

**VICH** Cooperación Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos relativos al Registro de Medicamentos Veterinarios

**DIRECTRIZ 3R DE LA VICH (CALIDAD)**

**Enero de 2007**

**Revisión en el Paso 9**

**Para Implementación en el Paso 7**

**ESTABILIDAD: PRUEBAS DE ESTABILIDAD EN NUEVOS PRINCIPIOS  
ACTIVOS DE USO EN MEDICINA VETERINARIA Y MEDICAMENTOS  
FARMACÉUTICOS VETERINARIOS (REVISIÓN)**

Recomendado para Adopción  
en el Paso 7 del Proceso  
de la VICH en enero de 2007 por  
parte del Comité Directivo de la VICH para  
implementar en enero de 2008

Esta Directriz ha sido desarrollada por parte del pertinente Grupo de Trabajo de Expertos de la VICH y sometida a consultas de las partes, con arreglo al Proceso VICH. En el Paso 7 del Proceso se recomienda a los organismos reguladores de la Unión Europea, Japón y EE.UU. que adopten el borrador final.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Objetivos de la Directriz.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. Ámbito de aplicación de la Directriz.....</b>	<b>3</b>
<b>1.3. Principios Generales.....</b>	<b>3</b>
<b>2. DIRECTRICES.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Principio activo.....</b>	<b>4</b>
2.1.1. Generalidades.....	4
2.1.2. Pruebas en condiciones de estrés.....	4
2.1.3. Elección de los lotes.....	4
2.1.4. Sistema de envase y cierre.....	5
2.1.5. Especificaciones.....	5
2.1.6. Frecuencia de las pruebas.....	5
2.1.7. Condiciones de almacenamiento.....	5
2.1.8. Compromiso de estabilidad.....	7
2.1.9. Evaluación.....	8
2.1.10. Declaraciones/Etiquetado.....	7
<b>2.2. Medicamento.....</b>	<b>9</b>
2.2.1. Generalidades.....	9
2.2.2. Pruebas de fotoestabilidad.....	9
2.2.3. Elección de los lotes .....	9
2.2.4. Sistema de envase y cierre.....	9
2.2.5. Especificaciones.....	10
2.2.6. Frecuencia de las pruebas.....	10
2.2.7. Condiciones de almacenamiento.....	11
2.2.8. Compromiso de estabilidad.....	15
2.2.9. Evaluación.....	16
2.2.10. Declaraciones/Etiquetado.....	17
<b>3. GLOSARIO.....</b>	<b>17</b>
<b>4. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>21</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Objetivos de la Directriz**

La siguiente directriz es una versión modificada de la directriz 3 de la VICH y define el conjunto de datos de estabilidad relativos a un nuevo principio activo farmacológico o medicamento que se exige para llevar a cabo una solicitud de registro en las tres regiones siguientes: la CE, Japón y EE.UU. No tiene por objetivo abordar las pruebas necesarias para el registro o la exportación a otras partes del mundo.

Esta directriz tiene por objetivo ejemplificar el conjunto de datos básicos de estabilidad de los nuevos principios activos y productos farmacéuticos veterinarios, pero es lo bastante flexible como para englobar las distintas situaciones prácticas que pudieran surgir de determinados planteamientos científicos y de ciertas características de los materiales evaluados. Podrán aplicarse otros enfoques siempre que se puedan justificar científicamente los motivos.

### **1.2. Ámbito de aplicación de la Directriz**

Esta directriz aborda la información que debe presentarse en las solicitudes de registro de nuevos principios activos y medicamentos relacionados. Esta directriz, en realidad, no tiene por objetivo el detallar la información que debe presentarse en solicitudes abreviadas o resumidas, variaciones, solicitudes de ensayos clínicos, etc.

Los detalles concretos del muestreo y el análisis de cada forma farmacéutica con los cierres de envase propuestos no se indican en esta directriz.

En las directrices VICH 4,8 y 17 se ofrece más información sobre nuevas formas farmacéuticas, premezclas medicadas y productos biotecnológicos/biológicos, respectivamente. En esta directriz no se indican las pruebas de estabilidad que se llevan a cabo tras el primer uso del producto (por ejemplo, al perforar un vial).

### **1.3. Principios Generales**

El objetivo de las pruebas de estabilidad es proporcionar datos sobre el modo en que la calidad de un principio activo o medicamento varía a lo largo del tiempo debido a la influencia de distintos factores medioambientales, como la temperatura, la humedad o la luz, y establecer un periodo de reanálisis del principio activo o un periodo de validez del medicamento y recomendaciones en cuanto a las condiciones de almacenamiento.

La elección de las condiciones analíticas definidas en esta directriz se ha basado en un análisis de los efectos de las condiciones climáticas de las tres regiones: la CE, Japón y EE.UU. La temperatura cinética media en cualquier parte del mundo puede obtenerse a partir de datos climáticos, y el mundo se divide en cuatro zonas climáticas, de la I a la IV. En esta directriz se abordan las zonas climáticas I y II. Se ha establecido el principio de que la información relativa a la estabilidad generada en las tres regiones mencionadas, la CE, Japón y EE.UU., sería aceptable mutuamente para las otras dos regiones, siempre que la información sea consecuente con esta directriz y que el etiquetado cumpla los requisitos nacionales/regionales.

## **2. DIRECTRICES**

## **2.1. Principio activo**

### **2.1.1. Generalidades**

La información sobre la estabilidad de un principio activo es una parte integral de una aproximación sistemática a la evaluación de la estabilidad.

### **2.1.2. Pruebas en condiciones de estrés**

Las pruebas realizadas en condiciones de estrés en el principio activo pueden contribuir a identificar los productos de degradación probables, lo cual, a su vez, puede ayudar a determinar cuáles son las vías de degradación y la estabilidad intrínseca de la molécula, y a validar la estabilidad indicando la potencia de los procedimientos analíticos empleados. La naturaleza y características de los test en condiciones de estrés que se realicen dependerán del tipo de principio activo o medicamento veterinario que esté en estudio.

La situación más común es que las pruebas realizadas en condiciones de estrés se lleven a cabo en un solo lote de la sustancia farmacológica. Deben incluir el efecto que causan las temperaturas en la sustancia farmacológica (en aumentos de 10 °C por ejemplo, a 50 °C, 60 °C, etc., por encima de la temperatura utilizada en las pruebas de estabilidad acelerada), la humedad (por ejemplo, a una HR del 75% o superior), la oxidación y la fotólisis, según sea adecuado. Cuando el principio activo se encuentre en suspensión o solución, las pruebas también deberán evaluar la susceptibilidad del mismo a la hidrólisis en un amplio intervalo de valores de pH. Las pruebas de fotoestabilidad deberán ser parte integral de los ensayos en condiciones de estrés. Las condiciones estándar para las pruebas de fotoestabilidad se describen en la Directriz 5 de la VICH.

Examinar los productos de degradación en condiciones de estrés resulta útil para establecer las vías de degradación y para elaborar y validar procedimientos analíticos adecuados. Sin embargo, tal vez no sea necesario examinar específicamente ciertos productos de degradación si ha sido demostrado que no se forman en pruebas de estabilidad en condiciones aceleradas.

Los resultados de estos estudios formarán parte de la información que se proporcione a las autoridades reguladoras.

### **2.1.3. Elección de los Lotes**

Deberán proporcionarse datos de estudios formales de estabilidad relativos a un mínimo de tres lotes primarios del principio activo en evaluación. Estos lotes deberán haberse fabricado al menos a escala piloto y por la misma vía de síntesis que los lotes de producción, y empleando un método y un procedimiento de fabricación que simule el proceso final a utilizar en los lotes de producción. La calidad general de los lotes de principio activo sometidos a estudios formales de

estabilidad deberá ser representativa de la calidad del material que se obtendrá cuando se elabore a escala de producción.

Pueden proporcionarse datos adicionales.

#### **2.1.4. Sistema de envase y cierre**

Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo con la sustancia farmacológica envasada en un envase con un sistema de cierre idéntico al que se usará (o uno que lo simule) para el almacenamiento y la distribución.

#### **2.1.5. Especificaciones**

Las especificaciones, que son un listado de pruebas, referencias a procedimientos analíticos y criterios de aceptación propuestos, se tratan en las Directrices 39 y 40 de la VICH. Lo que se refiere a las especificaciones relativas a los productos de degradación de un principio activo, se trata en la Directriz 10.

Los estudios de estabilidad deben incluir un análisis de las características del principio activo que puedan cambiar durante el almacenamiento y que es posible que influyan en la calidad, la seguridad y/o la eficacia. El análisis deberá permitir la determinación, según corresponda, de las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas. Deberán aplicarse procedimientos analíticos validados. La necesidad de llevar a cabo una réplica, y hasta qué punto deba realizarse, dependerá de los resultados de los estudios de validación.

#### **2.1.6. Frecuencia de las Pruebas**

En los estudios de estabilidad a largo plazo, la frecuencia de las pruebas deberá ser suficiente como para establecer el perfil de estabilidad de la sustancia farmacológica en evaluación. En el caso de principios activos que ya cuenten con un periodo de reanálisis propuesto de al menos 12 meses, la frecuencia de las pruebas de estabilidad a largo plazo normalmente será trimestral durante el primer año, semestral durante el segundo, y anual a partir de ese momento, durante todo el periodo de reanálisis propuesto.

En los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas, para estudios de 6 meses de duración, se recomienda realizar un mínimo de tres análisis, incluidos el momento inicial y el final (por ejemplo, a los 0, 3 y 6 meses). Cuando sea esperable (por datos obtenidos durante el desarrollo) que los resultados de los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas presenten resultados que se acerquen a cambios considerados significativos, debe aumentarse la frecuencia analítica, o bien añadiendo muestras en el momento final o bien incluyendo un cuarto momento de análisis en el diseño del estudio.

Cuando sea necesario realizar pruebas de estabilidad en condiciones intermedias como consecuencia de cambios significativos durante el almacenamiento en condiciones aceleradas, se recomienda analizar como mínimo cuatro veces, incluidos el momento inicial y el final (por ejemplo, a los 0, 6, 9 y 12 meses), en un estudio de 12 meses de duración.

### **2.1.7. Condiciones de Almacenamiento**

En general, los principios activos deben evaluarse en unas condiciones de almacenamiento (con las correspondientes tolerancias) que permitan comprobar su estabilidad térmica y, cuando corresponda, su sensibilidad a la humedad. Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios escogidos deberán ser suficientes como para abarcar el almacenamiento, la distribución y la posterior utilización.

Las pruebas de estabilidad a largo plazo deberán tener una duración mínima de 12 meses y haber sido realizadas en al menos tres lotes primarios en el momento de la presentación. Deberán continuar durante un periodo de tiempo suficiente como para abarcar el periodo de reanálisis propuesto. Los datos adicionales que se obtengan durante el periodo de evaluación de la solicitud de registro deberán ser presentados a las autoridades si los solicitaran. Para evaluar el efecto de la exposición durante cortos periodos de tiempo a condiciones de almacenamiento distintas de las especificadas en la etiqueta (como las que podrían producirse durante la distribución), pueden utilizarse datos de las condiciones aceleradas del almacenamiento y, si son apropiados, de las condiciones intermedias del almacenamiento,

En los siguientes apartados se detallan las condiciones de los estudios de almacenamiento a largo plazo, acelerados y, cuando corresponda, en condiciones intermedias. Si el principio activo no está específicamente cubierto por ninguno de los apartados subsecuentes, deberá aplicarse el Caso General. Siempre que se justifique, pueden utilizarse otras condiciones de almacenamiento.

### 2.1.7.1. Caso general

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto por los datos proporcionados en el momento de la solicitud
Largo plazo*	25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR	12 meses
Intermedias**	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 meses
Aceleradas	40°C ± 2°C/75% HR ± 5% HR	6 meses

\*Es responsabilidad del solicitante decidir si se realizan estudios de estabilidad a largo plazo a 25 ± 2°C/60% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR.

\*\*Si las condiciones de estabilidad a largo plazo son de 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR, no se realizarán pruebas de estabilidad en condiciones intermedias.

Si se llevan a cabo estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR y se producen “cambios significativos” en cualquier momento de los 6 meses que dura el periodo de pruebas en condiciones aceleradas, deberá llevarse a cabo una prueba adicional en condiciones intermedias, y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambios significativos. Las pruebas de estabilidad en condiciones intermedias deberán incluir todas las determinaciones, a no ser que se justifique lo contrario. La solicitud inicial deberá incluir datos correspondientes como mínimo a 6 meses, obtenidos en un estudio de la estabilidad de 12 meses de duración en condiciones intermedias.

Una “cambio significativo” de un principio activo es la incapacidad de cumplir sus especificaciones.

### 2.1.7.2. Principios activos que deben almacenarse en condiciones de refrigeración

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto por los datos proporcionados en el momento de la solicitud
Largo plazo	5°C ± 3°C	12 meses
Aceleradas	25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR	6 meses

Los datos del almacenamiento en refrigeración deberán analizarse según el apartado sobre evaluación de esta directriz (2.1.9), excepto cuando queden incluidos en los casos que se indican explícitamente a continuación.

Si se detecta un cambio significativo entre los 3 y 6 meses en pruebas de estabilidad en condiciones aceleradas, el periodo de reanálisis propuesto deberá basarse en datos a tiempo real obtenidos de las pruebas en condiciones a largo plazo.

Si se detecta un cambio significativo dentro de los primeros 3 meses en pruebas de estabilidad en condiciones aceleradas, deberá proporcionarse una explicación sobre el efecto de la exposición durante cortos periodos de tiempo a condiciones de almacenamiento distintas de las especificadas en la etiqueta, como las que podrían producirse durante el envío o la manipulación. Esta explicación podrá respaldarse, si es apropiado, con otras pruebas realizadas con un único lote del principio activo, a lo largo de un periodo inferior a 3 meses, pero con mayor frecuencia de la habitual. Se considera innecesario seguir analizando un principio activo a lo largo de 6 meses cuando se ha detectado un cambio significativo en los primeros 3 meses.

### 2.1.7.3. Principios activos que deben almacenarse en un congelador

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto por los datos proporcionados en el momento de la solicitud
Largo plazo	-20°C ± 5°C	12 meses

En el caso de principios activos que deban almacenarse en un congelador, el periodo de reanálisis deberá basarse en los datos de tiempo real obtenidos en pruebas de estabilidad a largo plazo. En ausencia de pruebas de estabilidad en condiciones aceleradas para principios activos que deban almacenarse en un congelador, deberán llevarse a cabo pruebas en un solo lote a una temperatura alta (por ejemplo, a 5°C ± 3°C o 25°C ± 2°C) durante un periodo de tiempo adecuado, con el fin de determinar el efecto de la exposición durante cortos periodos de tiempo a condiciones de almacenamiento distintas de las especificadas en la etiqueta, como las que podrían producirse durante el envío o la manipulación.

### 2.1.7.4. Principios activos que deben almacenarse a temperaturas inferiores a los -20°C

Los principios activos que deben almacenarse a temperaturas inferiores a los -20°C deberán tratarse caso por caso.

### **2.1.8. Compromiso de Continuar los Estudios de Estabilidad**

Cuando los datos disponibles sobre estabilidad a largo plazo relativos a lotes primarios no cubran el periodo de reanálisis propuesto que se haya otorgado en el momento de la aprobación, debe asumirse el compromiso de continuar los estudios de estabilidad tras la aprobación, para establecer firmemente el periodo de reanálisis.

Este compromiso se considerará innecesario en los casos en los que la solicitud incluya datos de estabilidad a largo plazo relativos a tres lotes de producción que cubran el periodo de reanálisis propuesto. De lo contrario, deberá aceptarse uno de los siguientes compromisos:



1. Si la solicitud presentada incluye datos de estudios de estabilidad obtenidos de al menos en tres lotes de producción, el solicitante deberá comprometerse a continuar estos estudios durante el periodo de reanálisis propuesto.
2. Si la solicitud presentada incluye datos de estudios de estabilidad obtenidos de menos de tres lotes de producción, el solicitante deberá comprometerse a continuar estos estudios a lo largo del periodo de reanálisis propuesto y a someter otros lotes de producción, hasta un total de tres como mínimo, a estudios de estabilidad a largo plazo de modo de cubrir el total del periodo de reanálisis propuesto.
3. Si la solicitud presentada no incluye datos de estabilidad obtenidos de lotes de producción, el solicitante deberá comprometerse a someter los tres primeros lotes de producción a estudios de estabilidad a largo plazo de modo de cubrir el total del periodo de reanálisis propuesto.

El protocolo de estabilidad empleado para los estudios de estabilidad a largo plazo que se llevan a cabo al asumir el compromiso de estabilidad, deberá ser el mismo que el aplicado a los lotes primarios, a no ser que se justifique científicamente otra cosa.

### ***2.1.9. Evaluación***

El objetivo del estudio de estabilidad es establecer, en base a pruebas realizadas en un mínimo de tres lotes del principio activo y evaluando la información sobre la estabilidad (incluyendo, según corresponda, los resultados de pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas), un periodo de reanálisis aplicable a todos los futuros lotes del mencionado principio activo fabricado en circunstancias similares. El grado de variabilidad en lotes tomados individualmente influye en la confianza en que un futuro lote de producción mantendrá las especificaciones durante todo el periodo de reanálisis asignado.

Cuando los datos muestren tan poca degradación y tan poca variabilidad que, a juzgar por los mencionados datos se observe que el periodo de reanálisis solicitado es correcto, normalmente no es necesario llevar a cabo análisis estadísticos formales, sino que será suficiente con aportar una justificación de su omisión.

Una forma de analizar los datos de un parámetro cuantitativo que se espera que se modifique con el tiempo es determinar en qué momento el límite de confianza del 95% unilateral para la curva media se intersecta con el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que hay poca variabilidad entre lotes, resulta ventajoso combinar los datos en una sola estimación global. Esto puede lograrse aplicando en primer lugar las pruebas estadísticas adecuadas (por ejemplo, valor p para un nivel de significación de rechazo de más de 0,25) a las curvas de regresión y a las intersecciones a tiempo cero para cada lote determinado. Si no es adecuado combinar datos de distintos lotes, el periodo de reanálisis general deberá basarse en el tiempo mínimo obtenido durante el cual puede esperarse que un lote conserve los criterios de aceptación.

La naturaleza de degradación en el tiempo, sea cual sea, determinará si los datos deben o no transformarse para llevar a cabo un análisis de la regresión lineal. Normalmente, dicha relación puede representarse mediante una función lineal, cuadrática o cúbica en una escala aritmética o logarítmica. En todos los lotes y en lotes combinados (cuando corresponda) deberán emplearse métodos estadísticos para comprobar la bondad de ajuste de los datos a la línea o curva de degradación supuesta.

En el momento de la autorización, siempre que esté justificado, puede llevarse a cabo una extrapolación limitada de los datos de tiempo real de las pruebas de estabilidad a largo plazo más allá del intervalo observado, con el fin de prolongar el periodo de reanálisis. La justificación para esta extrapolación deberá basarse, por ejemplo, en el conocimiento sobre el mecanismo de degradación, los resultados de las pruebas en condiciones aceleradas, la bondad de ajuste de modelos matemáticos, el tamaño del lote, la existencia de otros datos de apoyo relativos a la estabilidad, etc. Sin embargo, esta extrapolación supone que esta misma relación de degradación vs tiempo seguirá siendo aplicable en lapsos más prolongados que los realmente observados.

Toda evaluación deberá abarcar no solo la determinación de potencia o valoración de concentración, sino también los niveles de productos de degradación y otros parámetros pertinentes.

#### ***2.1.10. Declaraciones/Etiquetado***

Deberá fijarse una instrucción clara relativa al almacenamiento para incluir en la etiqueta, ajustada a los requisitos nacionales/regionales pertinentes. Dicha instrucción deberá basarse en la evaluación de la estabilidad del principio activo. Cuando sea aplicable, deberán proporcionarse instrucciones específicas, en concreto en el caso de principios activos que no toleren la congelación. Deberán evitarse términos como “condiciones ambientales” o “temperatura ambiente”.

El periodo de reanálisis deberá establecerse en función de la información obtenida en los estudios de estabilidad, y, si fuera apropiado, en la etiqueta del envase deberá aparecer una fecha de reanálisis.

## **2.2. Medicamento**

### ***2.2.1. Generalidades***

En el caso de los medicamentos, el diseño de los estudios formales de estabilidad deberá basarse en datos relativos al comportamiento y a las propiedades del principio activo, en estudios de estabilidad realizados con el mismo principio activo y en la experiencia acumulada a partir de estudios de formulación clínica. Las razones por las cuales se hayan elegido los parámetros que se analizarán y los cambios que pueden tener lugar durante el almacenamiento deberán ser explicados.

### ***2.2.2. Pruebas de Fotoestabilidad***

Las pruebas de fotoestabilidad deben llevarse a cabo sobre al menos un lote primario del medicamento, si fuera necesario. Las condiciones estándar de las pruebas de fotoestabilidad se describen en la Directriz 5 de la VICH.

### ***2.2.3. Elección de los Lotes***

Deben proporcionarse datos de estabilidad de al menos tres lotes primarios del medicamento. Los lotes primarios deben tener la misma formulación y estar envasados con el mismo sistema de cierre de envase que los propuestos para la comercialización. El proceso de fabricación empleado para los lotes primarios deberá simular al que se aplique a los lotes de producción. El producto elaborado en estos lotes primarios deberá ser de la

misma calidad y cumplir con la misma especificación que el que se destinará para la comercialización. Como mínimo, dos de los tres lotes deberán estar fabricados a escala piloto, y el tercero puede ser menor, siempre que sea justificado. En la medida de lo posible, los lotes de medicamento deberán fabricarse empleando distintos lotes del principio activo.

Deberán llevarse a cabo estudios de estabilidad para cada concentración y cada tamaño de envase del medicamento a no ser que puedan aplicarse, un diseño de análisis de extremos (bracketing) o matriciales.

Pueden proporcionarse otros datos de respaldo.

#### **2.2.4. Sistema de Envase y Cierre**

Las pruebas de estabilidad deben llevarse a cabo en la forma farmacéutica envasada con el sistema de envase y cierre propuesto para la comercialización (incluyendo, cuando corresponda, el posible acondicionamiento secundario y la etiqueta del envase). En algunos casos, puede ser aceptable un sistema de envase y cierre más pequeño que simule el verdadero sistema de envase y cierre utilizado para la comercialización. En estos casos, deberá justificarse el uso de un sistema de envase y cierre más pequeño. Todos los estudios llevados a cabo con el medicamento fuera de su envase primario o en otros materiales de acondicionamiento pueden resultar útiles en las pruebas realizadas en la forma farmacéutica en condiciones de estrés, o pueden considerarse información de respaldo, respectivamente.

#### **2.2.5. Especificaciones**

Las especificaciones, que consisten en una lista de ensayos, referencias de cada procedimiento analítico y criterios de aceptación propuestos, incluido el concepto de distintos criterios de aceptación para la liberación y especificaciones para determinar el para el periodo de validez, se proporcionan en las Directrices 39 y 40 de la VICH. Por otra parte, las especificaciones para los productos de degradación de un medicamento se indican en la Directriz 11.

Los estudios de estabilidad deberán incluir ensayos de aquellos parámetros del medicamento que puedan cambiar a lo largo del almacenamiento y que es posible que influyan en la calidad, la seguridad y/o la eficacia. El análisis deberá abarcar, según sea adecuado, las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, el contenido en conservante (por ejemplo, conservante antioxidante o antimicrobiano), y pruebas de funcionalidad (por ejemplo, en el caso de sistemas de dosificación). Deberán ser validados por completo los procedimientos analíticos, y deberán ser indicativos de la estabilidad. La necesidad de llevar a cabo una réplica, y hasta qué punto deba realizarse, dependerá de los resultados de los estudios de validación.

Los criterios de aceptación del periodo de validez se basarán en toda la información de que se disponga relativa a la estabilidad. Tal vez sea apropiado que haya diferencias justificadas entre los criterios de aceptación utilizados para evaluar el periodo de validez y los utilizados para la liberación del producto. Estas diferencias deberán estar basadas en la evaluación de la estabilidad y en las alteraciones observadas durante el almacenamiento. Cualquier diferencia entre los criterios de aceptación usados para la liberación del producto y los usados para determinación del periodo de validez relativos al contenido en conservante antimicrobiano deberá estar respaldada por ensayos que pongan de manifiesto la eficacia de conservación en un lote de desarrollo de la formulación propuesta, preparado artificialmente para contener la menor concentración

permitida del/de los conservante/s antimicrobiano/s según la especificación del periodo de validez. Un solo lote del medicamento sometido a la prueba de estabilidad primaria deberá ser ensayado para comprobar si el conservante antimicrobiano es eficaz durante el periodo de validez propuesto (además de la determinación de concentración del conservante) con fines de verificación, haya o no diferencias entre los criterios de aceptación para la liberación del producto y del periodo de validez relativos al contenido en conservante.

#### **2.2.6. Frecuencia de las Pruebas**

En el caso de los estudios de estabilidad a largo plazo, la frecuencia de las pruebas deberá ser suficiente como para establecer el perfil de estabilidad del medicamento. En productos para los cuales ya se ha propuesto un periodo de validez de al menos 12 meses, la frecuencia de pruebas de estabilidad a largo plazo normalmente será trimestral durante el primer año, semestral durante el segundo año y anual a partir de ese momento y durante todo el periodo de validez propuesto.

En los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas, para estudios de 6 meses de duración, se recomienda realizar un mínimo de tres análisis, incluidos el momento inicial y el final (por ejemplo, a los 0, 3 y 6 meses). Cuando sea esperable (por datos obtenidos durante el desarrollo) que los resultados de los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas presenten resultados que se acerquen a cambios considerados significativos, debe aumentarse la frecuencia analítica, o bien añadiendo muestras en el momento final o bien incluyendo un cuarto momento de análisis en el diseño del estudio.

Cuando sea necesario realizar pruebas de estabilidad en condiciones intermedias como consecuencia de cambios significativos durante el almacenamiento en condiciones aceleradas, se recomienda analizar como mínimo cuatro veces, incluidos el momento inicial y el final (por ejemplo, a los 0, 6, 9 y 12 meses), en un estudio de 12 meses de duración.

Pueden utilizarse diseños reducidos, con eliminación de algunos puntos temporales (análisis de extremos o bracketing), o matriciales, en los cuales la frecuencia de muestreo está reducida o algunos parámetros no se analizan en absoluto, siempre que sea justificado.

#### **2.2.7. Condiciones de Almacenamiento**

En general, los medicamentos deben evaluarse en unas condiciones de almacenamiento (con las debidas tolerancias) que permitan comprobar su estabilidad térmica y, cuando corresponda, su sensibilidad a la humedad o si pierden disolvente. Las condiciones de almacenamiento y las duraciones de los estudios escogidos deberán ser suficientes como para cubrir el almacenamiento, la distribución y el posterior uso.

Si es aplicable, deberán llevarse a cabo pruebas de estabilidad del medicamento tras la reconstitución o dilución con el fin de aportar información para el etiquetado sobre la preparación, las condiciones de almacenamiento y el periodo en uso del producto reconstituido o diluido. Estas pruebas deberán realizarse con el producto reconstituido o diluido a lo largo del periodo de uso propuesto, sobre muestras de los lotes primarios, como parte de los estudios formales de estabilidad, en los momentos inicial y final y, si antes de la presentación de la solicitud de registro no se dispone de los datos de estabilidad a largo plazo de todo el periodo de validez, a los 12 meses o en el último momento del que se tengan datos. En general, estas pruebas no tienen que repetirse en lotes en los que se

realicen pruebas de estabilidad por haber asumido el compromiso de llevarlas a cabo tras la aprobación.

En el momento de la presentación de la solicitud de registro deberán presentarse como mínimo los resultados de los primeros 6 meses de las pruebas de estabilidad a largo plazo realizadas sobre al menos tres lotes primarios. Estas pruebas deberán continuar durante un periodo de tiempo suficiente como para abarcar el periodo de validez propuesto por completo. Si las autoridades requirieran datos adicionales durante el periodo de evaluación de la solicitud de registro deberán ser presentados. Para evaluar el efecto de la exposición durante cortos periodos de tiempo a condiciones de almacenamiento distintas de las especificadas en la etiqueta (como las que podrían producirse durante la distribución) pueden utilizarse datos de las pruebas de estabilidad en condiciones aceleradas y, si corresponde, de las pruebas de estabilidad en condiciones intermedias,.

En los siguientes apartados se detallan las condiciones de almacenamiento de medicamentos a largo plazo, aceleradas y, si fuera necesario, intermedias. Como recomendación general, siempre deberá aplicarse el Caso General, a menos que el medicamento quede específicamente alcanzado por algún otro apartado. Siempre que se justifique, podrán utilizarse otras condiciones de almacenamiento.

#### 2.2.7.1. Caso general

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto por los datos proporcionados en el momento de la solicitud
Condiciones de estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR	6 meses
Condiciones de estabilidad intermedias**	30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR	6 meses
Condiciones de estabilidad aceleradas	40°C ± 2°C/75% HR ± 5% HR	6 meses

\* Es responsabilidad del solicitante decidir si se realizan estudios de estabilidad a largo plazo a 25 ± 2°C/60% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR.

\*\* Si las condiciones de estabilidad a largo plazo son 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR, no se realizarán pruebas de estabilidad en condiciones intermedias.

Si se llevan a cabo estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR y se produce “cambio significativo” en cualquier momento del periodo de pruebas de 6 meses de duración en condiciones de almacenamiento aceleradas, deberán llevarse a cabo pruebas adicionales en condiciones de almacenamiento intermedias, que se evaluarán en función de los criterios que se definen en los párrafos siguientes para cambios significativos. La solicitud inicial deberá incluir los datos de al menos 6 meses obtenidos en un estudio de 12 meses de duración realizado en condiciones de almacenamiento intermedias.

En general, el “cambio significativo” de un medicamento se define del siguiente modo:

1. Una variación de un 5% en el resultado de la valoración o concentración respecto al valor inicial, o falla en cumplir los criterios de aceptación en cuanto a potencia cuando esta se determina a través de procedimientos biológicos o inmunológicos;
2. El aumento de concentración de cualquier producto de degradación por encima de su criterio de aceptación;
3. No cumple los criterios de aceptación en cuanto a aspecto, características físicas y pruebas de funcionalidad (como el color, la separación de fases, la resuspendibilidad, formación de concreciones (caking) o la dureza); no obstante, en condiciones aceleradas pueden ser esperables ciertas alteraciones de las características físicas (como el ablandamiento de los supositorios o el derretimiento de las cremas);

y, según corresponda a la forma farmacéutica:

4. Falla en cumplir los criterios de aceptación en cuanto al pH; o
5. Falla en cumplir los criterios de aceptación en cuanto a disolución de 12 unidades de dosificación.

#### 2.2.7.2. Medicamentos acondicionados en envases impermeables

La sensibilidad a la humedad o la posibilidad de pérdida de disolvente no es un factor a tener en cuenta en el caso de los medicamentos acondicionados en envases impermeables que proporcionan una barrera permanente al paso de la humedad o el disolvente. Así pues, los estudios de estabilidad realizados en productos almacenados en envases impermeables pueden llevarse a cabo tanto en cámaras climáticas, con controles de humedad, como en instalaciones en las que la humedad ambiente no es controlada.

#### 2.2.7.3. Medicamentos acondicionados en envases semipermeables

Además de la estabilidad física, química, biológica o microbiológica los productos de base acuosa envasados en envases semipermeables deberán ser evaluados con respecto a posibles pérdidas de agua. Esta evaluación podrá llevarse a cabo en condiciones de baja humedad relativa, como se explica más adelante. En esencia, deberá comprobarse que los medicamentos de base acuosa almacenados en envases semipermeables pueden resistir entornos de baja humedad relativa.

Pueden desarrollarse y remitirse para su análisis otros enfoques comparables para productos no acuosos que contengan disolvente.

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto por los datos proporcionados en el momento de la solicitud
Condiciones de estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C/40% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/35% HR ± 5% HR	6 meses

Condiciones de estabilidad intermedias**	30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR	6 meses
Condiciones de estabilidad aceleradas	40°C ± 2°C/no más de (NMT) 25% HR	6 meses

\* Es responsabilidad del solicitante decidir si se realizan estudios de estabilidad a largo plazo a 25 ± 2°C/40% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/35% HR ± 5% HR.

\*\* Si las condiciones de estabilidad a largo plazo son 30°C ± 2°C/35% HR ± 5% HR, no se realizarán pruebas de estabilidad en condiciones intermedias.

En el caso de que se detecte algún cambio significativo distinto de la pérdida de agua en algún momento del periodo de pruebas en condiciones aceleradas de 6 meses de duración, cuando los estudios de estabilidad a largo plazo son realizados a 25°C ± 2°C/40% HR ± 5% HR, deberán llevarse a cabo otras pruebas en condiciones intermedias, como se describe en el apartado sobre el caso general, con el fin de evaluar el efecto de la temperatura a 30°C. Si el único cambio significativo es la pérdida de agua en las condiciones de almacenamiento aceleradas, no será necesario analizar en las condiciones de almacenamiento intermedias. No obstante, deberán proporcionarse datos que permitan demostrar que el medicamento no sufrirá importantes pérdidas de agua a lo largo del periodo de validez propuesto almacenado a 25°C y a la humedad relativa de referencia de 40% HR.

Una pérdida de agua del 5% respecto al valor inicial se considerará un cambio significativo en productos acondicionados en envases semipermeables tras un equivalente de un almacenamiento de 3 meses de duración a 40°C/NMT 25% HR. Sin embargo, en el caso de envases pequeños (de 1 ml o menos) o productos monodosis, una pérdida de agua del 5% o más tras un equivalente de 3 meses de almacenamiento a 40°C/NMT 25% HR podría ser aceptable, si se justifica.

Una alternativa para realizar estudios al nivel de humedad relativa de referencia según las recomendaciones de la tabla anterior (para pruebas de estabilidad a largo plazo o en condiciones aceleradas) es llevar a cabo los estudios de estabilidad a una humedad relativa más alta y deducir qué pérdida de agua tendrá lugar a la humedad relativa de referencia, mediante un cálculo. Esto puede lograrse determinando de forma experimental el coeficiente de impregnación del sistema de envase y cierre o, como se muestra en el siguiente ejemplo, empleando el coeficiente de tasas de pérdida de agua calculado entre las dos humedades a la misma temperatura. El coeficiente de impregnación para un sistema de envase y cierre se puede determinar experimentalmente empleando el peor escenario posible (por ejemplo, la más diluida de una serie de concentraciones) para el medicamento propuesto.

*Ejemplo de un enfoque para determinar la pérdida de agua:*

Un enfoque adecuado para obtener la tasa de pérdida de agua a la humedad relativa de referencia para un producto acondicionado en un determinado sistema de envase y cierre, tamaño de envase y tipo de llenado, es multiplicar la tasa de pérdida de agua a una humedad relativa determinada y a la misma temperatura por un coeficiente de tasa de pérdida de agua de los que se muestran en la siguiente tabla. Para que este supuesto sea válido, deberá demostrarse que la tasa de pérdida de agua, a la humedad relativa a la que se sometió el producto, es lineal a lo largo del periodo de almacenamiento.

A una temperatura dada, por ejemplo de 40°C, la tasa de pérdida de agua calculada durante el almacenamiento a NMT 25% HR es la tasa de pérdida de agua medida a una humedad relativa del 75% multiplicada por 3,0, que es el correspondiente coeficiente de tasa de pérdida de agua.

Humedad relativa alternativa	Humedad relativa de referencia	Coeficiente de tasas de pérdida de agua a una temperatura dada
60% HR	25% HR	1,9
60% HR	40% HR	1,5
65% HR	35% HR	1,9
75% HR	25% HR	3,0

**También pueden emplearse otros coeficientes válidos de tasa de pérdida de agua en condiciones de humedad relativa distintas de las mostradas en la tabla anterior.**

#### 2.2.7.4. Medicamentos que deben almacenarse en condiciones de refrigeración

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto por los datos proporcionados en el momento de la solicitud
Condiciones de estabilidad a largo plazo	5°C ± 3°C	6 meses
Condiciones de estabilidad aceleradas	25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR	6 meses

Si el medicamento está acondicionado en un envase semipermeable, deberá proporcionarse la información correspondiente para evaluar el grado de pérdida de agua.

Los datos del almacenamiento en refrigeración deberán analizarse según el apartado sobre evaluación de esta directriz (2.2.9), excepto cuando queden incluidos en los casos que se indican explícitamente a continuación.

Si se produce cambio significativo entre el tercer y el sexto mes del periodo de pruebas de estabilidad en condiciones aceleradas, el periodo de validez propuesto deberá basarse en los datos de tiempo real obtenidos en las pruebas de estabilidad a largo plazo.

Si se producen cambios significativos dentro de los 3 primeros meses de pruebas de estabilidad en condiciones aceleradas, deberá proporcionarse una explicación del efecto de las posibles exposiciones de corta duración a condiciones de almacenamiento distintas de las indicadas en la etiqueta, como por ejemplo, las que pueden tener lugar durante la distribución y la manipulación. Esta explicación puede estar respaldada, si fuera apropiado, por otras pruebas realizadas en un solo lote del medicamento durante un periodo inferior a 3 meses pero con una frecuencia de pruebas superior a la habitual. Se considera innecesario seguir analizando un producto durante 6 meses si se ha detectado una alteración importante en el plazo de los 3 primeros meses.



#### 2.2.7.5. Medicamentos que deben almacenarse en un congelador

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto por los datos proporcionados en el momento de la solicitud
Condiciones de estabilidad a largo plazo	-20°C ± 5°C	6 meses

En el caso de los medicamentos que deben almacenarse en un congelador, el periodo de validez deberá basarse en datos de tiempo real obtenidos en las pruebas de estabilidad a largo plazo. En ausencia de pruebas de estabilidad en condiciones aceleradas en medicamentos que deban almacenarse en un congelador, deberán llevarse a cabo pruebas en un solo lote a una temperatura alta (por ejemplo, a 5°C ± 3°C o 25°C ± 2°C) durante un periodo de tiempo adecuado, con el fin de evaluar el efecto de la exposición breve a condiciones de almacenamiento distintas de las propuestas en la etiqueta.

#### 2.2.7.6. Medicamentos que deben almacenarse a temperaturas inferiores a los -20 °C

Los medicamentos que deben almacenarse a temperaturas inferiores a los -20 °C deberán tratarse caso por caso.

#### 2.2.8. *Compromiso de Continuar los Estudios de Estabilidad*

Cuando los datos disponibles sobre estabilidad a largo plazo relativos a lotes primarios no cubran el periodo de validez propuesto que se haya otorgado en el momento de la autorización, deberá asumirse el compromiso de continuar los estudios de estabilidad post-autorización para establecer firmemente el periodo de validez.

Este compromiso se considerará innecesario en los casos en que la solicitud incluya datos de estabilidad a largo plazo obtenidos en tres lotes de producción y que cubran el periodo de validez propuesto. De lo contrario, deberá aceptarse uno de los siguientes compromisos:

1. Si la solicitud presentada incluye datos de estudios de estabilidad obtenidos de al menos tres lotes de producción, el solicitante deberá comprometerse a continuar estos estudios de estabilidad a largo plazo a lo largo del periodo de validez propuesto junto con estudios de estabilidad en condiciones aceleradas durante 6 meses.
2. Si la solicitud presentada incluye datos de estabilidad obtenidos de menos de tres lotes de producción, el solicitante deberá comprometerse a continuar estos estudios de estabilidad a largo plazo durante todo el periodo de validez propuesto, junto con estudios de estabilidad en condiciones aceleradas durante 6 meses, y a someter otros lotes de producción, hasta un total de tres como mínimo, a estudios de estabilidad a largo plazo a lo largo de todo el periodo de validez propuesto y a estudios de estabilidad en condiciones aceleradas durante 6 meses.

3. Si la solicitud presentada no incluye datos de estabilidad obtenidos de lotes de producción, el solicitante deberá comprometerse a someter los tres primeros lotes de producción a estudios de estabilidad a largo plazo a lo largo del periodo de validez propuesto y a estudios de estabilidad en condiciones aceleradas durante 6 meses.

El protocolo de estabilidad empleado para los estudios de estabilidad a largo plazo que se llevan a cabo al asumir el compromiso de estabilidad, deberá ser el mismo que el aplicado a los lotes primarios, a no ser que se justifique científicamente otra cosa.

Cuando la detección de un cambio significativo en los lotes primarios sometidos a pruebas de estabilidad en condiciones aceleradas exija pruebas en condiciones intermedias, las pruebas en los lotes que se analicen a raíz del compromiso asumido podrán realizarse en condiciones intermedias o aceleradas. No obstante, si en dichos lotes se detecta algún cambio significativo en los productos sometidos a las pruebas en condiciones aceleradas, también deberán llevarse a cabo pruebas en condiciones intermedias.

### **2.2.9. Evaluación**

Al presentar y evaluar la información sobre estabilidad, deberá adoptarse un enfoque sistemático; dicha información deberá incluir, según corresponda, resultados de pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, incluyendo la evaluación de parámetros concretos de la forma farmacéutica (por ejemplo, la velocidad de disolución en el caso de las formas farmacéuticas orales sólidas).

El objetivo del estudio de estabilidad es establecer, en base a pruebas realizadas a un mínimo de tres lotes del medicamento, un periodo de validez e instrucciones de almacenamiento para indicar en la etiqueta, aplicables a todos los futuros lotes del medicamento que se fabriquen y envasen en circunstancias similares. El grado de variabilidad entre lotes afecta a la confianza en que un futuro lote de producción mantendrá sus especificaciones a lo largo de todo su periodo de validez.

Cuando los datos muestren tan poca degradación y tan poca variabilidad que, a juzgar por los mencionados datos surja claramente que el periodo de validez solicitado es correcto, normalmente no es necesario llevar a cabo análisis estadísticos formales, sino que será suficiente con aportar una justificación de su omisión.

Una forma adecuada de analizar datos cuantitativos que se espere que cambien con el tiempo es determinar en qué momento el límite de confianza del 95% unilateral para la curva media se intersecta con el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que hay poca variabilidad entre lotes, resulta ventajoso combinar los datos en una sola estimación global. Esto puede realizarse aplicando las pruebas estadísticas pertinentes (por ejemplo, valores  $p$  para un nivel de significación de rechazo de más de 0,25) a las curvas de las líneas de regresión e intersecciones a tiempo cero para cada lote determinado. Si no es adecuado combinar datos de distintos lotes, el periodo de validez general deberá basarse en el tiempo mínimo durante el cual puede esperarse que un lote conserve los criterios de aceptación.

La naturaleza de la degradación en el tiempo, sea cual sea, determinará si los datos deben o no transformarse para llevar a cabo un análisis de la regresión lineal. Normalmente, dicha relación puede representarse mediante una función lineal, cuadrática o cúbica en una escala aritmética o logarítmica. En todos los lotes y en lotes combinados (cuando corresponda)

deberán emplearse métodos estadísticos para comprobar la bondad de ajuste de los datos a la línea o curva de degradación supuesta.

En el momento de la autorización, siempre que esté justificado, puede llevarse a cabo una extrapolación limitada de los datos de tiempo real de las pruebas de estabilidad a largo plazo más allá del intervalo observado, con el fin de prolongar el periodo de validez. La justificación para esta extrapolación deberá basarse, por ejemplo, en lo que se sepa sobre el mecanismo de degradación, los resultados de las pruebas en condiciones aceleradas, la bondad de ajuste de modelos matemáticos, el tamaño del lote, la existencia de otros datos de apoyo relativos a la estabilidad, etc. Sin embargo, esta extrapolación supone que esta misma relación de degradación vs. tiempo seguirá siendo aplicable en lapsos más prolongados que los realmente observados.

Toda evaluación deberá abarcar no sólo las valoraciones o determinaciones de concentración o potencia, sino también los niveles de productos de degradación y otras características pertinentes. Cuando corresponda, deberá prestarse atención a revisar si el equilibrio de masas y la relación entre principio activo conservado y degradado son adecuados.

#### **2.2.10. Declaraciones/Etiquetado**

Deberá fijarse una instrucción clara relativa al almacenamiento para incluir en la etiqueta, ajustada a los requisitos nacionales/regionales pertinentes. Dicha instrucción deberá basarse en la evaluación de la estabilidad del medicamento. Cuando sea aplicable, deberán proporcionarse instrucciones específicas, en concreto en el caso de medicamentos que no toleren la congelación. Deberán evitarse expresiones como “condiciones ambientales” o “temperatura ambiente”.

La estabilidad demostrada del medicamento y la información que se incluya en las etiquetas deberán coincidir en un todo. En la etiqueta del envase deberá indicarse una fecha de caducidad.

### **3. GLOSARIO**

Las siguientes definiciones se proporcionan para facilitar la interpretación de la Directriz.

#### **Balance o equilibrio de masa:**

Es el proceso de suma del valor de la concentración o potencia de un principio activo y de los niveles de productos de degradación para ver hasta qué punto esta suma se acerca al 100% del valor inicial, teniendo en cuenta el margen de error analítico.

#### **Datos de respaldo:**

Son datos distintos de los de los estudios formales de estabilidad que respaldan los procedimientos analíticos, el periodo de reanálisis o de validez propuesto, y la información de la etiqueta relativa al almacenamiento. Estos datos son (1) datos de estabilidad relativos a lotes iniciales de la sustancia farmacológica obtenidos por la vía sintética, lotes de materiales a pequeña escala, formulaciones en investigación no propuestas para comercialización, formulaciones relacionadas y producto presentado en envases y cierres distintos de los propuestos para la comercialización; (2) información de los envases relativa a los resultados analíticos; y (3) otras razones científicas.

**Diseño de análisis de extremos (en inglés bracketing):**

Se trata de un diseño de un estudio de estabilidad en el cual solamente se analizan en todos los puntos temporales muestras de los extremos de algunos factores del diseño del producto, como por ejemplo, la concentración o el tamaño del envase, a diferencia de lo que se hace en un diseño completo. En este diseño se supone que la estabilidad de cualquier nivel intermedio está representada por la estabilidad de los extremos analizados. Cuando debe analizarse un intervalo de concentraciones, el diseño de análisis de extremos es aplicable si las concentraciones son idénticas o de composición muy parecida (por ejemplo, una gama de comprimidos fabricados con distintos pesos de compresión y una granulación básica similar, o una gama de cápsulas fabricadas introduciendo distintos pesos de relleno de la misma composición básica en carcavas distintos tamaños). El diseño de análisis de extremos se puede aplicar a distintos tamaños de envase o a distintos rellenos con el mismo sistema de envase y cierre.

**Diseño de análisis matricial:**

Es el diseño de un estudio de estabilidad tal que en un momento concreto se analiza un subgrupo escogido del total de posibles muestras para todas las combinaciones de factores. En un momento posterior, se analiza otro subgrupo de muestras para todas las combinaciones de factores. En este diseño se supone que la estabilidad de cada subgrupo de muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras en un momento dado. Las diferencias entre las muestras de un mismo medicamento deberán identificarse, por ejemplo, como representativas de distintos lotes, distintas concentraciones, distintos tamaños del mismo sistema de envase y cierre y, posiblemente en ciertos casos, distintos sistemas de envase y cierre.

**Envases impermeables:**

Son envases que proporcionan una barrera impermeable al paso de gases o disolventes, como los tubos de aluminio sellados para sustancias semisólidas, o los frascos de vidrio sellados para soluciones.

**Envases semipermeables:**

Son envases que permiten el paso de disolvente, normalmente agua, pero que impiden la pérdida de soluto. El mecanismo mediante el cual se produce el transporte de disolvente es la absorción hacia una superficie del envase, la difusión a través del grueso del material del envase y la desorción desde la otra superficie. El transporte tiene lugar por un gradiente de presión parcial. Algunos ejemplos de envases semipermeables son las bolsas de plástico y las bolsas semirrígidas de polietileno de baja densidad (LDPE) para productos parenterales de gran volumen (LVP), así como las ampollas, frascos y viales de LDPE.

**Especificación:**

Véanse las directrices 39 y 40 de la VICH.

**Especificación – Liberación:**

Es la combinación de pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas y los criterios de aceptación que determinan la idoneidad de un medicamento en el momento de su liberación.

**Especificación – Periodo de validez:**

Es la combinación de pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas y los criterios de aceptación que determinan la idoneidad de una sustancia farmacológica a lo largo de

todo su periodo de reanálisis, o que un medicamento deberá cumplir a lo largo de todo su periodo de validez.

**Estudios formales de estabilidad:**

Son estudios de estabilidad a largo plazo o en condiciones aceleradas (e intermedias) que se llevan a cabo en lotes primarios o por aceptación de compromiso con arreglo a un protocolo de estabilidad prescrito para establecer o confirmar el periodo de reanálisis de una sustancia farmacológica o el periodo de validez de un medicamento.

**Excipiente:**

Cualquier cosa distinta del principio activo que se encuentre en la forma farmacéutica.

**Fecha de caducidad:**

Es la fecha que se indica en la etiqueta del envase de un medicamento y que indica hasta qué momento se espera que un lote del producto conserve las especificaciones del periodo de validez autorizado, almacenado en las condiciones descritas, y después del cual no debe utilizarse.

**Fecha de reanálisis:**

Es la fecha tras la cual deberán examinarse muestras de la sustancia farmacológica para garantizar que el material cumple totalmente con las especificaciones y que, por tanto, es adecuado para ser utilizado en la fabricación de un determinado medicamento.

**Forma farmacéutica:**

Es un tipo de producto farmacéutico (como un comprimido, una cápsula, una solución o una crema) que generalmente contiene un principio activo aunque no necesariamente, junto con excipientes.

**Lote a escala piloto:**

Es un lote de un principio activo o medicamento fabricado mediante un procedimiento totalmente representativo del que se aplica a un lote a escala de producción, y que lo simula. En el caso de las formas farmacéuticas orales sólidas, una escala piloto suele ser, como mínimo, una décima parte de la de producción.

**Lote de producción:**

Es un lote de un principio activo o medicamento fabricado a escala de producción, empleando equipo de producción en una instalación de producción como se especifique en la solicitud.

**Lote primario:**

Es un lote de un principio activo o medicamento utilizado en un estudio formal de estabilidad, cuyos datos de estabilidad se presentan en una solicitud de registro con el fin de establecer un periodo de reanálisis o de validez, respectivamente. Un lote primario de un principio activo deberá ser por lo menos un lote a escala piloto. En el caso de un medicamento, dos de los tres lotes a presentar deberán ser lotes como mínimo a escala piloto, y el tercer lote podrá ser menor si es representativo en cuanto a los pasos críticos de fabricación. No obstante, un lote primario puede ser un lote de producción.

**Lotes analizados por aceptación de compromiso:**

Se trata de la producción de lotes de una sustancia farmacológica o medicamento en los cuales se inician o terminan estudios de estabilidad post-autorización debido a un compromiso asumido en la solicitud de registro.

**Medicamento:**

Es la forma farmacéutica que se encuentra en el acondicionamiento inmediato definitivo destinado a ser comercializado.

**Nuevo ente molecular (nuevo principio activo):**

Es una sustancia farmacéutica activa previamente no presente en ningún medicamento registrado por la autoridad nacional o regional correspondiente. Una sal, éster o enlace no covalente derivado de una sustancia farmacológica autorizada se considera un nuevo ente molecular a los efectos de las pruebas de estabilidad tratadas en esta directriz.

**Periodo de reanálisis:**

Es el periodo de tiempo durante el cual se espera que la sustancia farmacológica conserve sus especificaciones y, por lo tanto, pueda utilizarse en la fabricación de un determinado medicamento, siempre que dicha sustancia farmacológica haya sido almacenada en las condiciones definidas. Pasado este tiempo, un lote de sustancia farmacológica destinado a ser utilizado en la fabricación de un medicamento deberá ser reanalizado para comprobar si cumple las especificaciones, y a continuación deberá ser utilizado de inmediato. Un lote de sustancia farmacológica puede reanalizarse varias veces, y puede utilizarse una parte distinta del lote tras cada reanálisis, siempre que siga cumpliendo las especificaciones. En la mayoría de sustancias biotecnológicas/biológicas que se sabe que son lábiles, es más adecuado establecer un periodo de validez que un periodo de reanálisis, lo cual también podría ser cierto para determinados antibióticos.

**Periodo de validez (también denominado periodo limitado por la fecha de caducidad):**

Es el periodo de tiempo durante el cual un medicamento se espera que conserve las especificaciones del periodo de validez aprobado, siempre que se almacene en las condiciones definidas en la etiqueta del envase.

**Pruebas de estabilidad a largo plazo:**

Son pruebas de estabilidad en las condiciones de almacenamiento recomendadas y que se realizan durante el periodo de reanálisis o de validez propuestos (o autorizados) para el etiquetado.

**Pruebas de estabilidad en condiciones aceleradas:**

Son estudios diseñados para aumentar la rapidez de la degradación química o la alteración física de un principio activo o medicamento empleando condiciones de almacenamiento exageradas, y que forman parte de los estudios de estabilidad formales. Los datos obtenidos en estos estudios, así como los obtenidos en estudios de estabilidad a largo plazo, pueden emplearse para evaluar los efectos químicos a más largo plazo en condiciones no aceleradas y para evaluar el efecto de exposiciones breves a condiciones de almacenamiento distintas de las indicadas en la etiqueta, como las que pueden producirse durante la distribución. Los resultados de las pruebas de estabilidad en condiciones aceleradas no siempre sirven para predecir alteraciones físicas.

**Pruebas de estabilidad en condiciones intermedias:**

Son pruebas realizadas a 30°C/65% HR y diseñadas para aumentar moderadamente la rapidez de la degradación química o las alteraciones físicas en sustancias farmacológicas o medicamentos que vayan a almacenarse a largo plazo a 25°C.

**Pruebas en condiciones de estrés (medicamento):**

Son estudios que se llevan a cabo para averiguar el efecto que tienen unas condiciones severas en el medicamento. Estos estudios incluyen pruebas de fotoestabilidad (véase la directriz 5 de la VICH) y pruebas específicas de ciertos productos (por ejemplo, inhaladores de dosis medida, cremas, emulsiones o productos líquidos acuosos refrigerados).

**Pruebas en condiciones de estrés (principio activo):**

Son pruebas que se llevan a cabo para averiguar la estabilidad intrínseca del principio activo. Estas pruebas forman parte de la estrategia de desarrollo y normalmente se realizan en condiciones más severas que las que de las pruebas de estabilidad en condiciones aceleradas.

**Sistema de envase y cierre:**

Es el conjunto de los componentes del material de acondicionamiento que globalmente contienen y protegen la forma farmacéutica. Ello incluye componentes de acondicionamiento primario y componentes de acondicionamiento secundario si estos últimos van destinados a proporcionar mayor protección al medicamento. Un sistema de acondicionamiento es equivalente a un sistema de envase y cierre.

**Principio activo:**

Es el principio farmacológicamente activo no formulado que puede ser formulado posteriormente con excipientes para producir la forma farmacéutica.

**Temperatura cinética media:**

Es una temperatura derivada única que, si se mantiene a lo largo de un periodo de tiempo definido, ofrece el mismo desafío térmico a un principio activo o medicamento que el que sufriría a lo largo de un intervalo de temperaturas tanto superiores como inferiores durante un periodo de tiempo equivalente. La temperatura cinética media es superior al valor de la media aritmética y tiene en cuenta la ecuación de Arrhenius.

Cuando se establece la temperatura cinética media durante un periodo definido, puede emplearse la fórmula de J. D. Haynes (*J. Pharm. Sci.*, 60:927-929, 1971).

#### **Tolerancias en las condiciones de almacenamiento:**

Son las variaciones aceptables en la temperatura y la humedad relativa de las instalaciones de almacenamiento en las que se llevan a cabo los estudios formales de estabilidad. El equipo deberá ser capaz de controlar las condiciones de almacenamiento dentro de los intervalos definidos en esta directriz. Durante el periodo de almacenamiento en el que se determine la estabilidad deberá realizarse un seguimiento de la temperatura y humedad (cuando esta se controle) reales. Se aceptarán como inevitables los picos breves debidos a la apertura de puertas de las instalaciones de almacenamiento. El efecto de las variaciones debidas a fallos del equipo deberá abordarse y comunicarse si se considera que afecta a los resultados de estabilidad. Las variaciones que superen las tolerancias definidas durante más de 24 horas deberán describirse en el informe del estudio, y deberán valorarse sus consecuencias.

#### **Zonas climáticas:**

Las cuatro zonas climáticas del mundo se distinguen por las condiciones climáticas características que en ellas prevalecen a lo largo del año. Esta clasificación se basa en el concepto descrito por W. Grimm (*Drugs Made in Germany*, 28:196-202, 1985 y 29:39-47, 1986).

## **4. BLIOGRAFÍA**

*VICH GL4 Stability Testing of New Veterinary Dosage Forms*

*VICH GL5 Photostability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products*

*VICH GL8 Stability Testing for Medicated Premixes*

*VICH GL10 Impurities in New Veterinary Drug Substances*

*VICH GL11 Impurities in New Veterinary Medicinal Products*

*VICH GL17 Stability Testing of Biotechnological/Biological Veterinary Medicinal Products*

*VICH GL39 Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Veterinary Drug Substances and New Medicinal Products: Chemical Substances*

*VICH GL40 Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Biotechnological/Biological Veterinary Medicinal Products*



