabilidad (poolability), es
1671 determinar si los datos de diferentes combinaciones de factores se pueden
1672 combinar para una estimación general de una sola vida útil.

1673 **B.3.1 Evaluar si todas las combinaciones de factores respaldan la vida útil propuesta.**

1674 El objetivo de este enfoque es evaluar si la vida útil estimada de todas las combinaciones
1675 de factores es más larga que la propuesta. Se debe construir un modelo estadístico que
1676 incluya todos los factores y combinaciones de factores apropiados, como se describe en la

1677 Sección B.3.2.2.1, y se debe estimar la vida útil para cada nivel de cada factor y
1678 combinación de factores.

1679 Si todas las vidas útiles estimadas por el modelo original son más largas que la vida útil
1680 propuesta, se considera innecesaria la creación de un modelo adicional y la vida útil
1681 propuesta generalmente será adecuada siempre que se siga la orientación de las
1682 Secciones 4 y 5 del Anexo. Si una o más de las vidas útiles estimadas no llegan a la vida útil
1683 propuesta, se puede emplear la construcción de modelos como se describe en la Sección
1684 B.3.2.2.1. Sin embargo, se considera innecesario identificar el modelo final antes de
1685 evaluar si los datos respaldan la vida útil propuesta. La vida útil se puede estimar en cada
1686 etapa del proceso de construcción del modelo, y si todas las vidas útiles en cualquier
1687 etapa son más largas que la propuesta, se consideran innecesarios nuevos intentos de
1688 reducir el modelo.

1689 Este enfoque puede simplificar el análisis de datos de un estudio de estabilidad
1690 multifactorial complicado en comparación con el análisis de datos descrito en la Sección
1691 B.3.2.2.1.

1692 B.3.2 Pruebas de agrupabilidad (poolability)

1693 Los datos de estabilidad de diferentes combinaciones de factores no deben combinarse a
1694 menos que estén respaldados por pruebas estadísticas de agrupabilidad (poolability).

1695 B.3.2.1 Pruebas de agrupabilidad (poolability) del factor de lote únicamente

1696 Si cada combinación de factores se considera por separado, los datos de estabilidad
1697 pueden probarse para determinar la agrupabilidad de los lotes únicamente, y la vida útil
1698 para cada combinación de factores puede estimarse por separado aplicando el
1699 procedimiento descrito en la Sección B.2. Por ejemplo, para un medicamento disponible
1700 en dos concentraciones y cuatro tamaños de envase, se pueden analizar ocho conjuntos
1701 de datos de las combinaciones de 2x4 de concentración y tamaño y, en consecuencia, se
1702 deben estimar ocho vidas útiles separadas. Si se desea una sola vida útil, la vida útil
1703 estimada más corta entre todas las combinaciones de factores debería convertirse en la

1704 vida útil del producto. Sin embargo, este enfoque no aprovecha los datos disponibles de
1705 todas las combinaciones de factores, lo que generalmente da como resultado una vida útil
1706 más corta que el enfoque de la Sección B.3.2.2.

1707 B.3.2.2 Pruebas de agrupabilidad de todos los factores y combinaciones de factores

1708 Si los datos de estabilidad se prueban para la agrupabilidad de todos los factores y
1709 combinaciones de factores y los resultados muestran que los datos se pueden combinar,
1710 generalmente se puede obtener una vida útil única más larga que la estimada en base a
1711 las combinaciones de factores individuales. La vida útil es más larga porque el ancho de los
1712 límites de confianza para la media será más estrecho a medida que aumente la cantidad
1713 de datos cuando se combinan lotes, concentraciones, tamaños y/o llenado de envases,
1714 etc.

1715 B.3.2.2.1 Análisis de covarianza

1716 El análisis de covarianza se puede emplear para probar la diferencia en las pendientes y
1717 las intersecciones de las líneas de regresión entre factores y combinaciones de factores. El
1718 propósito del procedimiento es determinar si los datos de múltiples combinaciones de
1719 factores pueden combinarse para la estimación de una sola vida útil.

1720 El modelo estadístico completo debe incluir los términos de intersección y pendiente de
1721 todos los efectos principales y efectos de interacción y un término que refleje el error
1722 aleatorio de medición. Si se puede justificar que las interacciones de orden superior son
1723 muy pequeñas, generalmente no hay necesidad de incluir estos términos en el modelo. En
1724 los casos en que los resultados analíticos en el momento inicial se obtengan de la forma
1725 de dosificación terminada antes de su envasado, el término de intersección del envase
1726 puede excluirse del modelo completo porque los resultados son comunes entre los
1727 diferentes tamaños y/o llenado del envase.

1728 Las pruebas de agrupabilidad deben especificarse para determinar si existen diferencias
1729 estadísticamente significativas entre los factores y las combinaciones de factores. En
1730 general, las pruebas de combinación deben realizarse en el orden correcto, de modo que

1731 los términos de la pendiente se prueben antes que los términos del intercepto y los
1732 efectos de interacción se prueben antes que los efectos principales. Por ejemplo, las
1733 pruebas pueden comenzar con la pendiente y luego los términos de intersección de la
1734 interacción de mayor orden, y continuar con la pendiente y luego los términos de
1735 intersección de los efectos principales simples. El modelo más reducido, obtenido cuando
1736 se encuentra que todos los términos restantes son estadísticamente significativos, se
1737 puede utilizar para estimar la vida útil.

1738 Todas las pruebas deben llevarse a cabo usando niveles apropiados de significancia. Se
1739 recomienda utilizar un nivel de significación de 0,25 para términos relacionados con lotes
1740 y un nivel de significación de 0,05 para términos no relacionados con lotes. Si las pruebas
1741 de agrupabilidad muestran que los datos de diferentes combinaciones de factores se
1742 pueden combinar, la vida útil se puede estimar de acuerdo con el procedimiento descrito
1743 en la Sección B.1 utilizando los datos combinados.

1744 Si las pruebas de agrupabilidad muestran que los datos de ciertos factores o
1745 combinaciones de factores no deben combinarse, se puede aplicar cualquiera de las dos
1746 alternativas: (1) se puede estimar una vida útil separada para cada nivel de los factores y
1747 de las combinaciones de factores restantes en el modelo; o (2) se puede estimar una sola
1748 vida útil en base a la vida útil estimada más corta entre todos los niveles de factores y
1749 combinaciones de factores restantes en el modelo.

1750 B.3.2.2.2 Otros métodos

1751 Se pueden aplicar procedimientos estadísticos alternativos a los descritos anteriormente.
1752 Por ejemplo, se puede utilizar un procedimiento apropiado para evaluar la equivalencia en
1753 la pendiente o en la vida útil media para determinar la capacidad de agrupación de los
1754 datos. Sin embargo, dicho procedimiento debe definirse prospectivamente, evaluarse,
1755 justificarse adecuadamente y, cuando corresponda, discutirse con la autoridad
1756 reguladora. Un estudio de simulación puede ser útil, si corresponde, para demostrar que
1757 las propiedades estadísticas del procedimiento alternativo seleccionado son apropiadas.

1758

1759 **B.4 Análisis de datos para estudios de diseño de análisis de casos extremos (Bracketing)**

1760 Los procedimientos estadísticos descritos en la Sección B.3 se pueden aplicar al análisis de
1761 los datos de estabilidad obtenidos de un estudio de diseño de análisis de casos extremos.
1762 Por ejemplo, para un medicamento disponible en tres concentraciones (S1, S2 y S3) y tres
1763 tamaños de envase (P1, P2 y P3) y estudiado de acuerdo con un diseño de casos extremos
1764 donde solo los dos extremos de los tamaños de envase (P1 y P3), se obtendrán seis
1765 conjuntos de datos de las combinaciones de dosificación-tamaño 3x2. Los datos se pueden
1766 analizar por separado para cada una de las seis combinaciones para la estimación de la
1767 vida útil de acuerdo con la Sección B.3.2.1, o se pueden probar para combinar antes de la
1768 estimación de la vida útil de acuerdo con la Sección B.3.2.2.

1769 El diseño de casos extremos asume que la estabilidad de las dosificaciones o tamaños
1770 intermedios está representada por la estabilidad en los extremos. Si el análisis estadístico
1771 indica que la estabilidad de las dosificaciones o tamaños extremos es diferente, las
1772 dosificaciones o tamaños intermedios no deben considerarse más estables que el extremo
1773 menos estable. Por ejemplo, si se descubre que P1 del diseño de casos extremos anterior
1774 es menos estable que P3, la vida útil de P2 no debe exceder la de P1. No se debe
1775 considerar ninguna interpolación entre P1 y P3.

1776 **B.5 Análisis de datos para estudios de diseño de análisis mediante matrices (matrixing)**

1777 Un diseño mediante matrices tiene solo una fracción del número total de muestras
1778 analizadas en cualquier momento específico. Por lo tanto, es importante asegurarse de
1779 que todos los factores y combinaciones de factores que pueden tener un impacto en la
1780 estimación de la vida útil se hayan probado adecuadamente. Para una interpretación
1781 significativa de los resultados del estudio y la estimación de la vida útil, se deben hacer y
1782 justificar ciertas suposiciones. Por ejemplo, debería ser válida la suposición de que la
1783 estabilidad de las muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras.
1784 Además, si el diseño no está equilibrado, algunos factores o interacciones de factores

1785 podrían no ser estimables. En adición, para que los diferentes niveles de combinaciones
1786 de factores se puedan agrupar, se debe suponer que las interacciones de los factores de
1787 orden superior son insignificantes. Debido a que generalmente es imposible probar
1788 estadísticamente la suposición de que los términos de orden superior son insignificantes,
1789 se debe usar un diseño mediante matrices sólo cuando sea razonable suponer que estas
1790 interacciones son realmente muy pequeñas, según los datos de respaldo.

1791 El procedimiento estadístico descrito en la Sección B.3 se puede aplicar al análisis de los
1792 datos de estabilidad obtenidos de un estudio de diseño mediante matrices. El análisis
1793 estadístico debe identificar claramente el procedimiento y los supuestos utilizados. Por
1794 ejemplo, se deben establecer los supuestos que subyacen al modelo en el que los
1795 términos de interacción son despreciables. Si se realiza una prueba preliminar con el fin de
1796 eliminar las interacciones de los factores del modelo, se debe proporcionar y justificar el
1797 procedimiento utilizado. Debe indicarse el modelo final en el que se basará la estimación
1798 de la vida útil. La estimación de la vida útil se debe realizar para cada uno de los términos
1799 restantes en el modelo. El uso de un diseño mediante matrices puede dar como resultado
1800 una vida útil estimada más corta que la resultante de un diseño completo.

1801 Cuando se combinan diseños de casos extremos y mediante matrices, se puede aplicar el
1802 procedimiento estadístico descrito en la Sección B.3.

1803

1804

1805

1806

1807

1808

1809

1810

1811

GLOSARIO

1812 Las siguientes definiciones se proporcionan a los fines de facilitar la interpretación de la
1813 presente guía.

1814 **Análisis de casos extremos (Bracketing)**

1815 El diseño de un programa de estabilidad de tal manera que sólo las muestras en los
1816 extremos de ciertos factores de diseño, por ejemplo, resistencia, tamaño del envase, se
1817 prueban en todos los intervalos como en un diseño completo. El diseño supone que la
1818 estabilidad de cualquier nivel intermedio está representada por la estabilidad de los
1819 extremos probados. Cuando diferentes dosificaciones van a ser analizadas, el análisis de
1820 casos extremos es aplicable si la composición de estas es idéntica o muy similar entre ellas
1821 (por ejemplo, para una gama de comprimidos fabricados con diferentes pesos de
1822 compresión de una granulación básica similar, o diferentes dosificaciones de cápsulas
1823 fabricadas llenando diferentes pesos de relleno con la misma composición básica). El
1824 análisis de casos extremos puede aplicarse a diferentes tamaños de envases o a diferentes
1825 llenados en el mismo envase.

1826 **Análisis mediante matrices (Matrixing)**

1827 El diseño de un programa de estabilidad de forma que un subconjunto seleccionado del
1828 número total de muestras posibles para todas las combinaciones de factores se analice en
1829 un momento determinado. En un momento posterior, se analiza otro subconjunto de
1830 muestras para todas las combinaciones de factores. El diseño supone que la estabilidad de
1831 cada subconjunto de muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras
1832 en un momento dado. Las diferencias en las muestras para el mismo medicamento deben
1833 identificarse como, por ejemplo, que abarcan diferentes lotes, diferentes concentraciones,
1834 diferentes tamaños del mismo envase.

1835

1836

1837

1838 **Balance de masa**

1839 El proceso de sumar el valor del resultado de valoración y los niveles de productos de
1840 degradación para ver en qué medida se aproximan al 100% del valor inicial, teniendo
1841 debidamente en cuenta el margen de error analítico.

1842 **Datos de apoyo**

1843 Datos distintos de los procedentes de estudios de estabilidad, que respaldan los
1844 procedimientos analíticos, el período de reanálisis o la vida útil propuestos y las
1845 indicaciones de conservación de la etiqueta. Dichos datos incluyen (1) datos de estabilidad
1846 sobre los lotes piloto de la ruta sintética del IFA, lotes de materiales a pequeña escala,
1847 formulaciones en investigación no propuestas para su comercialización, formulaciones
1848 relacionadas y medicamento presentado en envases primarios y secundarios distintos de
1849 los propuestos para su comercialización; (2) información relativa a los resultados de los
1850 análisis en los envases; y (3) otras justificaciones científicas.

1851 **Degradación forzada**

1852 Estudios realizados para evaluar el efecto de condiciones severas sobre el IFA o
1853 medicamento. Son aquellos que se llevan a cabo para degradar deliberadamente la
1854 muestra. Estos estudios, que se pueden llevar a cabo en la fase de desarrollo de los
1855 principios activos, se usan para evaluar la fotosensibilidad global del material para fines de
1856 desarrollo del método y/o para la elucidación de la vía de degradación.

1857 **Envase**

1858 La suma de los componentes que contienen y protegen la forma farmacéutica. Incluye los
1859 componentes del envase primario y los componentes del envase secundario, si estos
1860 últimos están destinados a proporcionar una protección adicional al medicamento.

1861 **Envase impermeable**

1862 Recipiente que proporciona una barrera permanente al paso de gases o disolventes, por
1863 ejemplo, tubos de aluminio sellados para semisólidos, ampollas de vidrio selladas para
1864 soluciones.

1865 **Envase primario**

1866 Es la parte constituyente del acondicionamiento que está en contacto directo con el IFA o
1867 el medicamento e incluye cualquier etiquetado apropiado.

1868 **Envase secundario**

1869 Es la combinación del acondicionamiento primario y de otro acondicionamiento
1870 secundario como una caja de cartón.

1871 **Envase semipermeable**

1872 Envases que permiten el paso del disolvente, generalmente agua, evitando la pérdida de
1873 soluto. El mecanismo para el transporte del solvente ocurre por absorción en la superficie
1874 de un envase, difusión a través de la mayor parte del material del envase y desorción de la
1875 otra superficie. El transporte es impulsado por un gradiente de presión parcial. Los
1876 ejemplos de contenedores semipermeables incluyen bolsas de plástico y bolsas
1877 semirrígidas de polietileno de baja densidad (LDPE) para parenterales de gran volumen
1878 (LVP) y ampollas, botellas y viales de LDPE.

1879 **Especificación**

1880 Una especificación se define como una lista de análisis referidos a procedimientos
1881 analíticos y los correspondientes criterios de aceptación los cuales son límites numéricos,
1882 rangos u otros criterios para los textos escritos. Se establece así un conjunto de criterios
1883 para los cuales el material debe mostrar conformidad y se considera aceptable para el
1884 uso.

1885 **Estudios confirmatorios**

1886 Son aquellos que se llevan a cabo para establecer las características de fotoestabilidad en
1887 condiciones normalizadas. Estos estudios se utilizan para identificar las medidas de
1888 precaución necesarias en la fabricación o formulación y si es necesario un

1889 acondicionamiento resistente y/o etiquetado especial para mitigar la exposición a la luz.
1890 Para los estudios confirmatorios, el lote(s) se debe seleccionar de acuerdo con la selección
1891 del lote para los análisis a largo plazo y en condiciones aceleradas que se describen en la
1892 Guía original.

1893 **Estudios de estabilidad**

1894 Estudios a largo plazo y acelerados (e intermedios) realizados en lotes pilotos y/o de
1895 compromiso de acuerdo con un protocolo de estabilidad prescrito para establecer o
1896 confirmar el periodo de reanálisis de un IFA o la vida útil de un medicamento.

1897 **Estudios en condiciones aceleradas**

1898 Estudios diseñados para aumentar la tasa de degradación química o cambio físico de un
1899 IFA o medicamento mediante el uso de condiciones de almacenamiento exageradas como
1900 parte de los estudios de estabilidad. Los datos de estos estudios, además de los estudios
1901 de estabilidad a largo plazo, pueden utilizarse para evaluar los efectos químicos a más
1902 largo plazo en condiciones no aceleradas y para evaluar el efecto de excursiones a corto
1903 plazo fuera de las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, como podría
1904 ocurrir durante el transporte. Los resultados de los estudios de acelerados no siempre
1905 predicen los cambios físicos.

1906 **Estudios en Condiciones intermedias**

1907 Estudios realizados a 30°C/65% HR y diseñados para aumentar moderadamente la tasa de
1908 degradación química o los cambios físicos de un IFA o medicamento destinado a ser
1909 almacenado a largo plazo a 25°C.

1910 **Estudios en Condiciones a largo plazo**

1911 Estudios de estabilidad en las condiciones de almacenamiento recomendadas para el
1912 período de reanálisis o vida útil propuesto (o aprobado) para el etiquetado.

1913 **Excipiente**

1914 Todo aquello que no sea el principio activo de la forma farmacéutica.

1915 **Forma farmacéutica**

1916 Tipo de medicamento (por ejemplo, comprimido, cápsula, solución, crema) que contiene
1917 un IFA, pero no necesariamente, en asociación con excipientes.

1918

1919

1920 **Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)**

1921 Sustancia farmacéutica no formulada que puede formularse posteriormente con
1922 excipientes para producir la forma farmacéutica.

1923 **Lote piloto**

1924 Un lote de un IFA o medicamentos fabricado mediante un procedimiento totalmente
1925 representativo y que simula el que se aplicará a un lote a gran escala de producción. Para
1926 formas sólidas de dosificación oral, una escala piloto es generalmente, como mínimo, una
1927 décima parte de la de una escala de producción completa o 100,000 tabletas o cápsulas, lo
1928 que sea mayor.

1929 **Lote primario**

1930 Un lote de un IFA o medicamento utilizado en un estudio de estabilidad, del cual se envían
1931 datos de estabilidad en una solicitud de registro con el fin de establecer un período de
1932 reevaluación o vida útil, respectivamente. Un lote primario de un IFA debe ser al menos
1933 un lote a escala piloto. Para un medicamento, dos de los tres lotes deben ser al menos
1934 lotes a escala piloto, y el tercer lote puede ser más pequeño si es representativo con
1935 respecto a los pasos críticos de fabricación. Sin embargo, un lote piloto puede ser un lote
1936 de producción.

1937 **Lote productivo**

1938 Un lote de un IFA o medicamento fabricado a escala de producción mediante el uso de
1939 equipos de producción en una instalación de producción como se especifica en la
1940 solicitud.

1941 **Lotes de compromiso**

1942 Lotes de producción de un IFA o medicamento para los cuales se inician o completan
1943 estudios de estabilidad posteriores a la aprobación a través de un compromiso asumido
1944 en la solicitud de registro.

1945

1946

1947

1948 **Medicamento**

1949 Toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o
1950 tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas
1951 fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra.

1952 **Período de reanálisis**

1953 El período de tiempo durante el cual se espera que el IFA permanezca dentro de su
1954 especificación y, por lo tanto, pueda usarse en la fabricación de un medicamento
1955 determinado, siempre que el IFA se haya almacenado en las condiciones definidas.
1956 Después de este período, un lote de IFA destinada a su uso en la fabricación de un
1957 medicamento debe volver a someterse a análisis para verificar que cumple con la
1958 especificación y luego usarse inmediatamente. Para la mayoría de los IFAs
1959 biotecnológicas/biológicas que se sabe que son lábiles, es más apropiado establecer una
1960 vida útil que un período de reanálisis. Lo mismo puede ser cierto para ciertos antibióticos.

1961 **Pruebas de Estrés**

1962 Estudios realizados para dilucidar la estabilidad intrínseca del principio activo o evaluar el
1963 efecto de condiciones severas en el medicamento. Estas pruebas son parte de la
1964 estrategia de desarrollo y normalmente se llevan a cabo en condiciones más severas que
1965 las que se utilizan para las pruebas aceleradas. Dichos estudios incluyen pruebas de
1966 fotoestabilidad (Anexo I) y pruebas específicas en ciertos productos (por ejemplo,
1967 inhaladores de dosis medida, cremas, emulsiones, productos líquidos acuosos
1968 refrigerados).

1969

1970 Tolerancias de las condiciones de almacenamiento

1971 Las variaciones aceptables de temperatura y humedad relativa de las instalaciones de
1972 almacenamiento para estudios de estabilidad. El equipo debe ser capaz de controlar las
1973 condiciones de almacenamiento dentro de los márgenes definidos en esta directriz. La
1974 temperatura y la humedad reales (cuando estén controladas) deberán vigilarse durante el
1975 almacenamiento de estabilidad. Los picos de corta duración debidos a la apertura de las
1976 puertas de la instalación de almacenamiento se aceptan como inevitables. Deberá tenerse
1977 en cuenta el efecto de las variaciones debidas a fallos del equipo y notificarse si se
1978 considera que afectan a los resultados de estabilidad. Las variaciones que superen las
1979 tolerancias definidas durante más de 24 horas deben describirse en el informe del estudio
1980 y evaluarse su efecto.

1981 Vida útil

1982 El período de tiempo durante el cual se espera que un medicamento permanezca dentro
1983 de la especificación de vida útil aprobada, siempre que se almacene en las condiciones
1984 definidas en la etiqueta del envase.

1985 Zonas climáticas

1986 Las cuatro zonas del mundo que se distinguen por sus condiciones climáticas anuales
1987 predominantes características. Se basa en el concepto descrito por W. Grimm (Drugs
1988 Made in Germany, 28:196-202, 1985 y 29:39-47, 1986).

1989

1990

1991

1992

1993

1994