



DOCUMENTO TÉCNICO GUÍA DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

TABLA DE CONTENIDO

ANTECEDENTES.....	4
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. Objetivo de esta guía	9
1.2. Alcance de la guía	9
1.3. Principios generales	9
2. ENSAYOS DE ESTABILIDAD PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS	
ACTIVOS.	12
2.1. Aspectos generales	12
2.2. Ensayos bajo estrés	12
2.3. Selección de los lotes	13
2.4. Sistema de envase y cierre.....	14
2.5. Especificación	14
2.6. Frecuencia de análisis	14
2.7. Condiciones de almacenamiento	15
2.7.1. <i>Caso General</i>	16
2.7.2. <i>Ingrediente Farmacéuticos Activos destinados a ser almacenados en un refrigerador</i>	17
2.7.3. <i>Ingredientes Farmacéuticos Activos destinados a ser almacenados en un congelador</i>	18
2.7.4. <i>Ingredientes Farmacéuticos Activos destinados a ser almacenados por debajo de -20°C.</i>	18
2.8. Aseguramiento de la estabilidad (compromisos)	18
2.9. Evaluación	19
2.10. Leyendas y etiquetado	21
2.11. Estudios de estabilidad sobre la marcha (ongoing stability studies)	21
3. ENSAYOS DE ESTABILIDAD EN LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS	
TERMINADOS (PFT).	23
3.1. Aspectos generales	23
3.2. Objetivos del estudio de estabilidad	23
3.3. Generalidades sobre el diseño	23
3.4. Diseño e interpretación de estudios de estabilidad.....	24



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

3.5. Metodología analítica indicadora de estabilidad	25
3.6. Selección de lotes.....	25
3.7. Envase primario y cierre del producto.....	26
3.8. Especificaciones del PTF.....	27
3.9. Frecuencia de los ensayos (muestreos)	28
3.10. Condiciones de almacenamiento	28
3.10.1. <i>Caso general</i>	30
3.10.2. <i>PFTs envasados en recipientes impermeables</i>	32
3.10.3 <i>PFTs envasados en recipientes semipermeables</i>	32
3.10. 4. <i>PFTS destinados a ser almacenados en un refrigerador</i>	35
3.10.5. <i>PFTS destinados a ser almacenados en un congelador</i>	35
3.10.6. <i>PFTS destinados a ser almacenados por debajo de – 20°C</i>	36
3.11. Aseguramiento de la estabilidad (compromisos)	36
3.12. Evaluación	37
3.13. Leyendas y etiquetado.....	39
3.14. Estabilidad en uso	40
3.15. Variaciones	41
3.16. Estudios de estabilidad sobre la marcha (ongoing stability studies)	41
4. RECOMENDACIONES PARA EL DISEÑO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	43
4.1. Aspectos generales	43
4.1.1 <i>Fluctuaciones extremas de temperatura</i>	44
4.1.2. <i>Temperaturas de almacenamiento</i>	44
4.1.3 <i>Calidad Microbiológica</i>	44
4.1.4 <i>Productos de descomposición o degradación</i>	45
4.1.5. <i>Consideraciones sobre el diseño comúnmente aceptadas de acuerdo con los ensayos a efectuar de acuerdo a la forma farmacéutica en estudio</i>	46
4.1.6. <i>Consideraciones de tipo estadístico</i>	51
4.2. Diseños de estudios de estabilidad de largo plazo	52
4.2.1. <i>Consideraciones para el Diseño experimental</i>	52
4.2.2. <i>Consideraciones para el muestreo del lote</i>	53
4.2.3. <i>Consideraciones sobre el número de lotes a utilizar</i>	53
4.2.4 <i>Consideraciones a aplicar sobre el muestreo de acuerdo con el envase primario y el cierre del producto</i>	54
4.2.5. <i>Consideraciones sobre el número de muestras a utilizar</i>	56
4.2.6 <i>Consideraciones sobre el tiempo de muestreo</i>	58



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

4.2.7.	<i>Análisis de los datos e interpretación de los estudios de estabilidad de largo plazo.....</i>	59
4.3.	Estudios de estabilidad bajo otras condiciones	65
4.3.1	<i>Tipos de estudios según el objetivo propuesto</i>	65
4.4.	Establecimiento de las condiciones de un estudio de estabilidad.....	67
4.4.1	<i>Efecto de la temperatura</i>	67
4.4.2	<i>Efecto de la Humedad Ambiental.....</i>	68
4.4.3	<i>Efecto de la combinación de Humedad y Temperatura Ambientales</i>	68
4.4.4	<i>Efecto de la luz.....</i>	68
4.5.	Recomendaciones para los estudios de Estabilidad Acelerada ó Envejecimiento acelerado.....	68
4.6.	Definición del producto bajo estudio	71
4.6.1	<i>Cantidad y naturaleza de los lotes evaluados</i>	71
4.6.2	<i>Envase primario o inmediato.....</i>	71
4.7.	Características a evaluar	72
4.7.1.	<i>Características físicas y aspectos microbiológicos del PFT</i>	72
4.7.2.	<i>Características químicas del producto terminado.....</i>	73
4.7.3	<i>Características del empaque a ser consideradas.....</i>	73
4.8.	Consideraciones sobre los métodos de evaluación	73
4.9.	Presentación de resultados	73
4.10.	Discusión e interpretación de los resultados y conclusiones	74
5.	PRECISIONES SOBRE EL DISEÑO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.	75
5.1.	Estudios de estabilidad acelerada	75
5.1.1.	<i>Número de lotes a evaluar</i>	75
5.1.2.	<i>Tiempo</i>	75
5.1.3.	<i>Condiciones del estudio</i>	75
5.1.4.	<i>Tipos de Métodos o Diseños Experimentales aceptados.....</i>	76
5.2.	Estudios de estabilidad a largo plazo.....	82
5.2.1.	<i>Número de lotes a evaluar</i>	82
5.2.2.	<i>Tiempo</i>	82
5.2.3.	<i>Condiciones del estudio</i>	82
5.2.4.	<i>Tiempos de muestreo.....</i>	82
5.2.5.	<i>Manejo de los datos obtenidos.....</i>	83
5.2.6.	<i>Tipos de Métodos o Diseños Experimentales aceptados.....</i>	83
5.2.7.	<i>Presentación y evaluación de los resultados</i>	84
6.	PRESENTACIÓN DEL INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD	84



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

6.1. Información general sobre el PFT	84
6.2. Información sobre las especificaciones del producto y la metodología de ensayo	84
6.3. Diseño del estudio y condiciones del estudio	84
6.3.1. <i>Presentar una descripción del plan de muestreo, incluyendo</i>	85
6.3.2. <i>Duración programada del estudio</i>	85
6.3.3. <i>Condiciones de almacenamiento del PFT bajo estudio (temperatura, humedad, luz, etc.)</i>	85
6.4 Información sobre los datos obtenidos en el estudio de estabilidad	85
6.5. Información sobre el análisis de los datos y las Conclusiones	85
7. GLOSARIO.....	71
8. Anexo 1.....	85
9. Anexo 2	87
10. Apéndice 1.....	89
11. Apéndice 2.....	90
12. Apéndice 3.....	94
13. Bibliografía	96



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

ANTECEDENTES

Siendo presidente de la República el doctor Cesar Gaviria Trujillo y Ministro de Salud el doctor Camilo González Posso, se estableció un contrato de asesoría técnica entre el Ministerio De Salud y el Departamento De Farmacia, de la Facultad De Ciencias, de la Universidad Nacional de Colombia.

Para la prestación de la asesoría y por solicitud del Ministerio de Salud fueron designados el Profesor asociado y emérito Alfonso Rodríguez Hernández y la profesora asociada Luisa Fernanda Ponce de León Quiroga, quienes colaboraron con la Dirección de Vigilancia y Control del Ministerio de Salud, en la evaluación de calidad de la información presentada para la solicitud de Registro Sanitario de medicamentos y en la estructuración de un modelo de expediente de solicitud mas versátil y completo dentro de las exigencias legales.

Uno de los resultados más importantes de la asesoría, fue el análisis retrospectivo y concurrente de la información sobre el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos y la presentación de los resultados correspondientes. Las fallas detectadas por los asesores de la universidad, de la conveniencia del establecimiento de una política de concertación, con todos los interesados en el aseguramiento de la calidad de los medicamentos.

De acuerdo con la propuesta, esta política de concertación debía partir del análisis del problema por parte de todos los interesados y conducir al establecimiento de unos procedimientos para registro sanitario y para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad, mas acordes con los cambios políticos, económicos y administrativos que se venían dando dentro del país y la reestructuración que se estaba implementando dentro del Ministerio de Salud.

Es así como se realizaron una serie de reuniones entre los delegados del Ministerio de Salud, la Industria Farmacéutica Nacional y Multinacional, el Instituto Nacional de Colombia. Reuniones por demás fructíferas que marcaron un cambio en el manejo de la política de medicamentos dentro del país.

De estas reuniones surgió en septiembre de 1991 la creación de un grupo técnico especializado que se encargaría de la discusión y presentación de unas recomendaciones prácticas para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos. El grupo quedó integrado por la Q.F. Inés Jiménez Bravo en representación del Ministerio de Salud, la Q.F. Mercedes Ferrer de Cuadros en representación del Instituto Nacional de Salud, las Q.F. Zoraida Fernández Muñoz y Amparo Medina de Pacheco como



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

representantes de los diferentes sectores y asociaciones de la Industria, Farmacéutica y coordinado por la Q.F. Luisa Fernanda Ponce de León como asesora del Ministerio de Salud y en representación de la Universidad.

Los cambios políticos y administrativos ocurridos al interior del Ministerio de Salud dejaron inconclusa esta actividad, habiéndose efectuado la última reunión de este grupo, el 19 de Febrero de 1992, cuando se llegó a unas recomendaciones mínimas provisionales que fueron publicadas por el Ministerio de Salud y en colaboración con la Industria Farmacéutica en un folleto que se conoció como la guía verde por su color.

Con la nueva constitución de 1991 y dentro de una política de apertura económica se estructura la ley 100 del 23 de diciembre de 1993 relacionada con el Sistema de Seguridad Social Integral.

Siendo el Ministerio de Salud el Doctor Juan Luis Londoño de la Cuesta y Jefe de la Subdirección de Factores de Riesgo del consumo la Doctora Nelly Marín Jaramillo, se estructura el decreto 374 del 11 de febrero de 1994 que establece la nueva reglamentación sobre productos farmacéuticos. El nuevo decreto viene a actualizar la legislación sobre productos farmacéuticos y otros productos cuya calidad puede poner la normativa a tono con las exigencias internacionales relacionadas con la comercialización de medicamentos.

Dentro del marco del Decreto 374, la adopción de las Buenas Prácticas de Manufactura viene a introducir el concepto de Garantía de Calidad, el cual considera dentro de las actividades de validación, a los estudios de estabilidad de medicamentos. Estos procesos investigativos constituyen la base fundamental para lograr asegurar a la comunidad la garantía de calidad de todos los medicamentos que se comercializan en el territorio nacional, como de los productos que sean exportados de acuerdo con las normas vigentes.

Coherentes con la política trazada en el decreto 374, las autoridades sanitarias solicitaron al grupo encargado en el pasado de estructurar las recomendaciones sobre estabilidad de medicamentos, el que contiene con su trabajo y en un corto plazo, presentar el documento que sirviera de base para la concertación de las actividades a desarrollar dentro de los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos.

Como químicos farmacéuticos, profesionales responsables y conscientes de la necesidad de regular los estudios de estabilidad sobre una base lógica y realista de acuerdo con las posibilidades existentes dentro de la Industria Farmacéutica Colombiana y haciendo una clara interpretación del espíritu de las Buenas Prácticas de Manufactura, dentro del Decreto 374, se elabora la



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

presente guía. Esta tiene como objetivo fundamental el poder garantizar que los productos que sean sacados al mercado puedan asegurar su calidad dentro de todo el periodo de comercialización y utilización. Además es fundamental recordar que el fabricante es el único responsable de garantizar la calidad y por consiguiente la estabilidad de los medicamentos en el mercado y las autoridades sanitarias son las encargadas de vigilar que esto se cumpla adecuadamente.

La normativa que fue acogida mediante la Resolución 2514 de 1995 fue estructurada por la Q.F. M.Sc Luisa Fernanda Ponce de León y en su análisis y discusión se contó con la colaboración de la Q.F. Lilia Herrera del Castillo en representación del Ministerio de Salud, la Q.F. Mercedes Ferrer de Cuadros en representación del Instituto Nacional de Salud y las Q.F. Amparo Medina de Pacheco y Zoraida Fernández Muñoz en representación de la Industria farmacéutica Nacional, multinacional y las entidades que agrupan, AFIDRO, ASINFAR y ANDI.

En el año 1995 siendo presidente de la República el doctor Ernesto Samper Pizano y como ministro de Salud el Doctor Alonso Gómez Duque se expidió el Decreto 677 de 1995, posteriormente la Resolución 2514 de 1995 por la cual se adoptó la Guía Práctica de requisitos para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos. Guía que reguló la presentación de los estudios de estabilidad en Colombia hasta la fecha.

En el año 2006 siendo director del INVIMA el doctor Julio Cesar Aldana Bula se propuso un grupo de trabajo para actualizar "la Guía Práctica de requisitos para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos". El grupo de trabajo quedó constituido por la Universidad Nacional de Colombia a la cabeza de la doctora Luisa Fernanda Ponce de León y por el Invima, la Subdirección de Registros, Grupo de Medicamentos participaron las profesionales Químicas Farmacéuticas: Beatriz Núñez, Carmen Julia Sotelo, Eleonora Manrique, Sandra Chávez, María de La Cruz Rodríguez y Cecilia Prieto.

En el año 2009 siendo presidente de la república el Dr. Álvaro Uribe Vélez, como Ministerio de la Protección Social el doctor Diego Palacio Betancourt, como Director del Invima el Doctor Jairo Céspedes Camacho y como Subdirectora de Registros Sanitarios la Doctora Clara Isabel Rodríguez Serrano, se buscó la posibilidad de iniciar un programa de capacitación y asesoría con la Universidad Nacional de Colombia en el tema estudios de estabilidad, desarrollando un curso taller denominado "Estudios De Estabilidad De Medicamentos", el cual se desarrollo en agosto de 2009.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Durante el año 2010 se realizó un convenio Inter-Administrativo con la Universidad Nacional de Colombia en el cual se programó un curso denominado “Diseños de Estudios de Estabilidad” el cual se realizó en el primer semestre del año.

Con el fin de actualizar la “Guía Práctica de requisitos para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos”, durante el año 2010 se estableció un grupo de discusión y trabajo que se reunió cada quince días en la Universidad Nacional de Colombia en dichas reuniones se trataban temas de estabilidad de medicamentos y se generó una propuesta inicial que consistió en la “GUÍA PARA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD”, la cual será una herramienta útil para que los petitionarios presenten en forma ordenada clara y concisa la información de los estudios de estabilidad y de igual manera el Grupo de Medicamentos tenga con un documento apto para la Evaluación de los Medicamentos.

Finalmente se realizó la actualización de la “Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad” acogida mediante la resolución 2514 de 1995, para esta propuesta se tuvo en cuenta los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud, (los diferentes Informes publicados hasta la fecha), la Conferencia internacional de Armonización (ICH), y el documento elaborado en el año 2006.



GUÍA PARA EL DESARROLLO Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS CONVENCIONALES

1. INTRODUCCIÓN

El presente documento se estructura tomando como referencia la Guía presentada en 1995 y los documentos publicados por la OMS y la ICH en relación sobre los requerimientos para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad, para los diferentes fines, desde el trámite del Registro Sanitario, hasta la verificación del cumplimiento de las BPM.

1.1. Objetivo de esta guía

Este documento busca mostrar un ejemplo del conjunto mínimo de datos de estabilidad necesario y suficiente, requerido para obtener la autorización para manejar un ingrediente farmacéutico activo (IFA) y el Registro Sanitario de un producto farmacéutico terminado (PFT). Sin embargo, se pueden utilizar otras alternativas, cuando estén científicamente justificadas. Estas directrices también pueden ser utilizadas para la renovación o autorización de modificación de un registro sanitario de un PFT (1).

1.2. Alcance de la guía

Esta directriz se aplica a los IFAs nuevos y a los ya comercializados, así como a los medicamentos (PFT) derivados de ellos que se utilicen en la medicina humana. Esta Guía solo aplica a los medicamentos que contienen moléculas químicamente diferenciables con aplicación terapéutica (1). Por lo tanto, no aplica para los ensayos de estabilidad de productos cosméticos, productos fitoterapéuticos, medicamentos conteniendo radiofármacos y productos biológicos como por ejemplo las vacunas, los que serán el objetivo de otros documentos.

1.3. Principios generales

El propósito de un estudio de estabilidad es suministrar la evidencia necesaria y suficiente, de cómo la calidad de un IFA o de un PFT, varía con el tiempo por la influencia de diferentes factores ambientales, tales como la temperatura, la humedad y la luz, entre otros (radiaciones electromagnéticas, etc.). El programa de estudios de estabilidad también incluye la evaluación de los



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

factores relacionados con el producto mismo que influyen en su calidad, como por ejemplo, la interacción del IFA con los componentes del excipiente, con el sistema de envase y cierre y los materiales de empaque, así como la incompatibilidad entre IFAs dentro de una misma formulación, como por ejemplo entre las vitaminas de un producto multivitamínico.

Como resultado de estos estudios de estabilidad, se logra establecer el periodo de reanálisis de una materia prima (IFA), la vida útil de un producto terminado (PFT) y las condiciones de almacenamiento recomendadas según la zona de comercialización del medicamento, como se establece dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes (1).

Los estudios de estabilidad de un medicamento (PFT) son aquellas actividades experimentales que conducen a la obtención de la información necesaria y suficiente, para sustentar la vida útil del producto, mediante la que se puede establecer la fecha de expiración de cada uno de los lotes de producto fabricado. Adicionalmente, los estudios de estabilidad son también el soporte fundamental para el desarrollo de un producto, como para la vigilancia de su calidad en la etapa de postmercadeo. Desde este punto de vista, los estudios de estabilidad se pueden clasificar así:

a. Estudios de estabilidad de Preformulación y Desarrollo de Producto los que conducen a la selección de:

1. La forma de presentación más adecuada.
2. Los auxiliares de formulación más compatibles.
3. El método de producción y las condiciones bajo las que se mantiene la estabilidad de un(os) principio(s) activo(s).

b. Estudios de estabilidad para Registro Sanitario y autorización de comercialización:

Comprenden los estudios de estabilidad acelerados (envejecimiento acelerado) y los de largo plazo (envejecimiento natural). Los primeros sirven para soportar la vida útil más probable (tentativa) del producto en el mercado y los segundos para establecer la vida útil definitiva del producto, bajo unas condiciones de almacenamiento definidas. Por esta razón, los primeros se consideran provisionales y no son obligatorios, sino optativos y los segundos, se



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

consideran definitivos y son de carácter obligatorio.

c. Estudios de estabilidad en la etapa de Postmercadeo:

Se realizan inicialmente a condiciones aceleradas y posteriormente se ratifican con estudios de largo plazo. Su finalidad, es evaluar el efecto que diversas modificaciones efectuadas sobre el medicamento (composición de la formulación y/o proceso productivo) o su envase primario, puedan tener sobre la calidad del producto. Dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura, se puede considerar que estos estudios forman parte de las actividades de validación de los cambios efectuados.

Se recomienda realizar este tipo de estudio bajo las siguientes circunstancias:

1. Modificación cualitativa o cuantitativa de una formulación.
2. Cambio de proveedores de materias primas, fundamentalmente el Ingrediente Farmacéutico Activo.
3. Modificaciones en el proceso de manufactura.
4. Cambios de equipos.
5. Cambio de escala de producción.
6. Cambios o modificaciones en las instalaciones físicas y en los sistemas de apoyo crítico del área de fabricación.
7. Cambios o modificaciones en los procedimientos de mantenimiento y limpieza de equipos y áreas de manufactura comprometidas con el producto.
8. Modificación del envase primario y cierre del producto, incluida la modificación del material y su forma.
9. Cambio de envase.
10. Cambio de proveedor de los materiales de envase primario y cierre.
11. Reprocesamiento de productos.
12. De manera periódica programada, como una política de verificación de que todas las etapas relacionadas con la manufactura de un producto, están bajo control ("on going stability" o de verificación de BPMv o lo que se denomina Estudios de Aseguramiento de Estabilidad").



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

En Colombia se aceptan dos tipos de estudios de estabilidad para presentar la solicitud de un registro sanitario de un medicamento (PFT), a saber:

- a. Estudios de Estabilidad de largo plazo o de envejecimiento natural (obligatorios)
- b. Estudios de Estabilidad acelerados o de envejecimiento acelerado (optativos) (2).

2. ENSAYOS DE ESTABILIDAD PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS.

2.1. Aspectos generales

La información sobre la estabilidad de un IFA es una parte integral del acercamiento sistemático para la evaluación de la estabilidad. Los atributos generales que deben ser evaluados en un IFA en un estudio de estabilidad son la apariencia, la identificación y la potencia o concentración de los productos de descomposición, sin embargo, se pueden utilizar otros parámetros susceptibles de alteración, dependiendo de las características del IFA, como puede ser el ensayo microbiológico (1). En algunos casos se ha establecido un nivel máximo de generación de uno o varios productos de descomposición y en estos, la aparición de los compuestos críticos debe ser evaluada permanentemente a lo largo del tiempo de almacenamiento, para determinar el límite de utilización del IFA (4,5,6,7)

Para algunos IFAs existen algunos parámetros que pueden alterarse durante el almacenamiento y en estos casos también deben ser tenidos en cuenta para su evaluación.

El periodo de reanálisis de un principio activo o la vida útil asignada por el fabricante se derivara necesariamente de los datos provenientes del estudio de estabilidad.

2.2. Ensayos bajo estrés

Los ensayos bajo estrés realizados en un IFA, pueden ayudar a identificar los productos de degradación, lo que a su vez nos apoya en el establecimiento de las rutas de descomposición, la estabilidad intrínseca de la molécula y para validar la capacidad indicadora de estabilidad, que posee el procedimiento analítico que se está diseñando para aplicar en los estudios de estabilidad. La



naturaleza de los ensayos bajo estrés dependerá del IFA en particular y del tipo de PFT involucrado.

Se pueden utilizar los siguientes ensayos para la evaluación de un IFA:

- a. Cuando exista información disponible, se acepta suministrar los datos importantes que se hayan publicado en la literatura científica con el fin de identificar los productos de descomposición, así como los mecanismos de reacción.
- b. Cuando no haya información disponible, se deben desarrollar los estudios bajo estrés.

Los estudios bajo estrés se pueden llevar a cabo sobre un solo lote del IFA. Estos deben incluir el efecto de la temperatura, (trabajando con incrementos de 10°C (por ej. 50°C, 60°C, etc.) por encima de la temperatura utilizada para los ensayos acelerados (40°C)), la humedad (por ej. 75 % de humedad relativa (RH) ó mayor) y cuando sea apropiado, la oxidación y la fotólisis del IFA. Para información completa ver la Guía ICH Q1B sobre “Ensayos de fotoestabilidad de nuevos IFAs y PFTs (7)

Los ensayos también deben evaluar la susceptibilidad del IFA a la hidrólisis cuando está en solución ó suspensión, por medio de un estudio dentro de un rango de valores de pH justificados. Una parte integral de la estrategia de ensayos bajo estrés, lo constituye la necesidad de evaluar las pruebas para fotoestabilidad.

Los resultados obtenidos a partir de estos ensayos deben formar parte integral de la información suministrada a las autoridades regulatorias. (4,5,6,7)

2.3. Selección de los lotes

Cuando quien somete a aprobación una solicitud para registro sanitario de un PFT es el mismo fabricante del IFA, debe suministrar datos de los estudios de estabilidad provenientes de por lo menos los tres primeros lotes fabricados del IFA. Los lotes deben ser fabricados por lo menos a escala piloto, empleando la misma ruta sintética que se seguirá en los lotes de producción industrial y utilizando un método de manufactura y procedimientos que simulen en todo el proceso final, que va a ser empleado para la manufactura de lotes industriales.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

La calidad global de los lotes de IFA colocados en estabilidad, debe ser representativa de la calidad del material que va a ser elaborado en escala de producción industrial. Para IFAs que se conocen por su buena estabilidad se puede presentar información proveniente de por lo menos dos lotes de escala piloto (1).

2.4. Sistema de envase y cierre

Los estudios de estabilidad para un IFA se deben conducir envasándolo en el mismo sistema de envase y cierre, que se propone para su almacenamiento y distribución, o en uno que lo simule al máximo (1).

2.5. Especificación

Los estudios de estabilidad deben incluir la evaluación de aquellos atributos del IFA que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que se conoce influyen sobre la calidad, seguridad y/o eficacia. El ensayo debe cubrir en forma apropiada, los atributos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos que ya fueron mencionados en el numeral 2.1.

Se debe utilizar un método analítico validado indicador de estabilidad. Los aspectos a replicar y la cantidad de replicas que deben ser efectuadas durante la validación del método analítico, dependerá de los resultados obtenidos en el estudio de validación (1).

2.6. Frecuencia de análisis.

Para los estudios de largo plazo, la frecuencia de análisis debe ser lo suficiente como para establecer el perfil de estabilidad del IFA. En el campo de la cinética se considera suficiente el efectuar el seguimiento del deterioro del IFA, hasta una pérdida de por lo menos el 45% al 50% de la cantidad original.

Para IFAs a los que se propone un periodo de reanálisis o una vida útil de por lo menos doce meses, la frecuencia de los ensayos en condiciones de almacenamiento de largo plazo, por lo general será de cada tres meses durante el primer año, cada seis meses en el segundo año y anualmente de ahí en adelante hasta llegar al periodo de reanálisis o vida útil propuesto.

A condiciones de almacenamiento acelerados, se recomienda un estudio de seis meses que incluya por lo menos tres puntos de ensayo teniendo en cuenta el punto final y el inicial (por ej., 0, 3 y 6 meses). Cuando se sospeche (con base en la experiencia adquirida) que los resultados de un estudio acelerado se



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

aproximan al criterio de “cambio significativo”, se debe incrementar el número de ensayos, bien sea adicionando muestras en el punto final o incluyendo un cuarto punto en el diseño del estudio. Para un IFA, “cambio significativo” se define como una falla en el cumplimiento de sus especificaciones.

Cuando al final de un estudio acelerado se detecta un cambio significativo, se recomienda hacer un estudio a 30°C de por los menos cuatro puntos, que incluyan el inicial y el final (por ej. 0, 6, 9, y 12) para un estudio recomendado de doce meses.

Se recuerda que dentro de las BPM, el fabricante de un PFT, es el responsable de verificar las especificaciones de calidad del IFA (1).

2.7. Condiciones de almacenamiento

Por lo general un IFA debe ser evaluado en las condiciones de almacenamiento (con tolerancias apropiadas), lo que permite evaluar su estabilidad térmica y si es aplicable, su sensibilidad a la humedad. Las condiciones de almacenamiento y la longitud de los estudios deben ser suficientes para cubrir el transporte y el almacenamiento.

Las tolerancias de las condiciones de almacenamiento se definen, como las variaciones aceptables en temperatura y humedad relativa de los sitios de almacenamiento para los estudios de estabilidad. Los equipos utilizados deben ser capaces de controlar las condiciones de almacenamiento, dentro de los rangos definidos en esta guía. Las condiciones de almacenamiento deben ser monitoreadas y registradas. Se aceptan como inevitables, los cambios ambientales cortos debidos a la apertura de las puertas del sitio de almacenamiento. Se debe evaluar el efecto de las alteraciones, debido a la falla de los equipos, diligenciándose un reporte, si se considera que esto afecta los resultados de estabilidad. Las alteraciones que exceden por más de 24 horas las tolerancias definidas, se deben describir en el informe del estudio, así como la evaluación de los efectos.

En el momento de la solicitud del Registro Sanitario del PFT, por lo general, los estudios de estabilidad de largo plazo del IFA, se deben haber desarrollado durante un mínimo de doce meses, para el número de lotes especificados en el numeral 2.3 y los estudios se deben continuar por un tiempo suficiente para



Libertad y Orden

Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

cubrir el periodo de reanálisis propuesto o la de vida útil. Para los compuestos que se reconocen como estables, los datos mencionados deben cubrir un mínimo de seis meses en el momento de la solicitud de registro. Los datos adicionales acumulados, durante el periodo de evaluación de la solicitud de registro, se deben entregar a las autoridades cuando ellas lo requieran. Los datos provenientes de los estudios a condiciones aceleradas y si es apropiado, los provenientes de almacenamiento a condiciones intermedias, pueden ser utilizados para evaluar el efecto de las salidas accidentales cortas de las condiciones de almacenamiento etiquetadas (tal como puede ocurrir durante el transporte).

Las condiciones de almacenamiento para los estudios de largo plazo, acelerados y cuando sea apropiado, intermedios para los IFAs, se detallan en los numerales 2.7.1 a 2.7.3. El llamado caso general aplica si el IFA no está específicamente cubierto por las condiciones ya indicadas. Si se justifica, se pueden utilizar condiciones de almacenamiento alternativas.

Si los estudios de largo plazo son desarrollados a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH} \pm 5\%\text{HR}$ y ocurre un “cambio significativo” en cualquier momento, durante el estudio de seis meses a condiciones aceleradas, se debe realizar un ensayo adicional a la condición de almacenamiento intermedia y evaluarla en relación con el criterio de cambio significativo. En este caso, los estudios a condiciones de almacenamiento intermedio, deben incluir todos los ensayos que se efectúan en los de largo plazo, a menos que haya otra justificación. En este caso, la solicitud inicial de Registro Sanitario debe incluir como mínimo, datos de seis meses provenientes de un estudio proyectado a 12 meses y realizado a condiciones intermedias de almacenamiento (1).

2.7.1. Caso General

Tabla 1. Caso general (1)

Estudio	1 Condición de almacenamiento	Mínimo periodo de tiempo cubierto de acuerdo a los datos suministrados
Natural* (Largo plazo)	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{HR}$ or $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{HR}$	12 meses
Intermedio**	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{HR}$	6 meses



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Acelerado	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% HR	6 meses
-----------	---------------------------	---------

*El solicitante decide si los estudios naturales son diseñados a 25±2°C/60% HR±5% HR o 30°C±2°C/65% HR±5% HR.

**Si la condición a largo plazo es 30°C±2°C/65% HR±5% HR, esta no es la condición intermedia

2.7.2. Ingredientes Farmacéuticos Activos destinados a ser almacenados en un refrigerador

Tabla 2. Principio activo destinado para almacenamiento en el refrigerador

Estudio	2 Condición de almacenamiento	Mínimo periodo de tiempo cubierto de acuerdo a los datos suministrados
Natural (Largo plazo)	5°C ± 3°C	12 meses
Intermedio	25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR	6 meses

Los datos bajo refrigeración se deben evaluar de acuerdo con lo indicado en la sección de evaluación de esta guía, excepto donde explícitamente aplica lo que se menciona a continuación.

Si ocurre un cambio significativo entre los tres y los seis meses del ensayo a condiciones de almacenamiento acelerado, el periodo de reanálisis que se proponga, debe estar fundamentado en los datos disponibles en condiciones de almacenamiento de largo plazo.

Si ocurre el cambio significativo, dentro de los tres primeros meses del ensayo a la condición del almacenamiento acelerado, se debe suministrar un análisis crítico (argumentación) de la situación, para orientar sobre el efecto que presentaría la salida accidental por corto tiempo, por fuera de las condiciones de almacenamiento etiquetadas, por ejemplo, durante el transporte o la manipulación. Esta argumentación puede ser sustentada si se dispone de datos apropiados, por un periodo menor de tres meses, provenientes de ensayos adicionales realizados sobre un solo lote del IFA, pero con una mayor frecuencia de análisis de la usual. Cuando ha ocurrido un cambio significativo dentro de los tres primeros meses, se considera innecesario continuar con el ensayo del IFA hasta completar los seis meses (1).



Libertad y Orden

Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

2.7.3. Ingredientes Farmacéuticos Activos destinados a ser almacenados en un congelador

Tabla 3. Principio activo destinado para almacenamiento en el congelador

Estudio	3 Condición de almacenamiento	Mínimo periodo de tiempo cubierto de acuerdo a los datos suministrados
Natural (Largo plazo)	- 20°C ± 5°C	12 meses

En el caso extraordinario de que un IFA de origen no biológico, sea destinado para almacenar en congelación, el periodo de reanálisis o la vida útil, debe estar basada en los datos obtenidos a largo plazo en condiciones de almacenamiento de largo plazo. En ausencia de un almacenamiento en condiciones aceleradas para el IFA, destinado a ser almacenado en un congelador, se debe realizar un ensayo sobre un solo lote a una temperatura elevada (por ejemplo 5°C ± 3°C ó 25°C ± 2°C ó 30°C ± 2 °C) por un periodo de duración apropiado, para orientar sobre el efecto de las salidas de corto plazo por fuera de las condiciones de almacenamiento propuestas, por ejemplo durante el transporte y la manipulación (1).

2.7.4. Ingredientes Farmacéuticos Activos destinados a ser almacenados por debajo de -20°C.

Los IFAs destinados a ser almacenados por debajo de -20°, deben ser manejados sobre la base de estudio de casos (1).

2.8. Aseguramiento de la estabilidad (compromisos)

Cuando los datos del estudio de estabilidad de largo plazo realizados sobre los primeros lotes del IFA, no cubran el periodo de reanálisis propuesto, asegurado en el momento de la solicitud, se debe tomar una acción que garantice la continuación y finalización de los estudios de estabilidad con posterioridad a la aprobación de la solicitud, con el fin de establecer, en forma segura, el periodo de reanálisis o la vida útil del IFA en cuestión.

Cuando la solicitud incluya datos del estudio de estabilidad de largo plazo sobre el número de lotes de producción especificado en la sección 2.3 y cubren el periodo de reanálisis propuesto, se considera no necesario tomar una acción de aseguramiento. De otra parte, se puede tomar una de las siguientes



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

acciones de aseguramiento:

- a. Si la solicitud incluye datos provenientes del estudio de estabilidad sobre el número de lotes especificado en la sección 2.3, se debe tomar una acción (establecer un compromiso) para continuar estos estudios a lo largo del periodo de reanálisis propuesto.
- b. Si la solicitud incluye datos provenientes del estudio de estabilidad realizado sobre un número de lotes inferior al especificado en la sección 2.3, se debe tomar una acción que garantice la continuación de estos estudios a lo largo del periodo de reanálisis propuesto y colocar lotes de producción adicionales, hasta un total de por lo menos tres, en estudios de estabilidad de largo plazo, hasta cubrir el periodo de reanálisis propuesto.
- c. Si la solicitud no incluye datos de estabilidad sobre lotes de producción, se debe tomar una acción para que se incluyan en el estudio de estabilidad de largo plazo (envejecimiento natural) los primeros dos ó tres lotes de producción (ver la sección 2.3) y se desarrollen hasta el periodo de reanálisis propuesto.

El protocolo de estabilidad utilizado para los estudios de largo plazo, dentro de las actividades de aseguramiento de estabilidad, debe ser el mismo que se estableció para los primeros lotes, a menos que científicamente se justifique otra cosa (1).

2.9. Evaluación

El propósito del estudio de estabilidad del IFA es establecer, con base en los ensayos de un mínimo número de lotes especificado en la sección 2.3 del IFA (a menos que haya otra cosa que se justifique y se conceda por parte de la autoridad sanitaria competente) y la evaluación de la información de estabilidad (incluyendo, como sea apropiado, resultados de los ensayos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos), un periodo de reanálisis aplicable a todos los lotes futuros del IFA, fabricados bajo circunstancias similares. El grado de variabilidad de los lotes individuales, afecta la confiabilidad de que la producción futura de lotes permanecerá dentro de las especificaciones a lo largo del periodo de reanálisis asignado.

Los datos pueden presentar tan poca degradación y tan poca variabilidad, lo que es aparente con solo observarlos, que se podrá garantizar el periodo de reanálisis solicitado. Bajo esta circunstancia, por lo general es innecesario



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

someter la información a un análisis estadístico; sería suficiente para omitir este tratamiento, el suministrar una información apropiada.

Una aproximación para el análisis de los datos de un atributo cuantitativo que se espera cambie con el tiempo, es determinar el momento en el que el límite de confianza del 95 % de una sola cola para la curva promedio, intercepta el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad lote a lote es pequeña, es ventajoso combinar los datos y hacer una sola estimación global. Esto puede ser hecho si se aplica primero un ensayo estadístico apropiado (por ej. valores de p para un nivel de significancia de rechazo de más de 0,25) a las pendientes de las líneas de regresión y a los interceptos a tiempo cero, para los lotes individuales. Si no es apropiado combinar los datos de lotes diferentes, el periodo de reanálisis global debería basarse en el tiempo mínimo al que un lote se esperaría pudiera permanecer dentro de los criterios de aceptación (criterio del peor caso).

La naturaleza de cualquier relación de descomposición, determinará cuando los datos deberían ser transformados para un análisis de regresión lineal. Usualmente las relaciones pueden ser representadas por una función rectilínea, cuadrática o cúbica sobre una escala aritmética o logarítmica. Tanto como sea posible, la selección de un modelo debería justificarse por un razonamiento físico y/o químico y también tendría en cuenta la cantidad de datos disponibles (principio de parsimonia), para asegurar una predicción robusta. Los métodos estadísticos deberían ser empleados para evaluar la bondad de ajuste de los datos de todos los lotes y los lotes combinados (donde sea apropiado), a la línea o curva de descomposición supuesta.

Si se justifica, se podría extrapolar el límite de los datos provenientes del estudio en condiciones de largo plazo, más allá del rango de observación, para extender el periodo de reanálisis. Esta justificación debería estar fundamentada en lo que se conoce acerca del mecanismo de degradación, los resultados del ensayo bajo condiciones aceleradas, la bondad de ajuste a cualquier modelo matemático, el tamaño de lote y la existencia de datos de estabilidad de soporte. Sin embargo, esta extrapolación supone que la misma relación de descomposición continuará aplicándose más allá de los datos observados.

Cualquier evaluación deberá cubrir no solamente el ensayo, sino también los



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

niveles de los productos de descomposición (por ej para el captopril, determinar el disulfuro de captopril) y otros atributos apropiados. Donde sea conveniente, se debe poner atención a la revisión de la adecuación de la evaluación que une la estabilidad del producto farmacéutico terminado PFT y el comportamiento de degradación durante el estudio. Cuando existan restricciones sobre el contenido de un producto de descomposición, se debe tener en cuenta este criterio en conjunto con el límite de descomposición del IFA y la vida útil o periodo de reanálisis estará determinado por el criterio que se cumpla primero (1).

2.10. Leyendas y etiquetado

Con base en la evaluación de la estabilidad del IFA, se debe establecer un informe para el almacenamiento, con el fin de colocarlo en la etiqueta. Donde sea aplicable, se deben suministrar instrucciones específicas en particular para el IFA, por ejemplo, que no puede tolerar enfriamiento, ó salidas de las condiciones de temperatura de almacenamiento. Se deben evitar términos tales como “condiciones ambientales” o “temperatura ambiente”.

Las leyendas recomendadas para utilizar en el etiquetado, si están soportadas por los estudios de estabilidad, se suministran en el apéndice 3.

El periodo de reanálisis debería derivarse de la información de estabilidad y si es apropiado, una fecha de reanálisis debería estar desplegada sobre la etiqueta del envase. La verificación del periodo de reanálisis es responsabilidad del fabricante de PFT (1).

2.11. Estudios de Aseguramiento de Estabilidad (ongoing stability studies)

La estabilidad del IFA debe ser monitoreada de acuerdo con un programa continuo y apropiado, que permitirá la detección de cualquier evento de inestabilidad (por ej. cambios en los niveles de los productos de descomposición). El propósito del programa de Aseguramiento de Estabilidad es monitorear el comportamiento del IFA y determinar que este se mantiene y se puede esperar que se mantenga, dentro de las especificaciones bajo las condiciones de almacenamiento indicadas sobre la etiqueta, dentro del periodo de reanálisis en todos los lotes futuros. Es conveniente recordar, que la verificación del periodo de reanálisis es responsabilidad del fabricante del PFT.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

El programa de Aseguramiento de Estabilidad se debe presentar en un protocolo escrito y los resultados se mostrarán en un reporte formal.

El protocolo para un programa de Aseguramiento de Estabilidad se debe prolongar hasta el final del periodo de reanálisis y vida útil y debe incluir, pero no estar limitado a, los siguientes parámetros:

- a. Número(s) lote(s) y diferentes tamaños de lotes si aplica;
- b. Métodos de ensayo físicos, químicos, microbiológicos y biológicos, relevantes;
- c. Criterios de aceptación;
- d. Referencias para los métodos de ensayo;
- e. Descripción del sistema(s) de envase y cierre;
- f. Frecuencia de muestreo;
- g. Descripción de las condiciones de almacenamiento (se deben utilizar condiciones estandarizadas para ensayos de largo plazo, como se describe en esta guía y consistentes con el etiquetado del IFA);
- h. Otros parámetros aplicables especificados para el IFA.

Por lo menos un lote de producción por año del IFA (a menos que ninguno se produzca durante el año), debe ser adicionado al programa de monitoreo de estabilidad y ensayado por lo menos anualmente para confirmar la estabilidad. En ciertas situaciones se deben incluir lotes adicionales en el programa de Aseguramiento de Estabilidad.

Por ej., un estudio de Aseguramiento de Estabilidad se debe desarrollar después de cualquier cambio significativo, o desviación significativa de la ruta de síntesis, del proceso ó del sistema de envase y cierre, el que puede tener un impacto sobre la estabilidad del IFA.

Se deben investigar los resultados que se salen de las especificaciones o tendencias atípicas significativas. Todo cambio significativo confirmado, resultados que se salen de especificación, o tendencias atípicas significativas, se debe reportar inmediatamente al fabricante del PFT. Se debe considerar en deliberación con los fabricantes importantes de productos terminados y de las autoridades competentes, el posible impacto sobre los lotes del mercado. Se debe tener un cuidado especial cuando se tiene más de un proveedor de IFAs



y se deben aplicar los criterios de las BPMv para validación de proveedores.

Se debe escribir y mantener un resumen de todos los datos generados dentro del programa, incluyendo cualquier conclusión intermedia. Este resumen debe estar sujeto a revisiones periódicas (1).

3. ENSAYOS DE ESTABILIDAD EN LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS TERMINADOS (PFT).

3.1. Aspectos generales

El diseño de los estudios de estabilidad para el PFT se debe basar en el conocimiento del comportamiento y propiedades del IFA, información proveniente de los estudios de estabilidad del IFA y de la experiencia ganada durante los estudios de preformulación e investigación del PFT (ver numeral 3.3 de la presente guía) (1).

3.2. Objetivos del estudio de estabilidad

El análisis de los resultados de los estudios de estabilidad realizados sobre el PFT, permite:

- a. La evaluación de la vida útil del PFT.
- b. El establecimiento de las condiciones de almacenamiento del PFT y donde sea necesario (por ejemplo productos para reconstituir antes del uso), las condiciones para antes y después de la apertura del envase.
- c. La justificación de cualquier porcentaje de exceso del IFA, necesario para garantizar la potencia y/o concentración del mismo, al final de la vida útil propuesta para el PFT (2).

3.3. Generalidades sobre el diseño

El diseño de un estudio de estabilidad está basado en:

- a. El conocimiento de las propiedades y comportamiento del IFA, obtenido por revisión bibliográfica o por desarrollo experimental (como se indicó en el numeral 2) cuando sea del caso.
- b. Los resultados de los estudios de desarrollo farmacéutico.
- c. Las propiedades particulares de la formulación seleccionada.
- d. Las recomendaciones para el uso del PFT.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Las especificaciones de calidad establecidas para el PFT al final de su manufactura y al final de la vida útil propuesta, deben reflejar tanto como sea posible, los resultados de los estudios de estabilidad, particularmente en conexión con cualquier parámetro que pudiera estar relacionado con la eficacia, seguridad y aceptabilidad del PFT.

Para aquellos PFTs que son muy lábiles y se empiezan a deteriorar una vez se abre el envase, o cuando el PFT debe ser diluido o reconstituido antes del uso, se deben desarrollar estudios adicionales de estabilidad específicos para evaluar esta situación. El primero debe realizarse en el PFT sin reconstituir, en el mismo sistema de envase y cierre en que se piensa comercializar y sin abrir el envase hasta el momento del muestreo, este estudio sustenta la vida útil del producto para ser comercializado. El segundo, debe ser efectuado sobre el PFT ya reconstituido en la forma indicada por el fabricante (atención si se indica más de un vehículo dispersante, se deben realizar ensayos con todos y cada uno de ellos) y sustentar la vida útil del PFT y sus condiciones de almacenamiento, una vez que ha sido reconstituido.

En aquellos productos con condiciones muy específicas y precisas de humedad ambiental y temperatura para su almacenamiento, (productos conteniendo materiales higroscópicos y/o delicuescentes, productos de tipo enzimático, algunos antibióticos, etc.) los estudios de estabilidad deben ser desarrollados en las condiciones límites indicadas para este almacenamiento. El objetivo de tal diseño, es el de confirmar la confiabilidad de las condiciones indicadas y de garantizar una vida útil aplicable a las peores condiciones que dentro de lo permitido pueda sufrir el producto. Cuando por ejemplo, se indique un almacenamiento entre 15°C y 30°C, el estudio se debe realizar con los lotes seleccionados a estas dos condiciones. Se efectúan los cálculos estadísticos y cinéticos apropiados y se aplica la mínima vida útil obtenida, de acuerdo con el procedimiento que se indica en los numerales 4.2.7.1 y 4.2.7.2, según corresponda (2).

3.4. Diseño e interpretación de estudios de estabilidad

El diseño de un protocolo de estudio de estabilidad de un PFT, debe incluir los siguientes aspectos:



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

- a. Metodología para evaluar la estabilidad o integridad del IFA tanto como materia prima, como en producto a granel y en producto terminado (PFT).
- b. Diseño experimental propuesto, justificando cuando sea del caso las condiciones empleadas para el estudio.
- c. Metodología estadística aplicada al muestreo, tratamiento y análisis de los datos y resultados (2).

3.5. Metodología analítica indicadora de estabilidad

En relación con la metodología analítica, esta debe ser específica para la evaluación de la estabilidad (método indicador de estabilidad) y estar validada (por el fabricante del PFT o por el laboratorio que realiza el estudio de estabilidad), de acuerdo con lo indicado por la USP vigente o por la ICH. Se debe establecer con toda claridad la especificidad, selectividad, precisión y exactitud del método. Esta información debe ser entregada en el documento resumen de estabilidad, con el detalle suficiente para permitir verificar la validación por parte de las autoridades evaluadoras competentes (11).

Cuando no exista, ni esté disponible la información adecuada sobre la estabilidad del IFA, bien sea por estudios previos del fabricante durante la etapa de preformulación o de la literatura, se debe desarrollar un programa de evaluación de la estabilidad del IFA almacenado en condiciones ambientales y bajo condiciones de estrés, como se indicó en el numeral 2.2. (12,13)

3.6. Selección de lotes

Los datos provenientes de los estudios de estabilidad se deben suministrar sobre la base de por lo menos los tres primeros lotes del PFT. Los lotes primarios deben poseer la misma formulación y estar empacados en el mismo sistema de envase y cierre, como se propone para la comercialización. El proceso de manufactura utilizado para los lotes primarios, debe simular en todo al que va ser aplicado para los lotes de producción industrial y debe proveer al PFT de la misma calidad y cumplir las mismas especificaciones que se indicaron para el producto de comercialización. En el caso de formas de dosificación convencionales con IFAs que se conoce son estables, se debe suministrar datos provenientes de la evaluación de por lo menos dos lotes primarios.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Si se justifica, dos de los tres lotes deben ser por lo menos lotes de escala piloto y el tercero puede ser menor. Donde sea posible, los lotes del PFT, deben ser fabricados utilizando diferentes lotes del IFA.

Los estudios de estabilidad se deben desarrollar sobre cada potencia individual, forma de dosificación y tipo y tamaño de envase del PFT, a menos que se pueda aplicar un diseño de extremos o matricial (para mayor claridad y precisión, ver la Guía ICH Q1E (14)).

3.7. Envase primario y cierre del producto

Los estudios de estabilidad deben ser desarrollados para cada uno de los tipos de envase primario y cierre propuestos para la comercialización del producto, que difieran en composición y diseño de otros envases y cierres primarios propuestos (espesor de la pared para los recipientes plásticos, torque aplicado para el cierre, etc.), incluyendo los envases de seguridad diseñados para evitar riesgos a los niños, los diferentes tipos de cierre desarrollados para impedir la violación de la integridad del producto (sistemas "tamper resistant"), a pesar de la similitud que pueda existir en las subtapas de los envases.

Las muestras médicas también deben ser incluidas en los estudios de estabilidad, si su envase primario y cierre es diferente del empleado para el producto comercial.

Se debe evaluar cuando sea posible y necesaria, la interacción que puede existir entre el medicamento, su envase primario y su cierre y la incorporación de materiales extractables en la composición del producto durante el almacenamiento, por medio de procedimientos muy sensibles y cuantificables. Estas pruebas son necesarias aún si el envase primario y cierre cumple los ensayos apropiados, como los indicados en la farmacopea para envases plásticos y cierres de caucho o plástico.

Para la mayor parte de los medicamentos en forma de presentación sólida, los datos de estabilidad necesarios, solamente deben ser obtenidos para el más grande y el más pequeño de los envases primarios y cierre que van a ser comercializados, siempre y cuando cualquier otro envase primario y cierre de tamaño intermedio, sea de composición idéntica a los anteriores. Sin embargo, se deben presentar los datos de estabilidad correspondientes para todos los



tamaños de envase de dosis múltiple, tales como parenterales, aerosoles, etc. Lo anterior es válido, siempre y cuando no se cumplan las condiciones necesarias y suficientes, para aplicar los diseños de estudios de estabilidad de extremos o los matriciales (remitirse a la Guía ICH Q1E (14)).

Cuando se deba evaluar la integridad del sellado de un envase primario, se debe establecer en el protocolo del estudio de estabilidad una prueba de ensayo forzado de las propiedades del material adhesivo a una humedad relativa mayor del 75% y a 37°C de temperatura (blister, tiras, sobres etc.).

3.8. Especificaciones del PFT.

Los estudios de estabilidad deben incluir los ensayos de aquellos atributos del PFT que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que por lo tanto pueden influir en la calidad, seguridad, y / o eficacia. Los ensayos deben cubrir tanto como sea apropiado, los atributos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos, contenido de conservantes (por ej. antioxidantes o conservantes antimicrobianos) y ensayos de funcionalidad (por ej. para un sistema de liberación de dosis en aerosol). Un listado de los parámetros de muestreo más recomendados para ser evaluados, según la forma farmacéutica a ensayar en un estudio de estabilidad, se presenta en el apéndice 2, del Anexo 2, del Informe 43 de la OMS de 2009 (1). Los procedimientos analíticos deben estar completamente validados y ser indicadores de estabilidad. Dependiendo de los resultados de los estudios de validación correspondientes, para cada ensayo se debe establecer dónde y en qué cantidad se requiere desarrollar replicaciones.

Los criterios para aceptación de la vida útil, se deben derivar de la consideración de toda la información de estabilidad disponible. Se pueden tener diferencias justificables entre los criterios de aceptación para liberación y para la vida útil, con base en la evaluación de la estabilidad y los cambios observados durante el almacenamiento. Cualquier diferencia entre los criterios de liberación y de vida útil, para el contenido de conservantes antimicrobianos, debe estar soportada por una correlación validada del contenido químico y de la efectividad preservadora, demostrada durante el desarrollo del producto farmacéutico (excepto para la concentración preservadora), con el producto en su formulación y envase definitivos, propuestos para su comercialización. Para determinar la efectividad del conservante antimicrobiano, se debe evaluar un



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

único lote primario de estabilidad del PFT al final de la vida útil propuesta (además del contenido de conservantes), con el propósito de verificarla, sin tener en cuenta si hay una diferencia entre el criterio de liberación y de vida útil para el contenido preservador.

3.9. Frecuencia de los ensayos (muestreos)

Para los estudios de largo plazo, la frecuencia de los ensayos debe ser lo suficiente para establecer el perfil de estabilidad del PFT.

Para un PFT con un periodo de vida útil de por lo menos doce meses, la frecuencia de los ensayos en las condiciones de almacenamiento de largo plazo, por lo general, sería cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año, y anualmente, de ahí en adelante, hasta cubrir la vida útil que se propone.

A condiciones de almacenamiento acelerado, se recomienda un estudio de seis meses con un mínimo de tres puntos de tiempo de muestreo teniendo en cuenta el punto final y el inicial (por ej., 0, 3 y 6 meses). Cuando se sospeche (con base en la experiencia desarrollada) que los resultados de un estudio acelerado se aproximan al criterio de cambio significativo, se debe incrementar el número de ensayos, bien sea adicionando muestras en el punto final o incluyendo un cuarto punto en el diseño del estudio. Cuando al final de un estudio acelerado se detecta un cambio significativo, se recomienda prolongar el estudio hasta los doce meses, para confirmar la validez de que este cambio supera el 10 % al final del estudio y por lo tanto, no se pueda aprobar la propuesta de una vida útil de por los menos veinte cuatro meses para el PFT almacenado a 30°C. Esto es válido cuando la vida útil corresponde al tiempo requerido para alcanzar el 90% de la concentración remanente ($t_{90\%}$) que es lo más frecuente, de lo contrario, debe hacerse el ajuste correspondiente.

Si se justifica apropiadamente, se pueden aplicar diseños estadísticos experimentales reducidos (de extremos o matriciales), donde la frecuencia de muestreos y ensayos se reduce, o ciertas combinaciones de factores no se evalúan, en todas las muestras (1).

3.10. Condiciones de almacenamiento

Por lo general un PFT debe ser evaluado bajo condiciones de almacenamiento



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

con tolerancias específicas, que prueban su estabilidad térmica y si es aplicable, su sensibilidad a la humedad o a la pérdida potencial del solvente. Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios escogidos, deben ser lo suficiente para cubrir el almacenamiento, el transporte y el uso subsecuente y teniendo en cuenta las condiciones climáticas en las que el producto pretende ser comercializado.

Los ensayos de fotoestabilidad que son una parte integral de los ensayos bajo estrés, deben ser desarrollados, si es apropiado, en por lo menos uno de los primeros lotes del PFT, para más detalles, ver la Guía ICH Q1B sobre “Ensayos de fotoestabilidad de nuevos IFAs y PFTs” (7).

Es necesario incluir en el protocolo la orientación del producto durante el almacenamiento, por ejemplo de pie vs invertido o acostado, en aquellos casos donde se espera que el contacto del producto con el sistema del cierre, pueda afectar la estabilidad del producto contenido, o donde se haya hecho un cambio en el sistema de envase/cierre del producto.

Las tolerancias de las condiciones de almacenamiento se definen con frecuencia, como las variaciones aceptables en temperatura y humedad relativa, de las instalaciones físicas de almacenamiento para los estudios de estabilidad. El equipo utilizado debe ser capaz de controlar las condiciones de almacenamiento dentro de los rangos definidos en estas guías.

Las condiciones de almacenamiento deben ser monitoreadas y registradas. Se aceptan y son inevitables los cambios ambientales de corta duración debido a la apertura de las puertas de las instalaciones de almacenamiento. El efecto de las desviaciones causadas por las fallas del equipo, se deben evaluar, analizar y reportar, si se juzga que afectan los resultados de estabilidad. Las desviaciones que exceden las tolerancias definidas por más de 24 horas, se deben describir en el informe del estudio y se deben evaluar sus efectos.

Los ensayos de largo plazo deben cubrir por lo menos una duración de seis a doce meses, en el momento de presentar la solicitud de registro sanitario y se deben continuar por un periodo de tiempo lo suficientemente largo, para cubrir la vida útil propuesta. Para un PFT que contiene un IFA que se conoce es estable y donde no se observan cambios significativos en los estudios de



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

estabilidad del PFT a condiciones aceleradas y a condiciones de largo plazo hasta los seis meses, se deben presentar los datos que cubran por los menos seis meses de duración.

Los datos adicionales acumulados durante el periodo de evaluación de la solicitud del registro, se deben someter a evaluación de las autoridades si ellas lo requieren. Los datos provenientes de las condiciones aceleradas de almacenamiento y de las condiciones intermedias donde esto sea apropiado, se pueden utilizar para evaluar el efecto de las desviaciones de corta duración por fuera de las condiciones de almacenamiento etiquetadas (tal como puede ocurrir durante el transporte). Las condiciones de almacenamiento para el PFT, de larga duración, aceleradas y donde sean apropiadas intermedias, se detallan en la siguiente sección. El caso general se aplica si el PFT no está específicamente cubierto por la siguiente sección 3.10.1. Si se justifica se pueden utilizar condiciones de almacenamiento alternativas (1).

Los estudios de estabilidad para solicitar el registro sanitario de un PFT se deben desarrollar en condiciones que simulen lo más cercano posible, la situación en la que se almacenará y comercializará el PFT. Al organizar el programa de pruebas de estabilidad será preciso tener en cuenta el mercado destinatario y las condiciones climáticas reinantes en la zona en que se utilizarán los PFTs. Para los fines de las pruebas de estabilidad, en todo el mundo se distinguen las siguientes cuatro zonas climáticas:

- Zona I: templada.
- Zona II: sub tropical, posiblemente con humedad elevada.
- Zona III: cálida/seca.
- Zonas IV a y b: cálidas /húmedas.

(Véase Schumacher P. Aktuelle Fragen zur Haltbarkeit von Arznei-mitteln [Cuestiones actuales sobre la estabilidad de los medicamentos]. Pharmazeutische Zeitung, 1974,119:321-324.)

3.10.1. Caso general

Si los estudios de largo plazo se desarrollan a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 60% HR \pm 5 % HR y ocurre un “cambio significativo”, en cualquier momento durante los seis meses del ensayo en las condiciones de almacenamiento acelerado, se deben desarrollar y evaluar ensayos adicionales a condiciones de almacenamiento intermedias bajo el criterio de cambio significativo. En este caso, la solicitud



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

inicial debe incluir un mínimo de datos de seis meses de duración, provenientes de un estudio programado a doce meses a condiciones de almacenamiento intermedias.

Tabla 4. Condiciones de estudio de estabilidad de largo plazo para un PFT.

ESTUDIO	Condición de almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto por los datos
Envejecimiento Natural ^a	25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/75% HR ± 5% HR	12 meses o 6 meses como se refiere en la sección 3.10
Intermedio ^b	30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR	6 meses
Acelerado	40°C ± 2°C/75% HR ± 5% HR	6 meses

^aEl que los estudios de estabilidad de largo plazo se desarrollen a 25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/75% HR ± 5% HR está determinado por la zona climática en la que el PFT se intenta comercializar. Los ensayos a una condición de largo plazo más severa puede ser una alternativa al almacenamiento a 25°C/60% HR o 30°C/65% HR.

^bSi las condiciones del estudio a largo plazo son 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/75% HR ± 5% HR, No existen condiciones intermedias de almacenamiento.

Por lo general se define cambio significativo para un PFT como:

- Un cambio del contenido inicial del IFA o IFAs del 5% o más detectado por el ensayo ó una falla para cumplir los criterios de aceptación para potencia cuando se utilizan procedimientos biológicos ó inmunológicos. (NOTA: Si se justifica se pueden aplicar otros valores para algunos productos, tales como multivitamínicos).
- Cualquier producto de descomposición que exceda su criterio de aceptación.
- Fallas para el cumplimiento de los criterios de aceptación con relación a la apariencia, atributos físicos y ensayos de funcionalidad (por ej.: color, separación de fases, redispersabilidad, compactación, dureza, dosis liberada por aplicación). Sin embargo, se pueden esperar algunos cambios en los atributos físicos (por ejemplo ablandamiento de los supositorios, fusión de las cremas, pérdida parcial de la adhesión para un producto transdérmico) bajo condiciones aceleradas.

También, cuando sea apropiado para la forma de dosificación:



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

- a. Fallas para cumplir el criterio de aceptación de pH.
- b. Fallas para cumplir el criterio de aceptación de doce unidades.

Para Colombia las condiciones consideradas ambientales normales, corresponden a las indicadas para la denominada Zona Climática IVb, o sea para los estudios de envejecimiento natural $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75\% \text{ HR}\pm 5\%$ (1).

3.10.2. PFTs envasados en recipientes impermeables

Los parámetros requeridos para clasificar los materiales de envase como permeables o impermeables, dependen de las características del material de envase, tales como el espesor y el coeficiente de permeabilidad. La adecuación del material de envase utilizado para un producto en particular, está determinada por las características del producto. Los envases considerados generalmente como resistentes a la humedad incluyen las ampollitas de vidrio. La sensibilidad a la humedad o a la pérdida potencial de solvente no es una preocupación del envase para PFTs en recipientes impermeables, que son los que suministran una barrera permanente al paso de la humedad o del solvente. Estos estudios de estabilidad para productos almacenados en envases impermeables pueden ser desarrollados bajo cualquier condición controlada o no de humedad relativa ambiental (1).

3.10.3 PFTs envasados en recipientes semipermeables

Los productos fundamentalmente acuosos envasados en recipientes semipermeables, se deben evaluar para establecer la pérdida potencial de agua además de la estabilidad física, química, biológica y microbiológica. Esta evaluación puede ser llevada a cabo bajo condiciones de baja humedad relativa como se discute a continuación. Finalmente, se debe demostrar que los PFTs esencialmente acuosos almacenados en recipientes semipermeables, podrían resistir ambientes con baja humedad relativa.

Se pueden desarrollar e informar otras aproximaciones comparables para productos no esencialmente acuosos.

Productos que cumplen tanto las condiciones de largo plazo y las condiciones aceleradas, como se especificó en la tabla anterior, han demostrado la integridad del empaque en envases semipermeables. Un cambio significativo tan solo en la pérdida de humedad en las condiciones de almacenamiento



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

acelerado, no necesita ser ensayado en las condiciones de almacenamiento intermedias. Sin embargo, se deben suministrar datos para demostrar que el producto farmacéutico no tendría una pérdida significativa de agua a lo largo de la vida útil propuesta si es almacenado a 25°C/40% de HR ó 30°C/35% de HR.

Tabla 5 Condiciones para estudios de estabilidad en recipientes semipermeables.

Estudio	Condición de almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto por los datos
Envejecimiento Natural	25°C ± 2°C/40% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/35% HR ± 5% HR	12 Meses
Intermedia	30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR	6 Meses
Acelerada	40°C/no más de(NMD) 25 % HR	6 Meses

^aEl que los estudios de estabilidad de largo plazo se desarrollen a 25°C ±2°C/40% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/35% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/75% HR ± 5% HR está determinado por la zona climática en la que el PFT se intenta comercializar. Los ensayos a 30°C/35% HR puede ser una alternativa a la condición del almacenamiento a 25°C/40% HR. (NMD = no mas de... equivalente al NMT de la ICH).

Se deben desarrollar ensayos adicionales a condiciones de almacenamiento “intermedias” como se describió bajo el titulo de caso general, con el fin de evaluar el efecto de la temperatura a 30°C, en aquellos casos cuando los estudios de largo plazo desarrollados a 25°C±2°C/40% de HR ± 5%, han fallado el ensayo acelerado en relación con la pérdida de agua y cualquier otro de los parámetros.

Se considera que un cambio es significativo para un producto envasado en un recipiente semipermeable, después de un almacenamiento equivalente de 3 meses a 40°C y no más del 25% de humedad relativa, la pérdida en agua de un 5% con relación a su valor inicial. Sin embargo, si se justifica, puede ser aceptable para los envases pequeños (un mililitro ó menos) ó productos unidosis, una pérdida de agua del 5% ó más después de un almacenamiento equivalente de 3 meses a 40°C y no más del 25 % de humedad relativa.

Una aproximación alternativa a los estudios desarrollados a humedad relativa baja, como se recomendó en la tabla anterior (tanto para ensayos de largo plazo como acelerados) es desarrollar los estudios de estabilidad bajo una humedad relativa mayor y relacionar la pérdida de agua por medio de cálculos



a una humedad relativa menor. Esto puede lograrse mediante la determinación experimental del coeficiente de permeación para el sistema de envase cierre ó, como se demuestra en el ejemplo siguiente, utilizando la relación calculada de las velocidades de pérdida de agua entre las dos condiciones de humedad a la misma temperatura. El coeficiente de permeación para un sistema de envase cierre puede ser determinado experimentalmente utilizando el escenario del peor caso, por ejemplo evaluando (la más diluida de una serie de concentraciones) para el PFT propuesto (1).

3.10.3.1. Ejemplo de una aproximación para la pérdida de agua

Para un producto en un sistema de envase cierre determinado, tamaño de envase y llenado, una aproximación apropiada para obtener la velocidad de pérdida de agua a una condición de baja humedad relativa, es multiplicar la velocidad de pérdida de agua medida a una humedad relativa alternativa a la misma temperatura, por un coeficiente de velocidad de pérdida de agua mostrado en la tabla siguiente. Se debe demostrar que existe una velocidad de pérdida de agua lineal a la humedad relativa alternativa, durante el periodo de almacenamiento.

Tabla 6. Coeficientes para calcular la velocidad de pérdida de agua.

Condiciones de baja humedad	Condiciones de ensayo Alternativas	Relación de las velocidades de pérdida de agua	Cálculos
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/NMD 25 % RH	40°C/75 %RH	3,0	$(100-25)/(100-75)$

Por ejemplo, a una temperatura dada, sea el caso 40°C, la velocidad de pérdida de agua durante el almacenamiento a no más de 25% de humedad relativa, es la velocidad de pérdida de agua medida al 75% de humedad relativa multiplicada por tres, que es el correspondiente coeficiente de velocidad de pérdida de agua.

También pueden ser utilizados coeficientes de velocidad de pérdida de agua validos a condiciones de humedad relativa diferentes a aquellos que se muestran en la tabla anterior (6).



3.10. 4. PFTs destinados a ser almacenados en un refrigerador

Se debe suministrar información apropiada para evaluar la cantidad de pérdida de agua, si el PFT está envasado en un recipiente semipermeable. Se deben evaluar los datos provenientes del almacenamiento bajo refrigeración de acuerdo con lo indicado en la sección de evaluación de esta guía, numeral 2.7.2., excepto donde explícitamente se indique lo que se describe a continuación.

Tabla 7. Condiciones para estudios de estabilidad en refrigerador.

Estudio	Condiciones almacenamiento	Mínimo período de tiempo cubierto por los datos en el momento de la solicitud
Largo plazo	5° C ± 3° C	12 meses
Acelerado ^a	25°C ± 2°C/60% HR ± 5% o 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% o 30°C ± 2°C/75% HR ± 5%	seis (6) meses

El que los estudios acelerados se realicen a 25°C ± 2°C/60% HR ± 5% o 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% o 30°C ± 2°C/75% HR ± 5% está fundamentado en la evaluación basada en el riesgo. El ensayo a unas condiciones aceleradas más severas puede ser una alternativa para las condiciones de almacenamiento a 25°C/60% HR o 30°C/65% HR.

Si ocurre un cambio significativo entre el tercero y el sexto mes de un ensayo a condiciones de almacenamiento acelerado, la vida útil propuesta debe estar fundamentada en los datos disponibles provenientes de un ensayo en condiciones de almacenamiento de largo plazo.

Si ocurre un cambio significativo dentro de los primeros tres meses de un ensayo en condiciones de almacenamiento acelerado, se debe suministrar un análisis para explicar el efecto de las desviaciones de corta duración por fuera de las condiciones de almacenamiento etiquetadas, sea el caso de lo que ocurre durante el transporte y manipulación. Si es apropiado, este análisis puede estar soportado por ensayos adicionales en un solo lote del PFT por un periodo más corto de duración que tres meses, pero con una mayor frecuencia de muestreo que la usual. Se considera que no es necesario continuar evaluando un producto hasta los seis meses, cuando ha ocurrido un cambio significativo dentro de los tres primeros meses del estudio acelerado, a la condición específica escogida, en concordancia con el análisis de riesgo (1).

3.10.5. PFTs destinados a ser almacenados en un congelador

Tabla 8. Condiciones para estudios de estabilidad en congelador.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

3.1.1.1 Estudios	Condiciones de almacenamiento	Mínimo periodo de tiempo cubierto por los datos en el momento de la solicitud
Largo plazo	$-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$	12 meses

Para PFTs destinados a ser almacenados en un congelador, la vida útil debe estar fundamentada en los datos obtenidos a largo plazo en las condiciones de almacenamiento de largo plazo. En ausencia de una condición de almacenamiento acelerada para PFTs destinados a ser almacenados en un congelador, se deben desarrollar ensayos sobre un solo lote a una temperatura elevada (sea el caso $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ó $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ó $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) por un periodo de tiempo apropiado, para poder orientar sobre el efecto de las desviaciones de corto plazo por fuera de las condiciones de almacenamiento propuestos en la etiqueta (1).

3.10.6. PFTs destinados a ser almacenados por debajo de -20°C

Los PFTS destinados a ser almacenados a temperaturas por debajo de -20°C deben ser tratados bajo el criterio de análisis de casos (1).

3.11. Aseguramiento de la estabilidad

Cuando los datos del estudio de estabilidad de largo plazo realizado sobre los primeros lotes, no cubran la vida útil garantizada en el momento de la solicitud, se debe tomar una acción que garantice la continuación de los estudios de estabilidad con posterioridad a la aprobación de la solicitud, con el fin de establecer, en forma segura, la vida útil.

Cuando la solicitud incluya datos del estudio de estabilidad de largo plazo provenientes de lotes de producción, como se especificó en la sección 3.6, que cubran la vida útil propuesta, no se considera necesario tomar una acción de aseguramiento posterior a la aprobación.

De otra parte, se puede tomar una de las siguientes acciones de aseguramiento:

- a. Si la solicitud incluye datos provenientes del estudio de estabilidad sobre al menos el número de lotes de producción especificado en la sección 3.6 (ver informe 43), se debe tomar una acción para garantizar



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

- que se continúen los estudios de largo plazo hasta alcanzar la vida útil propuesta y el desarrollo de los estudios acelerados por seis meses.
- b. Si la solicitud incluye datos provenientes del estudio de estabilidad realizado sobre un número de lotes inferior al especificado en la sección 3.6., se debe tomar una acción que garantice la continuación de estos estudios a lo largo del periodo de vida útil propuesto y los estudios acelerados por seis meses, además de colocar lotes de producción adicionales, hasta completar un total de por lo menos tres, en estudios de estabilidad de largo plazo, a lo largo de la vida útil propuesta y en estudios acelerados por seis meses.
 - c. Si la solicitud no incluye datos de estabilidad de lotes de producción, se debe tomar una acción para colocar los primeros dos ó tres lotes de producción (ver la sección 3.6) en estudios de estabilidad de largo plazo y hasta cubrir la vida útil propuesta, así como en estudios acelerados por seis meses.

El protocolo de estabilidad utilizado para los estudios sobre lotes de aseguramiento, debe ser el mismo que se estableció para los primeros lotes, a menos que científicamente se justifique otra cosa (1).

3.12. Evaluación

Se debe adoptar una aproximación sistemática para la presentación y evaluación de la estabilidad, la que incluiría, cuando sea apropiado, resultados provenientes de los ensayos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos, incluyendo atributos particulares de las formas de dosificación (por ej. velocidad de disolución para las formas de dosificación sólidas orales.).

El propósito de los estudios de estabilidad es establecer, con base en el ensayo de un mínimo número de lotes del PFT, la vida útil y las condiciones de almacenamiento para la etiqueta, aplicables a todos los lotes futuros del PFT, fabricados bajo circunstancias similares, como se especificó en la sección 3.6. El grado de variabilidad de los lotes individuales, afecta la confiabilidad de que un lote futuro de producción permanezca dentro de las especificaciones a lo largo de su vida útil.

Cuando los datos presentan tan poca degradación y variabilidad, que por simple inspección de los mismos se puede garantizar la vida útil requerida, es



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

posible obviar la realización de un análisis estadístico. Sin embargo, se puede establecer una vida útil provisional de 24 meses con base en la satisfacción de las siguientes condiciones:

- a. Se conoce que el IFA es estable (no fácilmente degradable).
- b. Se han desarrollado los estudios de estabilidad como se describió anteriormente en la sección 2.11 y no se han observado cambios significativos y además existen datos de soporte que indican que a formulaciones similares, se les ha asignado una vida útil de 24 meses o más.
- c. El fabricante continuará desarrollando estudios de largo plazo hasta haber cubierto la vida útil propuesta y los resultados obtenidos serán presentados a la autoridad regulatoria nacional de medicamentos (INVIMA).

Una aproximación para el análisis de los datos de un atributo cuantitativo que se espera cambie con el tiempo, es determinar el momento en el que el límite de confianza del 95% de una sola cola para la curva promedio, intercepta el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad lote a lote es pequeña, es ventajoso combinar los datos y hacer una sola estimación global. Esto puede ser realizado si se aplica primero un ensayo estadístico apropiado (por ejemplo valores de p para un nivel de significancia de rechazo de más de 0,25) a las pendientes de las líneas de regresión y a los interceptos a tiempo cero para los lotes individuales. Si no es apropiado combinar los datos de diferentes lotes, el periodo de vida útil global debería basarse en el tiempo mínimo al que un lote se esperaría pudiera permanecer dentro de los criterios de aceptación (criterio del peor caso).

La naturaleza de cualquier relación de descomposición determinará cuando los datos deberían ser transformados para un análisis de regresión lineal. Usualmente las relaciones pueden ser representadas por una función rectilínea, cuadrática o cúbica sobre una escala aritmética o logarítmica. Tanto como sea posible, la selección de un modelo debería justificarse por un razonamiento físico y/o químico y también tendría en cuenta la cantidad de datos disponibles (principio de parsimonia) para asegurar una predicción robusta. Los métodos estadísticos deberían ser empleados para evaluar la bondad de ajuste de los datos de todos los lotes y los lotes combinados (donde sea apropiado) a la línea o curva de descomposición supuesta.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Si se justifica se podría extrapolar el límite de los datos provenientes del estudio en condiciones de largo plazo más allá del rango de observación, para extender el periodo de vida útil. Esta justificación debería estar fundamentada, en lo que se conoce acerca del mecanismo de degradación, los resultados del ensayo bajo condiciones aceleradas, la bondad de ajuste a cualquier modelo matemático, tamaño de lote y la existencia de datos de estabilidad de soporte. Sin embargo, esta extrapolación supone que la misma relación de descomposición continuará aplicándose más allá de los datos observados.

Cualquier evaluación deberá cubrir no solamente el ensayo, sino también los niveles de los productos de descomposición (por ejemplo el disulfuro de captopril) y otros atributos apropiados. Donde sea conveniente, se debe poner atención a la revisión de la adecuación de la evaluación que une la estabilidad del producto farmacéutico terminado PFT y el comportamiento de degradación durante el estudio (1).

3.13. Leyendas y etiquetado

Se debe establecer con base en la evaluación de la estabilidad del PFT, una leyenda para el almacenamiento con el fin de colocarla en la etiqueta. Donde sea aplicable se deben suministrar instrucciones específicas y particularmente para los PFTs que no pueden tolerar enfriamiento ó salidas de las condiciones de temperatura. Se deben evitar términos tales como “condiciones ambientales” o “temperatura ambiente”.

Debe existir coherencia entre la leyenda de las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta y la estabilidad demostrada del PFT. Se debe colocar una fecha de expiración sobre la etiqueta del envase.

Las leyendas recomendadas para utilizar en el etiquetado, si están soportadas por los estudios de estabilidad, se suministran en el apéndice 3.

En principio, los PFTs deben estar empacados en envases que aseguren la estabilidad y protejan al PFT del deterioro. No se debe utilizar una leyenda de almacenamiento para compensar un envase inadecuado o inferior. Se podrían utilizar leyendas adicionales sobre la etiqueta, en aquellos casos donde los resultados de los estudio de estabilidad demostraron factores limitantes, ver el apéndice 3 (1).



3.14. Estabilidad en uso

El propósito de los estudios de estabilidad en uso es suministrar la información necesaria para el etiquetado de la preparación, las condiciones de almacenamiento y el periodo de utilización de los productos multidosis después de abierto el envase, reconstitución o dilución de una solución, como es el caso de un antibiótico para inyección suministrado como un polvo para reconstituir.

El ensayo debe ser diseñado tanto como sea posible, para simular el uso del PFT en la práctica, tomando en consideración el volumen de llenado del envase y cualquier dilución y reconstitución antes del uso. A intervalos de tiempo comparables a aquellos que ocurren en la práctica, se deben remover cantidades apropiadas del producto por medio de métodos de muestreo corrientemente utilizados y descritos en la literatura del producto.

Se deben determinar durante el periodo de vida útil de uso propuesto, las propiedades físicas, químicas y microbiológicas del PFT susceptibles de cambiar durante el almacenamiento. Si es posible, los ensayos se deben desarrollar en puntos de tiempo intermedios y al final del periodo de vida útil de uso propuesto, sobre la cantidad final del PFT remanente en el envase. Se deben evaluar parámetros específicos como por ejemplo, para el caso de los productos líquidos y semisólidos, los conservantes, tanto contenido como efectividad.

Deben estar sujetos al ensayo un mínimo de dos lotes, en un tamaño de escala por lo menos de lote piloto. En estas circunstancias al menos uno de estos lotes debe ser seleccionado hacia el final de la vida útil. Si tales resultados no están disponibles, se debe entregar en la documentación de estabilidad de la solicitud de Registro Sanitario el ensayo efectuado en un lote, en el punto final del estudio de estabilidad.

Este ensayo debe ser realizado sobre el PFT diluido o reconstituido y a lo largo del periodo de uso propuesto sobre los lotes primarios, como parte de los estudios de estabilidad en los puntos de tiempo inicial y final y, si los datos de largo plazo de la vida útil completa, no están disponibles antes de la solicitud de aprobación, a los doce meses o en el último punto de tiempo al que los datos estarán disponibles.



En general estos ensayos necesitan ser repetidos en los lotes de aseguramiento (1).

3.15. Variaciones

Una vez que el PFT ha sido registrado, se requieren algunos estudios de estabilidad adicionales, siempre que se hayan efectuado algunas variaciones mayores que puedan afectar la estabilidad del IFA ó del PFT.

A continuación se dan algunos ejemplos de tales cambios:

- Cambio(s) en el proceso de manufactura
- Cambio en la composición del PFT
- Cambio en el envase primario
- Cambio (s) en el proceso de manufactura del IFA.

En todos los casos de variaciones los solicitantes deberán investigar si el cambio efectuado tendrá o no un impacto sobre las características de calidad del IFA y el PFT, y en consecuencia sobre su estabilidad.

El alcance y diseño de los estudios de estabilidad para variaciones y cambios está fundamentado en el conocimiento y experiencia adquirida sobre los IFAs y PFTs.

Los resultados de estos estudios deben ser comunicados a la autoridad regulatoria correspondiente (1).

3.16. Estudios de Aseguramiento de Estabilidad (ongoing stability studies)

Después de que el registro Sanitario (autorización de comercialización) ha sido otorgado, la estabilidad del PFT se debe monitorear de acuerdo con un programa continuo y apropiado que permitirá la detección de cualquier evento de estabilidad (sea el caso de cambios en los niveles de impurezas o perfil de disolución) asociado con la formulación, en el sistema de envase y cierre en el que es comercializado. El propósito del programa de Aseguramiento de Estabilidad es monitorear al producto durante su vida útil y determinar que el producto se mantiene y se puede esperar que se mantenga dentro de especificaciones, bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Esto aplica principalmente a los PFTs en el sistema de envase y cierre en el que fueron registrados, pero también se deben hacer algunas consideraciones para incluirlos en el programa de aseguramiento de productos a granel. Por Ej., cuando el producto a granel es almacenado por un periodo largo antes de ser empacado y/o transportado de un sitio de manufactura a un sitio de envase, el impacto sobre la estabilidad del producto empacado se debe evaluar y estudiar. Por lo general esto formaría parte de los estudios de estabilidad en la etapa de desarrollo, pero donde esta necesidad no ha sido prevista, se podrían suministrar los datos requeridos, mediante la inclusión de esto último en el programa de Aseguramiento de Estabilidad. También se podrían aplicar consideraciones similares a los productos intermedios que son almacenados y utilizados por periodos prolongados.

El programa de Aseguramiento de Estabilidad se debe describir en un protocolo escrito y los resultados se formalizarán como un informe.

El protocolo para un programa de Aseguramiento de Estabilidad se debe extender hasta el final del periodo de vida útil y debe incluir, pero no estar limitado, a los siguientes parámetros:

- a. Número lote(s) por potencias y diferentes tamaños de lotes, si aplica. Si se emplean diferentes tamaños de lotes, se debe registrar el tamaño del lote.
- b. Métodos de ensayo importantes: físicos, químicos, microbiológicos y biológicos.
- c. Criterios de aceptación;
- d. Referencias para los métodos de ensayo;
- e. Descripción del sistema(s) de envase y cierre;
- f. Frecuencia de ensayo (muestreo).
- g. Descripción de las condiciones de almacenamiento (se deben utilizar condiciones estandarizadas para los ensayos de largo plazo como se describe en esta guía y consistentes con el etiquetado del producto);
- h. Otros parámetros aplicables, especificados para el PFT.

El protocolo para el programa de Aseguramiento de Estabilidad, puede ser diferente al de los estudios iniciales de estabilidad de largo plazo, como se



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

presentó y sometió en la documentación suministrada para la obtención del registro sanitario, con tal que este cambio esté justificado y documentado en el protocolo (por Ej., la frecuencia de ensayos, ó cuando se especifique que debe cumplir las recomendaciones revisadas).

El número de lotes y la frecuencia de los ensayos debe suministrar datos suficientes como para permitir evaluar la tendencia del análisis. A menos que se justifique otra cosa, por lo menos un lote por año de producto fabricado en cada potencia y tipo de envase primario, si es importante, se debe incluir en el programa de estabilidad (a menos que ningún lote se produzca durante el año). Para estas situaciones, se puede aplicar el principio de diseño de extremos o el matricial si está científicamente recomendado en el protocolo.

En ciertas situaciones se deben incluir lotes adicionales en el programa de Aseguramiento de Estabilidad. Por Ej., un estudio de Aseguramiento de Estabilidad se debe desarrollar después de todo cambio significativo ó desviación significativa al proceso de manufactura o al sistema de envase y cierre. También se debe considerar para inclusión, toda operación de reproceso parcial o total de un producto farmacéutico o de recuperación.

Se deben investigar los resultados que se salen de las especificaciones o tendencias atípicas significativas. Todo cambio significativo confirmado, resultados que se salen de especificación, o tendencias atípicas significativas, se debe informar inmediatamente y por escrito a la autoridad sanitaria competente. En deliberación con la autoridad sanitaria competente se debe evaluar el posible impacto sobre los lotes disponibles en el mercado.

Se debe escribir y mantener un resumen de todos los datos generados, incluyendo cualquier conclusión intermedia sobre el programa de Aseguramiento de Estabilidad. Este resumen debe estar sujeto a revisiones periódicas (1).

4. RECOMENDACIONES PARA EL DISEÑO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Para el diseño de estudios de estabilidad se deben tener en cuenta algunos aspectos de tipo general como se explica a continuación (2).

4.1. Aspectos generales



4.1.1 Fluctuaciones extremas de temperatura

Se debe considerar un estudio de los efectos de las fluctuaciones de temperatura como las que se presentan durante las condiciones de transporte y almacenamiento del producto, por ejemplo, el medicamento ya empacado se debe someter a ciclos de condiciones de temperatura, que simulen los cambios que se pueden encontrar una vez que el producto está en distribución (2).

4.1.2. Temperaturas de almacenamiento

Se deben especificar las temperaturas reales de almacenamiento (numéricamente) utilizadas durante los estudios de estabilidad. Estas deben ser apropiadas y permanentemente registradas (2).

4.1.3 Calidad Microbiológica

Los medicamentos que contienen agentes de conservación para controlar la contaminación microbiana, deberán tener un seguimiento del contenido de conservante(s), por lo menos al principio y al final del período de vida útil proyectado para el medicamento. Esta evaluación puede estar acompañada por el desarrollo de las pruebas de desafío microbiológico (ensayo de la USP sobre la eficacia antimicrobiana de los agentes de conservación, la que es aplicable a recipientes no abiertos) o por el desarrollo de los ensayos químicos para el conservante. Cuando ha sido determinada la especificación del nivel mínimo de conservante necesario para alcanzar un control microbiano efectivo, los ensayos químicos pueden ser adecuados siempre que sean realizados ensayos de desafío periódicos (15). Es particularmente importante considerar la capacidad microbicida del sistema conservante bajo las condiciones de uso de los envases de dosis múltiple (parenterales, jarabes, suspensiones, etc.) (16).

Las preparaciones no estériles que requieren control de la calidad microbiana y que no contienen agentes de conservación, deberán ser evaluadas a intervalos específicos a lo largo del período de vida útil proyectado, de acuerdo con la biocarga especificada para la liberación (ensayos de límite microbiológico de la USP). Además, se recomienda que las preparaciones tópicas también sean evaluadas para detectar la presencia de patógenos tópicos que se puedan identificar como potencialmente peligrosos (*Pseudomonas cepacia*, *Aspergillus niger*, y *Cándida albicans*). Son recomendables las pruebas que simulan la



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

utilización continuada de preparaciones tópicas empacadas en sus envases de comercialización (2).

4.1.4 Productos de descomposición o degradación.

Cuando se trate de IFAs bien conocidos cuya patente ha expirado, esta información se entregará de los datos de dominio público. Cuando se trate de moléculas nuevas con información no disponible (o de uso restringido), se debe efectuar la investigación correspondiente que soporte la información que va ser entregada a la autoridad sanitaria.

Cuando se detectan productos de descomposición potencialmente riesgosos (más tóxicos que la molécula original), se debe entregar la siguiente información sobre ellos, cuando se encuentre disponible:

- a. Identidad y estructura química.
- b. La referencia completa de toda información disponible acerca del efecto biológico de los productos de descomposición y su nivel de significancia, a concentraciones similares a las encontradas.
- c. Procedimiento para aislamiento y purificación.
- d. Mecanismo de reacción o formación de los productos de descomposición, incluyendo el orden de reacción. Propiedades físicas y químicas.
- e. Especificaciones e instrucciones del ensayo para detectar la presencia de los productos de descomposición al nivel o concentraciones esperadas. Además, se debe indicar cuál es la máxima concentración permitida del producto de descomposición que señale el punto de partida para establecer el límite de vida útil del producto.
- f. Indicación de la acción o de la inercia farmacológica.

Cuando los productos de descomposición no son más tóxicos que la molécula original, se recomienda entregar las especificaciones e instrucciones del



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

ensayo para detectar la presencia de los productos de descomposición al nivel o concentraciones esperadas. En su defecto, se debe informar el procedimiento a seguir para la detección de los productos de descomposición por el método de cromatografía en capa delgada (TLC), indicando su clave de identificación y su R_f correspondiente (2).

4.1.5. Consideraciones comúnmente aceptadas sobre el diseño, de acuerdo con los ensayos a efectuar según la forma farmacéutica en estudio.

De acuerdo con la forma farmacéutica en estudio, se recomienda la evaluación de algunas de las características de calidad más importantes, por reconocer que su alteración puede ser un signo importante de inestabilidad. Los ensayos que se recomiendan realizar sobre un PFT deben corresponder a aquellas características realmente indicadoras de estabilidad y por lo tanto deben estar apropiadamente justificadas. Por ejemplo el pH puede ser un ensayo indicador de estabilidad muy importante en algunos casos pero en otros carece de la mínima importancia y su evaluación tan solo conduce a incrementar los costos del estudio sin aportar ningún valor. Es importante recordar que cualquier otro ensayo diferente a los aquí indicados, puede ser desarrollado siempre y cuando que esté científicamente justificado (2).

4.1.5.1. Tabletas

Apariencia, friabilidad, dureza, color, olor, humedad, potencia y/o concentración y disolución. Para evitar el desarrollo de ensayos que poco ó nada aportan al conocimiento de la estabilidad del PFT, todo ensayo que se introduzca dentro del estudio de estabilidad debe estar apropiadamente justificado y demostrado el impacto que puede tener sobre la estabilidad del PFT (2).

4.1.5.2. Cápsulas

Potencia y/o concentración, humedad, color, apariencia, forma, fragilidad y disolución. Para las cápsulas blandas de gelatina, el contenido debería ser examinado para ver la formación de precipitado, turbidez y pH, cuando aplique (2).

4.1.5.3. Emulsiones

Apariencia (tal como separación de fases), color, olor, pH, viscosidad y potencia y/o concentración. Se recomienda un almacenamiento colocando los



envases en posición de pié e invertida o lateral, para evaluar el contacto con el sistema de cierre. Además, el empleo de ciclos de calentamiento y enfriamiento como por ejemplo, entre 4°C y 45°C (17,18).

4.1.5.4. Soluciones y suspensiones orales

Apariencia (formación de precipitado y turbidez), potencia y/o concentración, pH, color, olor, redispersabilidad y disolución (para las suspensiones) y claridad (para las soluciones). Se recomienda el almacenamiento de las preparaciones líquidas y las suspensiones en forma lateral o invertida, con el fin de determinar cuando el contacto del medicamento con el sistema de cierre, afecta la integridad del producto.

Después del almacenamiento, las muestras de suspensiones deben ser manipuladas de acuerdo a las recomendaciones dadas en la etiqueta, para evaluar la redispersabilidad del producto (2).

4.1.5.5. Polvos orales para reconstituir antes del uso

Apariencia, concentración, color, olor y humedad en el producto en polvo.

El medicamento reconstituido debe ser preparado como se indica en la etiqueta y las características a evaluar en el producto reconstituido pueden ser: Apariencia, pH, dispersabilidad y potencia y/o concentración, durante todo el tiempo que se recomienda que el producto puede ser utilizado.

Se recuerda que en estos productos para reconstituir se deben desarrollar dos estudios de estabilidad. El primero ampara el almacenamiento del producto hasta el momento de su reconstitución y uso. El segundo ampara el periodo de tiempo durante el que, el producto puede ser utilizado después de haber sido reconstituido de la manera indicada y mantenido en las condiciones recomendadas (2).

4.1.5.6. Dosificadores de aerosoles para inhalación

Para todos los tamaños de envase primario/cierre: Concentración, dosis liberada en cada aplicación, número de dosis medidas, color, claridad en las soluciones, distribución de tamaño de partícula en las suspensiones, pérdida del propelente, presión, corrosión de la válvula y patrón de rocío (19).

Como el contenido de los recipientes está bajo presión, el llenado de los



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

envases debe ser verificado por pérdida de peso durante todo el período de vida útil del producto. Para las suspensiones, la formación de agregados o solvatos puede producir la obstrucción de las válvulas o la liberación de una dosis farmacológicamente inactiva. La corrosión de la válvula de dosificación o el deterioro del empaque puede afectar adversamente la liberación de la cantidad correcta de IFA.

Si el medicamento es diseñado para ser utilizado en el sistema respiratorio, es importante confirmar que las especificaciones establecidas para la liberación inicial, se mantienen para asegurar la ausencia de microorganismos patógenos, como es el caso del *Staphylococcus aureus*, la *Pseudomonas aeruginosa*, la *Escherichia coli* y la *Salmonella species* y, el límite microbiológico total por recipiente (2).

4.1.5.7. Preparaciones tópicas y oftálmicas

En productos tópicos como ungüentos, cremas, lociones, soluciones y geles, deben examinarse las siguientes características por considerárselas apropiadas al caso: Apariencia, claridad, color, homogeneidad, olor, pH, resuspendibilidad (para lociones), consistencia, distribución de tamaño de partícula, concentración y pérdida de peso en los recipientes plásticos.

En los ungüentos, pastas y cremas con un contenido mayor de 3,5 gramos, se deben analizar muestras de la superficie, parte media y fondo del recipiente.

Los tubos colapsibles se deben muestrear cerca de la zona de doblado del cierre.

En los aerosoles no dosificadores: Apariencia, olor, concentración, presión, pérdida de peso, peso neto dispensado, velocidad de liberación y patrón de rocío.

En las preparaciones oftálmicas: Apariencia, olor, consistencia, pH, resuspendibilidad, tamaño de partícula, homogeneidad (para suspensiones, cremas y ungüentos), concentración y esterilidad (2).

4.1.5.8. Parenterales de pequeño volumen

Los parenterales de pequeño volumen incluyen un rango extremadamente



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

amplio de preparaciones y envases primarios/cierres, todo lo que, debe ser incluido en el estudio de estabilidad. La evaluación de estos medicamentos debe incluir por lo menos las siguientes características: Concentración y/o potencia, apariencia, color, material particulado, pH, esterilidad y pirogenicidad (a intervalos razonables), por lo menos al inicio y al final del estudio.

Los estudios de estabilidad de productos en polvo, deben demostrar que el contenido de humedad residual permanece dentro de los límites aceptables y que el producto es estable, durante todo el período de almacenamiento recomendado.

También se debe determinar la estabilidad del producto reconstituido y las muestras seleccionadas para la evaluación deben ser reconstituidas de acuerdo con las recomendaciones de la etiqueta. Los parámetros específicos que deben ser examinados a intervalos apropiados hasta completar el período de máximo tiempo de empleo indicado para el producto reconstituido y almacenado bajo las condiciones recomendadas en la etiqueta, deben incluir: Apariencia, olor, color, pH, concentración y/o potencia, dispersabilidad y material particulado.

Para todos los productos estériles se debe evaluar la conservación de la esterilidad por diferentes métodos que incluyen: la integridad del cierre del envase por medio de ensayos de desafío apropiados, evaluación de los agentes de conservación (si están presentes) y/o evaluación de la esterilidad.

Para los productos con esterilización terminal, se debe suministrar la especificación del valor máximo de los parámetros del proceso. Los estudios de estabilidad deben evaluar y sustentar lo adecuado de la máxima especificación de liberación para la letabilidad del proceso (Fo, Mrads, etc).

Los productos parenterales, con excepción de las ampollitas, deben ser almacenados en forma invertida o sobre un costado, con el fin de determinar por comparación, cuando el contacto del medicamento o del solvente con el sistema de cierre afecta la integridad del producto o resulta en una extracción de los compuestos químicos por el material del sistema de cierre (2).

4.1.5.9. Parenterales de gran volumen



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Los ensayos de estabilidad para parenterales en gran volumen son similares a aquellos indicados para los parenterales en pequeño volumen.

Una evaluación mínima debe incluir los siguientes aspectos: concentración, apariencia, color, claridad, material particulado (esta prueba puede hacerse de acuerdo con lo indicado por la USP u otro método equivalente), pH, volumen y detección de materiales extractables cuando se utilizan envases plásticos, esterilidad y pirogenicidad estas dos últimas a intervalos razonables.

Se debe asegurar la conservación de la esterilidad para todos los productos estériles, lo que puede ser verificado por diferentes medios, incluyendo la evaluación de la integridad del sistema cierre/envase por métodos de desafío apropiados, mediante la cuantificación de los agentes de conservación si están presentes, o por ensayos de esterilidad.

Estos productos deben ser almacenados colocando algunos recipientes en forma invertida y lateral, con el fin de determinar cuando el solvente o el producto en contacto con el sistema envase/cierre afecta la integridad del producto, o conduce a la extracción de compuestos químicos a partir del material del sistema envase/cierre (2).

4.1.5.10. Supositorios y óvulos

Se debe evaluar la potencia y/o concentración, intervalo de temperatura de ablandamiento, apariencia y disolución (cuando corresponda). El efecto del envejecimiento también puede ser observado a partir del endurecimiento del producto y la transformación polimórfica de los componentes, tanto activos como auxiliares. Por esta razón, el control y el ensayo de estabilidad deben incluir la evaluación de la disolución a 37°C (2).

4.1.5.11. Mezclas de Medicamentos

Todo medicamento que se destina a ser utilizado como un aditivo de otro medicamento, tal como ocurre en las mezclas para administración parenteral y enteral, existe la posibilidad del desarrollo de incompatibilidades. En tal situación, aquel medicamento en cuya etiqueta se indica que es para ser administrado previa adición sobre otro medicamento (parenterales, aerosoles) se debe evaluar la estabilidad y la compatibilidad en la mezcla con los otros medicamentos.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Se sugiere un protocolo de estudio de estabilidad que establezca pruebas a realizar a los siguientes intervalos: 0 h, 6-8 h y 24 h o cualquier otro esquema, apropiado al tiempo de utilización del producto. Las pruebas a realizar deben comprender los siguientes aspectos:

- a. Evaluación completa del medicamento portador y del medicamento adicionado.
- b. Valoración de los diferentes principios activos en la mezcla.
- c. pH (en especial para los parenterales en gran volumen no bufferizados), color, claridad.
- d. Material particulado.
- e. Interacción con el envase (2).

4.1.5.12. Dispositivos intrauterinos y vaginales considerados como medicamentos.

Los estudios de estabilidad para dispositivos intrauterinos deben incluir los siguientes ensayos: Capacidad de flexión de los brazos horizontales y otras partes de la trama si no es un dispositivo en forma de \perp , lo que sirve para evaluar la "memoria de la trama", fuerza de tensión de la cuerda de extracción e integridad del empaque como es la fuerza de sellado de la bolsa y la esterilidad del dispositivo.

Si el dispositivo contiene un reservorio del principio activo, a partir del que, el fármaco se difunde a través de una membrana de control de liberación, se debe evaluar el contenido total del IFA, detectar la presencia de productos de descomposición y medir la velocidad de liberación del IFA "in vitro", además de los ensayos ya indicados en el párrafo anterior.

En los dispositivos vaginales tales como los fabricados en plástico flexible de silicona inerte del tipo polímero polidimetilsiloxano, en forma de rosca u otra matriz polimérica que contiene un principio activo uniformemente disperso dentro de la matriz, se debe verificar la velocidad de liberación del IFA "in vitro" y la presencia de compuestos extraños extractables para establecer la estabilidad y compatibilidad del IFA con la matriz (2).

4.1.6. Consideraciones de tipo estadístico



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Un protocolo de estudio de estabilidad debe describir no solamente, cómo se ha diseñado y llevado a cabo el estudio de estabilidad, sino también los métodos estadísticos a ser utilizados en el análisis de los datos. Una propuesta aceptable se presenta dentro del numeral 4.2.7. Si el responsable desea utilizar un procedimiento estadístico alternativo, debe describirlo en forma completa en el protocolo del estudio de estabilidad, justificando científicamente su aplicación.

En este documento se han descrito los aspectos de diseño específicos de los estudios de estabilidad que son pertinentes al análisis estadístico planteado (2).

4.2. Diseños de estudios de estabilidad de largo plazo

Estos estudios también se reconocen como de envejecimiento natural o bajo condiciones ambientales normales.

El objetivo del diseño de un estudio de estabilidad es el de intentar establecer, con base en el ensayo de un número limitado de lotes de un producto, una vida útil para el empleo del mismo, aplicable a todos los futuros lotes del producto manufacturado bajo las mismas circunstancias. Esta aproximación supone que las inferencias hechas a partir de un pequeño grupo de lotes y muestras evaluadas, se extienda a todos los futuros lotes. Bajo esta circunstancia y en atención a los conceptos estadísticos, los lotes evaluados deben por consiguiente, ser representativos en todos los aspectos (composición cualitativa y cuantitativa, sistema de envase y cierre, proceso de manufactura, grado de envejecimiento de las materias primas de partida, etc) de la población de todos los lotes de producción de ese producto y estar conformes con todas las especificaciones de calidad (2).

4.2.1. Consideraciones para el Diseño experimental

Se debe tener en cuenta, la variabilidad individual entre las unidades de dosificación, la variabilidad de los recipientes dentro de un lote y la variabilidad de los lotes entre si, con el fin de asegurar que los datos resultantes para cada lote, sean realmente representativos del lote como un todo y sirvan para cuantificar la variabilidad de lote a lote. El grado de variabilidad afecta la confianza que se pueda tener en la probabilidad de que un futuro lote permanezca dentro de las especificaciones hasta su fecha de expiración (13).

Como estos estudios son también llamados en condiciones normales o



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

naturales de almacenamiento, deben llevarse a cabo dentro de un intervalo de condiciones de ensayo controladas, que simulen la situación o situaciones de almacenamiento indicadas para el producto durante su vida útil. Por lo general, estos estudios incluyen ensayos que permiten evaluar el comportamiento de las propiedades del producto a temperaturas entre 25 a 35 °C. Sin embargo, se ha establecido $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ como la temperatura cinética media de estudio para estos casos. La humedad relativa de almacenamiento puede estar entre $75\%\pm 5$ (correspondientes a la zona IV B para Colombia) y para aquellos productos que no tienen o declaran restricciones expresas para su almacenamiento, la humedad relativa media debe ser mayor del 80%.

Para cada ensayo se debe definir la temperatura media, el intervalo de variación de la temperatura, la humedad relativa media y el intervalo de variación de la humedad relativa. (2)

4.2.2. Consideraciones para el muestreo del lote

Los lotes empleados para los estudios de estabilidad deben ser seleccionados por un muestreo al azar a partir de la población de lotes producidos. En la práctica, los lotes evaluados para establecer el período de vida útil son por lo general los primeros lotes producidos, pero algunas veces éstos pueden ser lotes de investigación o de escala piloto industrial; en este caso, éstos deben tener las mismas características de los lotes de producción industrial, incluyendo la composición cualicuantitativa del producto. Es importante recordar que cualquier cambio significativo que se efectúe en el futuro en el proceso de manufactura, conduce a la obsolescencia de las conclusiones del estudio de estabilidad inicial. (2)

4.2.3. Consideraciones sobre el número de lotes a utilizar

Por lo menos tres (3) lotes y preferiblemente más, deben ser evaluados para permitir la estimación de la variabilidad de lote a lote y para probar la hipótesis de que es justificable una única vida útil para todos los lotes que se fabriquen en el futuro.

El estudio en un solo lote, no permite evaluar la variabilidad de lote a lote y el ensayo de dos lotes suministra un estimado poco confiable. Aunque es verdad que más de un dato (lotes) conduce a una estimación más precisa, las consideraciones prácticas no recomiendan un número ilimitado de datos. La



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

especificación de que por lo menos deben ser ensayados tres (3) lotes, está basada en el requerimiento mínimo que representa un compromiso entre las consideraciones estadísticas y las prácticas.

De acuerdo con lo aceptado por los miembros integrantes de la OMS, se recomienda un mínimo de dos lotes para el caso de los IFAs que llevan mucho tiempo en el mercado de los que se dispone de abundante información publicada sobre su estabilidad y que se reconocen por su relativa buena estabilidad. De lo contrario, se deben utilizar por lo menos tres lotes, dos de los cuales deben tener un tamaño mínimo correspondiente a lo denominado piloto industrial y el tercero se acepta de tamaño menor, a menos que se pueda científicamente justificar algo diferente. (2)

4.2.4 Consideraciones a aplicar para el muestreo de acuerdo con el envase primario y el cierre del producto.

Durante el desarrollo de un estudio de estabilidad se deben tomar muestreos a diferentes tiempos, de acuerdo con el diseño estadístico experimental seleccionado (cada diseño especifica el número de muestreos a realizar). A su vez, cada muestreo estará conformado por un número de muestras independientes apropiado, en donde se considera que tres es el valor mínimo aceptable (ver lo recomendado en el diseño estadístico experimental). El tipo de muestra a utilizar dependerá de la clase de forma farmacéutica y en especial de su homogeneidad, es así como se recomienda el empleo de muestras simples, cuando el producto en su envase, está conformado por una solución en su forma definitiva (las soluciones son sistemas homogéneos). Cuando la forma farmacéutica involucra sistemas heterodispersos, como es el caso de las formas sólidas (tabletas, cápsulas, sachets, etc.), las suspensiones y las emulsiones, se recomienda el empleo de muestras compuestas. Con relación a las dos últimas se aclara que independientemente de si su aspecto final es sólido, semisólido o fluido, se debe utilizar la muestra compuesta. Además, se debe recordar que en estos casos, se involucran dos factores de variabilidad a saber: El primero relacionado con el peso o el volumen de la forma de dosificación (variación de peso) y el segundo relacionado con la forma como se dispersa el IFA dentro de la forma farmacéutica (variación de contenido). En este caso, la muestra debe ser de tipo compuesto, para controlar las dos fuentes de variabilidad y hacer una mejor estimación del comportamiento del producto. El número de unidades que conforma la muestra compuesta debe ser entre 5 a 10, dependiendo de las dos fuentes de



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

variabilidad, entre mayor variabilidad mayor número de unidades conformarán la muestra.

La selección de los envases (frascos, ampollitas, viales, blister, tiras, etc.) a partir de los lotes escogidos para el estudio, se debe llevar a cabo de tal manera que se asegure que las muestras sean representativas del lote en estudio. Esto se logra mediante la toma al azar de una muestra representativa de los envases que conforman el lote, utilizando un plan en donde se comienza en un punto al azar y a partir de éste se toma el enésimo recipiente de cada fila (n muestras son tomadas de la totalidad del lote). También se puede emplear cualquier otro plan de muestreo que garantice una selección no sesgada de las muestras.

Las muestras a ser evaluadas en un tiempo de muestreo determinado, deben ser tomadas de envases no abiertos con anterioridad. Por esta razón, deben muestrearse tantos envases, como sea suficiente según los tiempos de muestreo establecidos en el estudio de estabilidad y el tipo de muestra a utilizar (simple o compuesta). En cualquier caso, se recomienda el muestreo de por lo menos tres envases para cada tiempo de muestreo.

Se debe tener como regla, que las unidades de dosificación tomadas a partir de un envase dado, deben ser muestreadas al azar, de manera que cada unidad de dosificación tenga la misma probabilidad de ser incluida en la muestra. Si se cree que las unidades entran al envase al azar, entonces se acepta el muestreo de las unidades de la parte superior, una vez se abra el envase. Con los envases de dosis múltiples (tipo hospitalario), en razón a que las unidades más cercanas a la tapa del recipiente pueden tener diferentes condiciones de estabilidad, que las unidades de dosificación ubicadas en otras partes del recipiente, es aconsejable muestrear las unidades de dosificación de todas las partes del envase. Para las unidades de dosificación muestreadas de esta manera, se debe indicar la localización de la unidad dentro del envase a partir del cual fueron tomadas y esta información se debe incluir con los resultados. Es importante recordar que el procedimiento de muestreo forma parte integral de los protocolos de los estudios de estabilidad.

Esta clase de muestra (muestra compuesta), puede ser empleada en lugar de unidades individuales, con el fin de controlar la variabilidad de los resultados. Si



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

más de un recipiente se muestrea en un tiempo de muestreo dado, se puede combinar dentro de la muestra compuesta un número igual de unidades de cada recipiente. Se recomienda que el mismo tamaño de muestra compuesta sea utilizado a través de todo el estudio de estabilidad. Si se desea tener un muestreo mayor en un tiempo de muestreo determinado, se deben evaluar repeticiones de muestras compuestas y no efectuar un solo ensayo de una muestra compuesta mayor o menor de la establecida.

Si se utiliza la técnica de muestras compuestas, su conformación se debe describir en el reporte del estudio de estabilidad. (2)

4.2.5. Consideraciones sobre el número de muestras a utilizar

Se debe recordar que en un estudio de estabilidad el muestreo y el número de muestras debe ser representativo de cada lote y del total de lotes en estudio, así como de los lotes futuros a comercializar, por las implicaciones que los resultados van a tener. Se debe mantener independencia en el muestreo de cada tipo de envase y en cualquier otra diferencia existente entre los lotes, puesto que las conclusiones son individuales para un producto en cuestión.

El número de muestras a tomar para cada uno de los ensayos a realizar, con excepción de la cuantificación del principio activo (para lo que ya se establecieron las recomendaciones), debe estar de acuerdo con lo indicado en las Farmacopeas oficiales y/o en la técnica del laboratorio fabricante.

Se recomienda el siguiente número de muestras para la cuantificación del IFA(s) en cada tiempo de muestreo, como el mínimo estadísticamente aceptable por lote de producto utilizado:

- a. Para sólidos dosificados en envase y/o empaque individualizado: Como tabletas, cápsulas, grageas, etc. en blíster, sobres o tiras; se tomarán mediante un plan de muestreo al azar predefinido, 3 muestras compuestas de cada lote, en cada tiempo de muestreo, las que se deben valorar independientemente.
- b. Polvos dosificados en sobres o en sachets: Tomar el número de sobres correspondiente para tres muestras compuestas mediante un plan de muestreo al azar predefinido y valorar en cada muestra compuesta la cantidad correspondiente al contenido de un sobre por duplicado.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

c. Para sólidos dosificados en envase y/o empaque individualizado por dos unidades: Como tabletas, cápsulas, grageas, etc. dentro de un mismo sobre o envase primario. Tomar mediante un plan de muestreo al azar predefinido 3 muestras compuestas y proceder en consecuencia.

d. Para sólidos dosificados en envase primario de multidosis: Como tabletas, cápsulas, grageas, etc., en frascos o envases primarios que contienen entre 10 y 30 unidades. Tomar mediante un plan de muestreo al azar predefinido 3 frascos de cada lote y extraer una muestra de 5 unidades, las cuales conforman una muestra compuesta. Las 5 unidades se pulverizan conjuntamente y mezclan para lograr una homogeneidad aceptable. De esta mezcla se toma para su valoración individual y por duplicado, una cantidad equivalente al peso de la unidad de dosificación original.

Cuando existan más de 30 unidades por frasco o envase primario, se retiran mediante un plan de muestreo al azar predefinido dos muestras compuestas de cada frasco, una de la parte inferior y otra de la parte superior del envase primario, para un total de 3 frascos muestreados. De esta manera por cada frasco se obtienen dos muestras compuestas, para un total de 6 muestras, las cuales deben ser valoradas en forma individual.

e. Polvos o granulados al granel (multidosis): En presentación por tarros o frascos, se toman mediante un plan de muestreo al azar predefinido 3 tarros o frascos, de los cuales se extraen 3 muestras de la parte superior y 3 de la parte inferior del recipiente. El tamaño de la muestra debe estar entre 5 a 10 gramos, dependiendo de la concentración de los principios activos. Las muestras se valoran individualmente.

f. Sólidos para reconstituir antes del uso: En empaque unidosis, manejar el caso como se indica en (b). En empaque de multidosis, tomar mediante un plan de muestreo al azar predefinido, 3 frascos de cada lote y dentro de cada uno extraer una muestra de la parte superior del contenido. Las muestras se valoran en forma independiente.

g. Productos líquidos en envase dosificado: Para ampollitas, tomar mediante un plan de muestreo al azar predefinido 3 ampollitas por cada lote y valorar



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

independientemente. Para frascos viales, tomar mediante un plan de muestreo al azar predefinido, 6 frascos viales por cada lote, tres colocados en posición normal (de pie) y otros tres en posición invertida o lateral, para que el producto quede en contacto con el sistema de cierre. De cada frasco se toma una muestra, que debe ser valorada en forma independiente.

h. Productos líquidos en envase multidosis: Como jarabes, elixires, soluciones, suspensiones, emulsiones, etc., seguir lo indicado para frascos viales (g). (2)

4.2.6 Consideraciones sobre el tiempo de muestreo

Los tiempos de muestreo deben ser escogidos de tal manera, que cualquier degradación pueda ser adecuadamente caracterizada o sea, con la frecuencia suficiente para determinar con una razonable seguridad la naturaleza de la curva de descomposición.

Con frecuencia, la relación puede ser adecuadamente representada por una función lineal, cuadrática o cúbica sobre una escala aritmética o logarítmica.

Los estudios de estabilidad pueden llevar por lo general, un muestreo a intervalos de 3 meses durante el primer año, de 6 meses durante el segundo año y anualmente de allí en adelante. Sin embargo, cuando se manejan IFAs relativamente estables, se puede emplear un muestreo más reducido, como sería cada 6 meses en el primer año y de ahí en adelante cada 12 meses, hasta completar la vida útil deseada, sin sobrepasar los 5 años.

Para medicamentos que se espera se degraden rápidamente (soluciones y suspensiones reconstituidas, algunos productos biológicos y los radiofármacos, una vez activados), es necesario un muestreo más frecuente.

La curva de degradación se estima en forma más precisa, en términos de la amplitud de los intervalos de confianza alrededor de la media de la concentración, en los tiempos de muestreo incluidos en el estudio (como se puede apreciar en la figura 1). Por consiguiente, es ventajoso aumentar el número de replicaciones en los últimos tiempos de muestreo, particularmente en el último, porque esto incrementa el promedio de tiempo de muestreo hacia el período de vida útil deseado. (2)



4.2.7. Análisis de los datos e interpretación de los estudios de estabilidad de largo plazo

Los métodos aquí descritos son utilizados para establecer, con un alto grado de confianza, un período de vida útil durante el cual el promedio de las características (por ejemplo la potencia y/o concentración) del lote de producto permanece dentro de las especificaciones. Este período de vida útil debe ser aplicable a todos los futuros lotes producidos por medio del mismo proceso de manufactura establecido para el PFT. No es suficiente el que un período de vida útil propuesto asegure que el proceso promedio está dentro de las especificaciones. Es indispensable considerar las variaciones de los lotes en forma individual, de manera que al final del tiempo de vida útil una gran mayoría de ellos (por lo menos el 95%) se encuentre dentro de especificaciones.

Si un solicitante escoge un período de vida útil para asegurar que las características de una gran proporción de las unidades de dosificación individuales están dentro de las especificaciones, necesita métodos estadísticos diferentes a los aquí propuestos (20). También, sería necesario evaluar las unidades en forma individual más que en forma compuesta. Sin embargo, como se dijo anteriormente, el método que se propone a continuación constituye una aproximación aceptable. (2)

4.2.7.1 Determinación del tiempo de vida útil permitido con base en los datos de un lote individual

Los estudios de estabilidad para establecer vida útil, fundamentados en los datos de un solo lote se clasifican como “estudios de estabilidad concomitantes” y son aplicables a aquellos casos en que por razones diversas, no se pueden elaborar varios lotes de tamaño piloto. Entre estas razones se encuentran, el desarrollo y registro de medicamentos especiales como los medicamentos huérfanos entre otros. Esta metodología también aplica a los medicamentos denominados vitales no disponibles.

El tiempo durante el que se puede esperar que un lote permanezca dentro de las especificaciones depende no solamente de la velocidad de descomposición, sino también del valor medio inicial del lote. Por lo tanto, cualquier información sobre el valor inicial del lote, tal como los resultados de los ensayos para la



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

aprobación del lote, es fundamental para la determinación del período de vida útil permitido y deben ser incluidos en el reporte del estudio de estabilidad.

El porcentaje existente de la cantidad etiquetada, es una variable de mayor interés que el porcentaje del valor medio inicial.

Cuando se establece el tiempo de vida útil para un lote individual, el respaldo se obtiene a partir del patrón de descomposición observado para la característica cuantitativa del producto bajo estudio (por ejemplo la potencia y/o concentración) y de la precisión con la que es estimada.

Una aproximación aceptable para la determinación de la vida útil en referencia a las características del producto que se esperan disminuyan con el tiempo, es determinar el tiempo al que el límite inferior del 95% de confianza de una distribución de una cola trazado para la curva de descomposición promedio, intersecta el límite de la menor especificación aceptable, el que para la mayoría de los productos es el 90% de la concentración etiquetada.

Carstensen y Nelson (21,22) proponen una aproximación igualmente aceptable para estimar la vida útil y el límite inferior del 95% de confianza para el promedio, que se describe a continuación y se ilustra en la figura 1, curva (a). Es de anotar que ellos establecieron que el tiempo de vida útil se determina sobre la base de una curva diferente, la llamada "límite de predicción", (figura 1, curva (b)). En el ejemplo que se muestra en la figura 1, donde el límite de especificación inferior se supone es del 90% de la concentración etiquetada, se puede garantizar un tiempo de vida útil de 4 años (en atención a la intersección que presenta la paralela trazada con 90 % de concentración y la curva (a)). Sin embargo, si se utiliza la curva del límite de predicción indicado por Cartesen y Nelson, el intercepto de esta paralela sobre la curva (b) nos daría un tiempo de vida útil inferior a cuatro años.

Para las características de un producto que se espera aumenten con el tiempo (por ejemplo, puede haber un límite superior para la cantidad de ciertos compuestos de degradación), se debe utilizar el límite de confianza superior del 95% de una cola, para el promedio. Por ejemplo sea el caso del disulfuro de captopril, que no debe sobrepasar el 3,0 % en las tabletas de captopril.



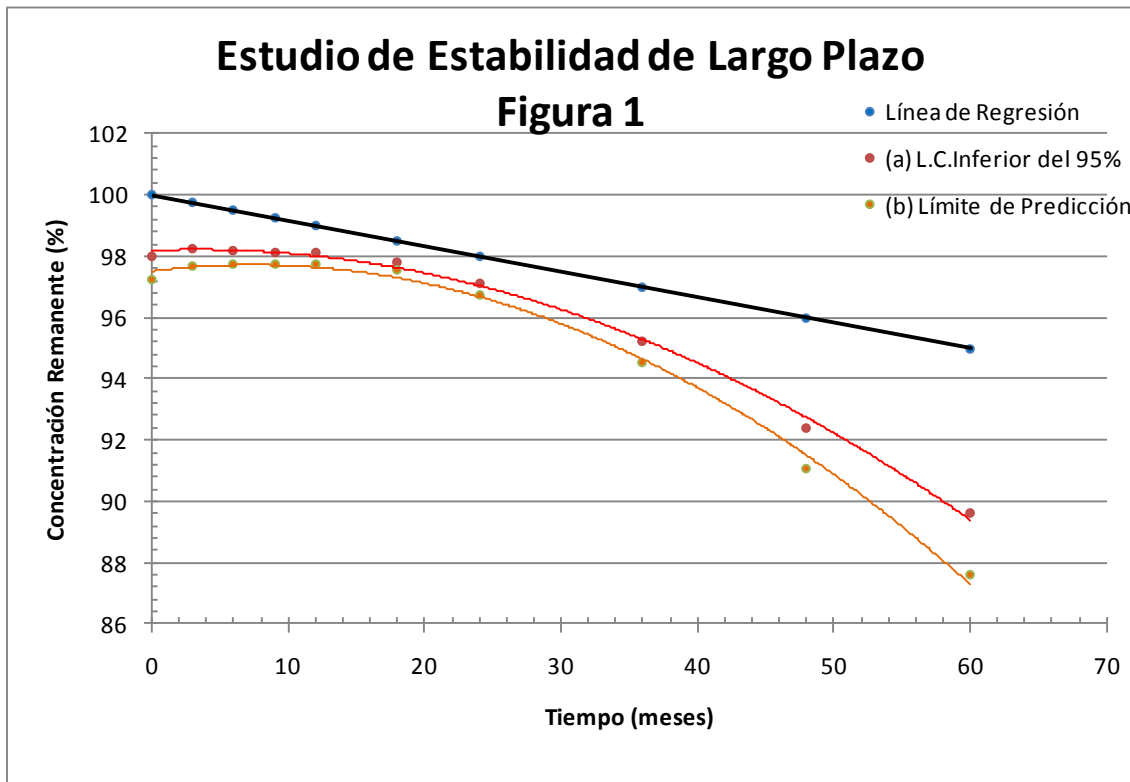
Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

En casos especiales en donde las características de un producto presentan especificaciones tanto de límite superior como inferior, es apropiado utilizar límites de confianza del 95% pero de dos colas. Como un ejemplo, supóngase de una parte que la característica de interés del fármaco en solución es la concentración del ingrediente activo inalterado y por lo tanto, la degradación química del ingrediente activo disminuiría la concentración. De otra parte, la evaporación del solvente (posiblemente resultante de las características del cierre) aumentará la concentración. Puesto que ambas posibilidades deben ser consideradas, es apropiado utilizar límites de confianza de dos colas.

Si ambos mecanismos están actuando, la concentración podría disminuir inicialmente y luego aumentar. En este caso, el patrón de descomposición no sería lineal y sería necesario métodos estadísticos más complicados.

Si se emplea la aproximación que aquí se describe, podemos tener un 95% de confianza de que la característica media del producto (por ejemplo la potencia y/o concentración) de las unidades de dosificación dentro del lote, está dentro de las especificaciones hasta el final del período de vida útil.

No es aceptable determinar el período de vida útil permitido, utilizando el punto de intersección sobre la línea obtenida por el método de los mínimos cuadrados (línea de regresión) y el límite de la especificación en estudio (por ejemplo, el 90 % remanente de la concentración inicial). Este procedimiento puede tanto sobreestimar como subestimar el período de vida útil (el caso es que solo se puede tener el 50% de confianza de que el promedio del lote esta dentro de las especificaciones cuando llegue a su fecha de expiración, si se emplea la línea de regresión obtenida por mínimos cuadrados).



Los supuestos estadísticos que fundamentan los procedimientos anteriormente descritos (por ejemplo, el supuesto que la variabilidad de las unidades individuales del promedio del lote permanece constante dentro de los diferentes tiempos de muestreo), son bien conocidos y han sido discutidos en numerosos textos estadísticos. Los procedimientos ya indicados permanecen válidos aún cuando exista una desviación moderada a éstos supuestos. Si se dispone de evidencia de una desviación importante de los supuestos en los datos, se puede necesitar una aproximación alternativa para acoplar el objetivo de la determinación de un período de vida útil permitido, con un alto grado de confianza de que el período no sobreestimaré el verdadero tiempo durante el que el producto permanece dentro de las especificaciones.

Puede haber casos donde el dato muestra una degradación y una variabilidad tan pequeñas, que se puede concluir de la observación directa de los datos, que el período de vida útil solicitado será confirmado. Bajo estas circunstancias, no sería necesario recurrir a los cálculos formales que se indicaron en el análisis anterior. Sin embargo, este caso sería más la excepción que la regla y la decisión definitiva sobre la necesidad de los cálculos, debe ser



tomada por los revisores del estudio.

En consecuencia, sino se incluyen los resultados del análisis estadístico descrito anteriormente, se podría presentar una demora en la revisión de los resultados del estudio de estabilidad, si los revisores consideran que los cálculos son necesarios. Por lo tanto, se recomienda que los análisis indicados se desarrollen en forma rutinaria. (2)

4.2.7.2 Determinación del período de vida útil con base de la información obtenida de varios los lotes

Si la variabilidad entre lote y lote es pequeña (la relación entre la potencia y/o concentración y tiempo, es esencialmente la misma de lote a lote), sería ventajoso combinar los datos dentro de un estimado global. La combinación de los datos de los diferentes lotes, se justifica mediante la aplicación del ensayo de similaridad de los lotes. La similaridad de las curvas de descomposición para cada lote en ensayo, se debe evaluar aplicando las pruebas estadísticas correspondientes para verificar:

- a. La igualdad de los modelos.
- b. La igualdad de las pendientes.
- c. La igualdad del valor del intercepto a tiempo cero.

El nivel de significancia de las pruebas efectuadas se debe escoger de modo tal, que la decisión de combinar se tome solamente si hay una fuerte evidencia en favor de la combinación. Por lo general, se emplea un nivel de confianza del 95 %, sin embargo, existen recomendaciones específicas en donde este nivel de confianza puede ser reducido con miras a disminuir el área de aceptación de la hipótesis nula y aumentar el área de rechazo, con el fin de hacer más exigente la prueba, caso en el que la determinación de aceptación de la hipótesis nula es mucho más confiable.

Bancroft y colaboradores (26), han recomendado un nivel de significancia del 0,25 para ensayos estadísticos preliminares similares a este. Si la prueba para igualdad de pendientes y para igualdad de intercepto no conduce a un rechazo de la hipótesis a un nivel de significancia de 0,25, los datos de los lotes pueden ser combinados. Si estas pruebas resultan en valores de [p] menores del 0,25, la decisión debe ser consultada con los revisores autorizados para el estudio, con el fin de decidir si se puede efectuar la combinación de los datos.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Si los ensayos estadísticos preliminares rechazan la hipótesis de similaridad de modelos de los lotes como consecuencia de una diferencia en el valor del intercepto inicial, aún es posible establecer que las líneas son paralelas (las pendientes son iguales) y en este caso, los datos se pueden combinar para los fines de estimar una pendiente común. La anterior decisión se fundamenta en el hecho de que cualquier diferencia en intercepto se puede corregir, teniendo en cuenta la incorporación de un porcentaje de exceso del IFA, dentro de lo permitido.

El período de vida útil individual probable, permitida para cada lote en el estudio de estabilidad, se puede determinar considerando los valores iniciales del estudio, utilizando el procedimiento estadístico apropiado. Si los datos de varios lotes pueden ser combinados, es más ventajoso incluir tantos lotes como sea posible, porque los límites de confianza alrededor de la curva promedio de descomposición estimada, serán mucho más estrechos en la medida que el número de lotes se incremente y con frecuencia, esto resulta en la estimación de un período de vida útil probable más largo.

Si el ensayo estadístico efectuado nos indica que no es apropiado combinar los datos provenientes de varios lotes, el período de vida útil probable global puede depender del menor tiempo de vida útil que se haya podido establecer para alguno o algunos de los lotes en estudio (peor caso).

Más adelante en el anexo 1, se presenta el procedimiento estadístico recomendado para este caso. (2)

4.2.7.3 Precauciones a considerar cuando se busca efectuar una extrapolación más allá del tiempo de observación soportado por los datos.

Los métodos estadísticos para determinar un período de vida útil probable más allá del rango cubierto por los tiempos de almacenamiento realmente observados, son los mismos que para determinar un período de vida útil dentro del rango de observación. Sin embargo, la confiabilidad de la extrapolación más allá del tiempo de observación, depende de lo acertado que sea el patrón de descomposición supuesto a priori.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Cuando se estima una línea de degradación supuesta o curva sobre el rango de datos observados, los datos por si mismos suministran una verificación de lo correcta que es la relación y se puede disponer de métodos estadísticos para evaluar la bondad de ajuste de los datos a la línea o curva de descomposición supuesta. No se dispone de un método de verificación interno, que cubra más allá del rango indicado por los datos.

A manera de ejemplo, supóngase que se ha inferido que la relación entre el logaritmo de la potencia y/o concentración y el tiempo es una línea recta, pero en realidad la verdadera relación es una curva. Puede ser que dentro del rango de los datos observados, la verdadera curva está tan cerca de la línea recta de modo que no se comete un error significativo al aproximar la relación de descomposición a la línea recta. Sin embargo, entre los últimos datos observados y el período de vida útil estimado, la verdadera curva puede desviarse lo suficiente de la línea recta, como para tener un efecto significativo importante sobre el período de vida útil estimado.

Para que sea válida una extrapolación más allá del rango de observación, la relación de descomposición supuesta se debe aplicar a través del período de vida útil estimado. Por lo tanto, un período de vida útil garantizado sobre la base de extrapolación, se debe verificar siempre tan pronto como sea posible, por datos de estabilidad real que vayan hasta el tiempo de vida útil garantizado. Un procedimiento aceptable dentro de esta consideración es establecer la ecuación a la que se ajustan los datos de la hipérbola de confianza según sea el caso y utilizarla para predecir el trazado de la hipérbola más allá de lo que se permite con los datos experimentales obtenidos. (2)

4.3. Estudios de estabilidad bajo otras condiciones

Este tipo de estudios se desarrollan buscando el logro de alguno o algunos de los siguientes objetivos:

4.3.1 Tipos de estudios según el objetivo propuesto

4.3.1.1 Estudios de Estabilidad Acelerados

Se utilizan para dar soporte a la vida útil tentativa solicitada para el producto (sus conclusiones deben ser comprobadas con el estudio de estabilidad de envejecimiento natural). Cuando se busca este fin, se realizan bajo condiciones



de estrés, que permiten acelerar los cambios que sufre el producto durante su período de almacenamiento y utilización. También suelen denominarse estudios de envejecimiento acelerado. (2)

4.3.1.2 Estudios de Estabilidad de Preformulación y Desarrollo

Se emplean para obtener información útil durante las primeras etapas de desarrollo del producto, que conduce a la selección más adecuada de la forma de presentación o SENF, de los auxiliares de formulación, de las condiciones del procedimiento de manufactura y de las características y materiales del envase primario. (2)

4.3.1.3 Para el establecimiento de las condiciones de almacenamiento y transporte

Se efectúan estos estudios de estabilidad para demostrar el efecto de las condiciones adversas de transporte y almacenamiento sobre el envase primario, cierre, empaque y las características del producto, con el fin de establecer las condiciones apropiadas de transporte y almacenamiento que se deben indicar en la etiqueta. (2)

4.3.1.4. Para soportar la solicitud de la extensión de la vida útil de un producto. (2)

Se utilizan para incrementar la vida útil inicialmente propuesta en la información suministrada para lograr el registro sanitario.

4.3.1.5. Para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura

Todo fabricante de productos farmacéuticos debe establecer un programa rutinario de estudios de estabilidad, en condiciones de envejecimiento natural, como una manera de establecer la verificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de manufactura de los lotes que están en el mercado.

Para ello se someten al estudio y evaluación, muestras de algunos de los lotes manufacturados de acuerdo con el siguiente esquema.

Tabla 9. Muestreo para verificación de BPM por estudios de estabilidad.

Número de lotes manufacturado por año	Número de lotes que se propone analizar por año
---------------------------------------	---



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

1 a 50	1
51 a 100	2
101 a 150	3
151 o más	4

Cuando por el volumen de producción se seleccionan más de dos lotes por año, se debe distribuir el muestreo apropiadamente a lo largo del año, para cubrir cualquier eventualidad que pueda haber sucedido dentro de la producción. (2)

4.3.1.6 Para sustentar o justificar el efecto que pueden tener sobre la calidad y estabilidad de un producto situaciones como

- a. Alteraciones en la composición del producto.
- b. Cambios en el proveedor del principio activo y de los auxiliares de formulación.
- c. Cambios en los materiales de envase, cierre y empaque, o sus proveedores.
- d. Modificaciones en el proceso de manufactura, incluidos los cambios de equipos y condiciones de una área de trabajo.
- e. Los reprocesamientos de los productos.
- f. Intercambiabilidad de envases de polietileno.

Estas situaciones pueden eventualmente alterar la vida útil solicitada para el producto. (2)

4.4. Establecimiento de las condiciones de un estudio de estabilidad

Según el objetivo perseguido con el estudio de estabilidad, se deben establecer con claridad las condiciones del ensayo.

Cuando no se dispone de los estudios completos de envejecimiento natural a largo plazo, se puede requerir el desarrollo de estudios de envejecimiento acelerado o de corto plazo, realizando ensayos que permitan evaluar el efecto de los parámetros más críticos. (2)

4.4.1 Efecto de la temperatura

Cuando se desea evaluar este efecto, se realizan ensayos a tres o más



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

temperaturas diferentes. Se requiere considerar el efecto del almacenamiento a bajas temperaturas, menores de -15°C (en congelador), entre 2 a 8°C (en refrigerador) y en ocasiones, ciclos de congelamiento y descongelamiento.

Con frecuencia es necesario efectuar ensayos a temperaturas superiores a las normales de almacenamiento, con el fin de acelerar los procesos de descomposición, tal como se efectúa en los estudios de estabilidad acelerada. Algunos de estos ensayos son muy importantes para soportar la toma de decisiones cuando el PFT, se sale accidentalmente de las condiciones de almacenamientos recomendadas en la etiqueta. (2)

4.4.2 Efecto de la Humedad Ambiental

Cuando se desea evaluar el impacto de la humedad ambiental sobre el producto se debe almacenar éste a humedades relativas altas, no menores del 85%. (2)

4.4.3 Efecto de la combinación de Humedad y Temperatura Ambientales

Cuando se desea evaluar el efecto de condiciones extremas de almacenamiento como humedad y temperaturas altas, se deben emplear combinaciones de temperatura y humedad relativa elevadas como por ejemplo: combinación de una temperatura de 40°C con una humedad relativa del 85%. También puede ser importante el empleo de ciclos de almacenamiento en diferentes condiciones de humedad y temperatura. (2)

4.4.4 Efecto de la luz

Se pueden efectuar ensayos con luz natural o con un tipo definido de iluminación artificial (con una longitud de onda químicamente activa). (2)

4.5. Recomendaciones para los estudios de Estabilidad Acelerada ó Envejecimiento acelerado

Es importante recordar que los estudios de envejecimiento acelerado, llamados también bajo condiciones de estrés o forzadas, son aceptados únicamente en forma provisional y sus resultados se consideran finales más no definitivos, solamente para efectos de acompañar la solicitud del registro sanitario.

Estos estudios no son de desarrollo obligatorio, se consideran optativos y el



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

fabricante responsable de un PFT puede tomar la decisión de efectuarlos o no. Si el fabricante decide efectuarlos, los resultados solamente amparan la predicción de la vida útil en forma provisional y este resultado deberá ser ratificado cuando se concluyan los estudios de envejecimiento natural. Si el fabricante decide no desarrollarlos le bastara con adelantar los estudios de envejecimiento natural, cuyos resultados amparan plenamente la predicción de la vida útil más probable, hasta el tiempo en que estos se hayan efectuado.

El único factor de aceleración cinéticamente aceptable para el desarrollo de estos estudios de envejecimiento acelerado es la temperatura, puesto que es el único que nos permite correlacionar los resultados obtenidos a una temperatura superior con lo esperado a una temperatura inferior de almacenamiento natural. Otros factores como la luz y la humedad relativa ambiental, solo sirven para obtener información del efecto que estos parámetros tienen sobre el comportamiento del producto, pero nunca su información puede constituir la base de una predicción de vida útil.

Los estudios de envejecimiento acelerado deben estar concluidos en el momento de la presentación de la documentación y deben ir acompañados de la información correspondiente de por lo menos seis meses de envejecimiento natural, efectuados sobre los mismos lotes en que se desarrollan los estudios de envejecimiento acelerado.

Los estudios de envejecimiento acelerado deben ser desarrollados por un tiempo no inferior a 6 meses y bajo condiciones de almacenamiento exageradas tales, que fuercen la aparición en corto plazo de los cambios de deterioro que se esperarían a largo plazo. Por lo tanto, debe existir un criterio muy claro para la selección de las condiciones de aceleramiento utilizadas y la forma como estos resultados pueden ser manejados en forma confiable, de manera tal que se puedan determinar los parámetros cinéticos, conducentes a la evaluación del tiempo de vida útil tentativo, propuesto para el PFT.

Las recomendaciones disponibles en las diferentes guías internacionales sobre los estudios de estabilidad acelerados son coincidentes en cuanto al número de lotes a evaluar, el número de muestreos a efectuar y la interpretación fundamental de los resultados del estudio (criterio de cambio significativo). No obstante son muy claras en establecer que se acepta cualquier tipo de diseño



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

experimental apropiado, que este científicamente justificado.

En el diseño de estos estudios, se deben tener en cuenta las recomendaciones ya establecidas para los estudios de envejecimiento natural, en cuanto a número de lotes a evaluar, condiciones para la selección, montaje y manejo de las muestras, al igual que para el manejo y tratamiento de los datos en la forma estadística apropiada.

Existen diferentes esquemas o diseños experimentales para los estudios de estabilidad acelerada, pero lo fundamental para la selección de una de estas modalidades, es el que la información obtenida permita efectuar predicciones confiables, para ello es importante recordar los siguientes aspectos:

- a. Tipo de descomposición y mecanismo observado para la misma.
- b. Clase de cinética sencilla o compleja (número de procesos que pueden ocurrir en forma simultánea o consecutiva).
- c. Energía de activación del o de los procesos observados.
- d. Selección y verificación de la confiabilidad del factor catalítico a ensayar.
- e. Tipo de forma farmacéutica y relación entre su estabilidad física y el factor catalítico propuesto.

Para una mayor precisión sobre este tema ver el numeral 5.1.

Dentro de los diferentes métodos existentes para un estudio de estabilidad acelerado, aquellos que utilizan la estrategia de un solo punto de muestreo a 6 meses, solo se aceptan para el establecimiento del período de vida útil tentativo. Se deben emplear por lo menos dos temperaturas diferentes de ensayo, por encima de 30°C. Además, se deben tener muestras representativas de los tres lotes de estudio y de acuerdo con el tratamiento estadístico de la información obtenida, la vida útil tentativa recomendada no puede ser mayor de 24 meses (24,25,26). En forma excepcional y bajo plena justificación se puede aceptar una vida útil tentativa de hasta 36 meses a partir de los resultados de un estudio de envejecimiento acelerado por esta modalidad.

Cuando los estudios de estabilidad acelerada quieran soportar una vida útil entre 24 y 36 meses y además establecer la cinética del proceso de



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

descomposición, deben ser realizados por lo menos a 3 temperaturas diferentes una de las cuales puede ser 30°C y las otras dos superiores, con una diferencia no menor de 7°C y una variabilidad no mayor de 2,5°C. Se efectúan mínimo 5 muestreos, el inicial o tiempo cero y uno cada mes, hasta completar los 3 primeros meses y el sexto mes. Con la información obtenida y mediante el tratamiento estadístico apropiado, se calculan los parámetros cinéticos que permiten inferir la vida útil probable para el producto.

Bajo ninguna circunstancia se acepta una vida útil mayor de 24 meses, cuando se justifica con un estudio de estabilidad acelerado de esta modalidad. (2)

4.6. Definición del producto bajo estudio

4.6.1 Cantidad y naturaleza de los lotes evaluados

Se debe establecer con toda claridad la cantidad de lotes evaluados, indicando en cada caso el número de lote, detalles de su composición, fecha de manufactura y el tamaño del lote. También se debe indicar el número de lote y el fabricante de los principios activos empleados. Así mismo cada lote aceptado para el estudio debe ir acompañado de su certificado de liberación por parte de control de calidad, que certifica que se encuentra dentro de especificaciones.

Por lo general, se recomienda que estos estudios incluyan cuando sea posible, lotes de manufactura de tamaño de escala industrial, pero para Colombia, como en muchos otros países, se ha aceptado que se utilicen por lo menos 3 lotes de tamaño piloto industrial del producto en estudio.

Sin embargo, cuando el IFA es bien conocido (o sea, ya se han registrado y existen en el mercado varios productos comercializándose con ese IFA) y se ha encontrado que el IFA es estable en el producto y que no se forma una cantidad significativa de productos de descomposición, los estudios de estabilidad pueden ser desarrollados y presentados en tan solo dos lotes de tamaño piloto industrial. (En estos casos, se debe anexar fotocopia de la información bibliográfica que soporta esta decisión, recordando que debe ser correspondiente a la misma forma farmacéutica en estudio). (2)

4.6.2 Envase primario o inmediato

Los lotes de producto empleados para los estudios de estabilidad, deben estar



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

envasados y/o empacados en la misma forma propuesta para la comercialización del producto. Adicionalmente, se puede obtener información del comportamiento del producto en otros tipos de envase y/o empaque, que pueda servir para tomas de decisión más adelante.

Se deben establecer detalles del sistema de envase y/o empaque así:

- a. Tipo o tipos de envase y cierre y naturaleza de los materiales constituyentes.
- b. Naturaleza de cualquier desecante utilizado. (2)

4.7. Características a evaluar

Durante los estudios de estabilidad debe considerarse la evaluación de las siguientes características del producto:

- a. Aquellas especificaciones de calidad del producto terminado que son susceptibles de ser alteradas durante el almacenamiento.
- b. Aquellas características de calidad que no se evalúan rutinariamente durante la manufactura del producto, pero que pueden ser indicadoras del balance estabilidad/inestabilidad de una forma de dosificación en particular, como por ejemplo la disolución de las tabletas. (2)

4.7.1. Características físicas y aspectos microbiológicos del PFT

Dentro de estas características se deben considerar:

- a. Las propiedades organolépticas.
- b. Las propiedades físicas específicas de la forma de dosificación, como la dureza de las tabletas.
- c. Los parámetros de calidad importantes, como el ensayo de disolución "in vitro", el contenido de humedad (en relación con cualquier desecante empleado en el envase) y el tamaño de partícula de las suspensiones y de gota de las emulsiones.
- d. La eficacia de los agentes de conservación al final del período de almacenamiento del ensayo reportado, o al final de la vida útil indicada, excepto en aquellos casos donde otra cosa se justifique.
- e. Cualquier otra característica física del producto terminado que deba ser conocida, con el fin de evaluar la estabilidad del producto. (2)



4.7.2. Características químicas del producto terminado

Estas deben incluir:

- a. La valoración del IFA o IFAs.
- b. El contenido de los productos de descomposición.
- c. El contenido de otros agentes tales como: agentes de conservación, antimicrobianos y antioxidantes.
- d. Cualquier otra característica química que deba ser conocida con el fin de evaluar la calidad del producto. (2)

4.7.3 Características del empaque a considerar

En aquellos casos en donde exista una probabilidad de riesgo para la calidad del producto, se debe efectuar un ensayo para evaluar la interacción del producto con el envase y/o el cierre. (2)

4.8. Consideraciones sobre los métodos de evaluación

Todos los métodos de ensayo utilizados en un estudio de estabilidad deben ser descritos en forma clara y completa. Estos deben demostrar que son capaces de detectar la descomposición del principio activo en el PFT y cuando se justifique, la cuantificación de todos los productos de descomposición.

El método utilizado para cuantificar el principio activo durante los estudios de estabilidad, debe ser apto para diferenciar entre la molécula intacta y los productos de descomposición. Además, los procedimientos de valoración aplicados a los estudios de estabilidad en producto terminado, deben ser apropiadamente validados. (11)

De ser posible, en el desarrollo del control de calidad del producto terminado en los lotes seleccionados para el estudio de estabilidad, el método empleado para cuantificar el principio activo inicial debe ser indicador de estabilidad. (16)

4.9. Presentación de resultados

Todos los datos y resultados intermedios o definitivos, obtenidos en un estudio de estabilidad deben resumirse en tablas en forma individual, para cada muestra y para cada lote en estudio.

Para cada lote de producto evaluado, se debe presentar:



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

- a. Los resultados iniciales o a tiempo cero (correspondientes al momento de la manufactura).
- b. Los resultados obtenidos durante el almacenamiento y al final de la vida útil propuesta.

Cuando se terminen los estudios de envejecimiento natural, debe suministrarse toda la información de la misma forma que aquí se indica, para los estudios de envejecimiento acelerado.

Los resultados deben presentarse en forma gráfica apropiada, para establecer la vida útil tentativa o definitiva del producto. (2)

4.10. Discusión e interpretación de los resultados y conclusiones

La discusión e interpretación de los resultados se hace en forma de un Reporte Maestro, suministrando una evaluación crítica sobre:

- a. Lo adecuado de los métodos de ensayo empleados (validación) para un estudio de estabilidad.
- b. La confiabilidad de los resultados obtenidos.
- c. Las especificaciones del período de vida útil propuesto.

Si es necesario llevar a cabo más estudios, debido a los cambios significativos que se presentan en las propiedades físicas del producto, se debe suministrar una adecuada explicación, junto con los resultados de estos estudios.

Si los distintos lotes del producto evaluado, muestran diferentes perfiles de estabilidad, el período de vida útil propuesto y cualquier porcentaje de exceso indicado deben basarse, en la estabilidad manifestada por el lote menos estable, a menos que se pueda explicar satisfactoriamente esta anomalía.

El período de vida útil debe ser propuesto para el producto en el mismo tipo de envase en que va a comercializarse. Si es necesario, en algunos productos debe suministrarse las recomendaciones relacionadas con el almacenamiento del producto durante su comercialización y utilización, incluyendo las referentes a la vida útil del producto, para antes y después de la apertura de su envase y para después de la dilución o reconstitución. (2)



5. PRECISIONES SOBRE EL DISEÑO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

5.1. Estudios de estabilidad acelerada

Para estos estudios, también llamados de envejecimiento acelerado, se deben tener en cuenta los siguientes aspectos: (24,25,26,27)

5.1.1. *Número de lotes a evaluar*

Estos estudios deben efectuarse sobre dos o tres lotes del producto, de acuerdo con lo indicado en el numeral 4.2.3.

Cuando se trate de PFTs que lleven un IFA de muy reciente aceptación en las Normas Farmacológicas (menos de 5 años) y muy escasa información disponible sobre su mecanismo y cinética de descomposición, deben emplearse como mínimo 3 lotes de tamaño piloto industrial. Cuando se trate de IFAs ya bien conocidos (con más de 5 años de aceptación en las Normas Farmacológicas) y además, abundante información disponible en la bibliografía (la que debe ser adecuadamente anexada) sobre el mecanismo y cinética de descomposición, pueden emplearse tan solo dos lotes de tamaño piloto industrial. (2)

5.1.2. *Tiempo*

Estos estudios tendrán una duración mínima de 6 meses. (2)

5.1.3. *Condiciones del estudio*

La temperatura empleada debe ser como mínimo de $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ y la Humedad relativa de $75\pm 5\%$ (Lo que corresponden a zona climática IV B). Los estudios a condiciones de temperatura de almacenamiento extremas, solo son válidos para aquellos productos que no tienen restricciones en su temperatura de almacenamiento.

Los estudios acelerados a condiciones de humedad relativa controladas, son recomendables para aquellas formas de presentación cuyo envase y/o empaque determinan la estabilidad del producto, como es el caso de las formas farmacéuticas sólidas y los productos para reconstituir antes de su utilización. (2)



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

5.1.4. Tipos de Métodos o Diseños Experimentales aceptados

5.1.4.1. Modalidad A

Método de muestreo de un solo punto a los seis meses y de dos temperaturas.

1. Se seleccionan dos temperaturas de almacenamiento cuya diferencia debe ser mínimo de 7°C y apropiadas a la estabilidad física que presenta el producto.
2. Se coloca una muestra representativa de cada lote a las condiciones seleccionadas y se establece un muestreo representativo único de cada lote a los seis meses de almacenamiento. Para este método la muestra representativa debe contener un mínimo de 5 unidades independientes para las formas de dosificación sólidas. (Para el caso de formas sólidas se debe recordar el empleo de muestras compuesta, igual que en el caso de las suspensiones y las emulsiones).

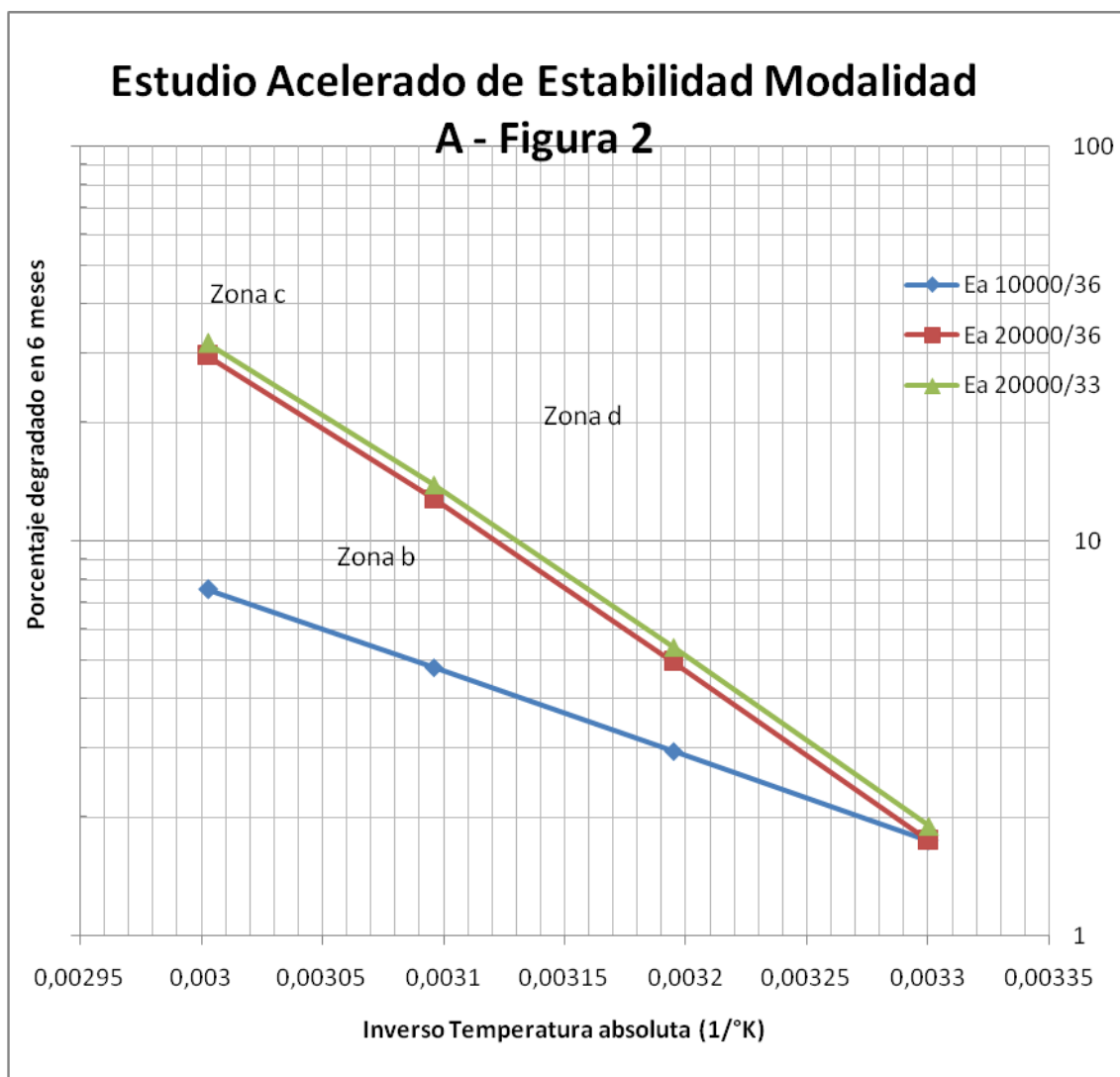


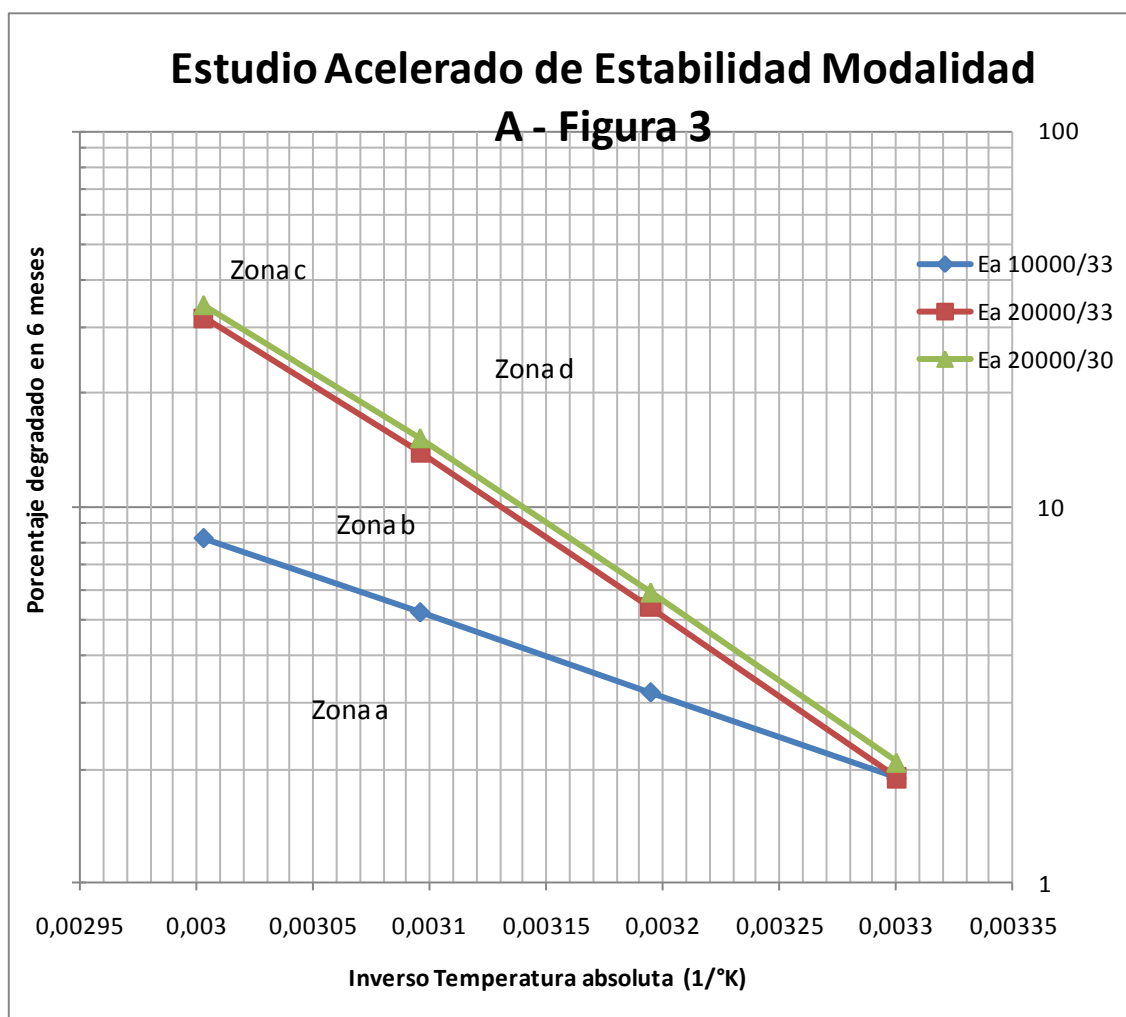
Figura 2. Gráfica que permite calcular la vida útil probable de acuerdo con lo indicado en el numeral 4 de la Modalidad de estudio A.

3. Con los datos obtenidos de cada lote a una misma temperatura, se efectúa la comparación estadística apropiada para establecer que no se detecta una diferencia estadísticamente significativa entre ellos. Cuando no se detecta una diferencia estadísticamente significativa entre los lotes analizados, se efectúa el cálculo del porcentaje degradado en cada muestra en referencia al valor original existente. Con los datos del porcentaje degradado a seis meses a cada temperatura, se calcula el promedio global degradado a seis meses con los límites de confianza del 95%, incluyendo todos los datos



obtenidos a esa temperatura.

4. El promedio obtenido a cada temperatura, con los límites de confianza del 95% se ubica en la gráfica de la figura 2.
5. Si ambos resultados caen dentro de la zona de aceptación (a), o si un resultado cae dentro de la zona de aceptación (a) y otro dentro de la zona de aceptación (b) se le puede asignar al producto una vida útil de 36 meses contados a partir de la fecha de fabricación del lote.
6. Si ambos resultados caen dentro de la zona de aceptación (b) o (c) o uno en la zona (b) y el otro en la (c), al producto se le puede asignar una vida útil de 33 meses, contados a partir de la fecha de fabricación del lote.





Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Figura 3. Gráfica que permite calcular la vida útil probable de acuerdo con lo indicado en el numeral 7 de la Modalidad de estudio A.

7. Si un resultado cae en la zona de aceptación (c) y otro en la zona de rechazo (d) o ambos caen en la zona de rechazo (d), se debe utilizar ahora la gráfica de la figura 3.
8. Una vez ubicados los dos puntos en la gráfica de la figura 3, si ambos resultados caen dentro de la zona de aceptación (a), o si un resultado cae dentro de la zona de aceptación (a) y otro dentro de la zona de aceptación (b) se le puede asignar al producto una vida útil de 33 meses contados a partir de la fecha de fabricación del lote.
9. Si ambos resultados caen dentro de la zona de aceptación (b) o (c) o uno en la zona (b) y el otro en la (c), al producto se le puede asignar una vida útil de 30 meses, contados a partir de la fecha de fabricación del lote.

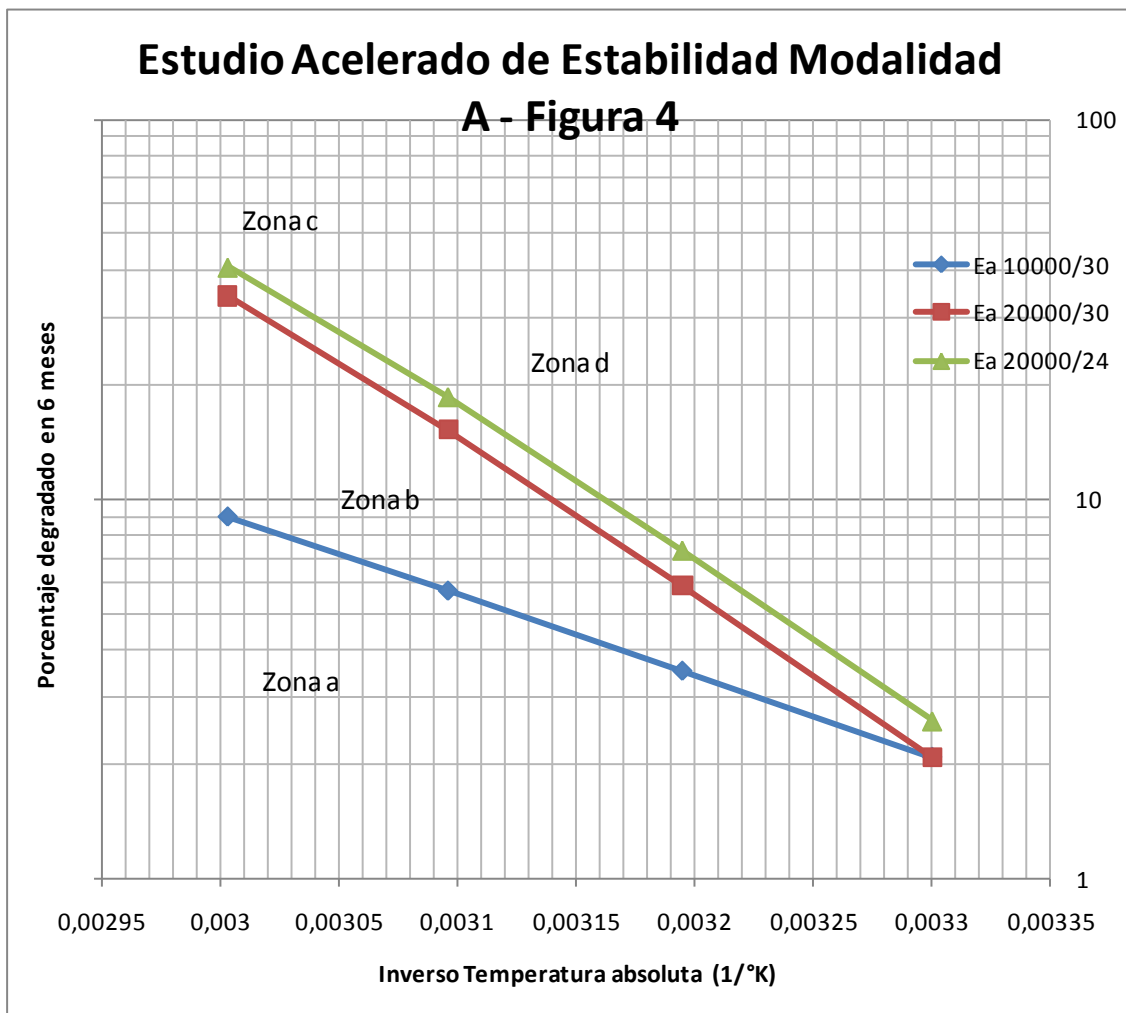


Figura 4. Gráfica que permite calcular la vida útil probable de acuerdo con lo indicado en el numeral 10 de la Modalidad de estudio A.

10. Si un resultado cae en la zona de aceptación (c) y otro en la zona de rechazo (d) o ambos caen en la zona de rechazo (d), se debe utilizar ahora la gráfica de la figura 4.
11. Si ambos resultados caen dentro de la zona de aceptación (a), o si un resultado cae dentro de la zona de aceptación (a) y otro dentro de la zona de aceptación (b) se le puede asignar al producto una vida útil de 30 meses contados a partir de la fecha de fabricación del lote.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

12. Si ambos resultados caen dentro de la zona de aceptación (b) o (c) o uno en la zona (b) y el otro en la (c), al producto se le puede asignar una vida útil de 24 meses, contados a partir de la fecha de fabricación del lote.
13. Si un resultado cae en la zona de aceptación (c) y otro en la zona de rechazo (d) o ambos caen en la zona de rechazo (d), al producto no se le puede asignar una vida útil superior de 24 meses y mucho menos por esta modalidad.
14. Cuando se detecta una diferencia estadísticamente significativa entre los datos de los lotes evaluados a una misma temperatura, solo se pueden promediar los datos de los lotes no diferentes y en todo caso, se le da más peso al resultado presentado por el lote o lotes menos estables. Con los datos se calculan los promedios correspondientes con sus límites de confianza del 95%.
15. Al igual que en el caso anterior, los promedios con sus límites de confianza se ubican en la gráfica de la figura 2.
16. La interpretación de los resultados debe efectuarse igual a lo indicado en el caso anterior del numeral 5 al 13, pero se le da más peso en las conclusiones, al lote que presente la menor estabilidad. (2)

5.1.4.2. Modalidad B

Método a 2 temperaturas y dos tiempos de muestreo a 3 y 6 meses.

1. Se procede de la misma manera indicada en el método anterior o Modalidad A, pero se coloca una muestra representativa y apropiada de cada lote para permitir dos muestreos a los 3 y a los 6 meses.
2. Los datos obtenidos son manejados de igual manera a lo indicado en la modalidad A y los resultados globalizados, son ubicados únicamente en la gráfica de la figura 4.
3. Si todos los resultados globalizados a los 3 y 6 meses, caen dentro de las zonas de aceptación (a), (b) y (c) al producto se le podrá asignar una vida útil de 36 meses con una gran probabilidad de éxito, contados a partir de la fecha de fabricación del PFT.



Nota: Cuando se emplea la modalidad A o B, se debe entender por muestra representativa un mínimo de 5 unidades compuestas para las formas sólidas y valoradas independientemente. Para las formas líquidas seguir lo indicado en 4.2.5. Las figuras 2, 3 y 4 están elaboradas considerando una vida útil correspondiente a una concentración remanente aceptable del 90%. Si su principio activo no se ajusta a esta consideración, se debe elaborar la gráfica apropiada al caso, para ello revisar la bibliografía 25.

5.2. Estudios de estabilidad a largo plazo

Para estos estudios, también denominados de envejecimiento natural o de condiciones normales de almacenamiento, se deben tener en cuenta los siguientes aspectos (27):

5.2.1. Número de lotes a evaluar

Se tendrá en cuenta lo indicado en el literal (a) de los estudios de estabilidad acelerados, pero aclarando que se deberán manejar muestras representativas de los mismos lotes empleados para el estudio de estabilidad acelerada.

5.2.2. Tiempo de duración

Estos estudios tendrán una duración mínima equivalente a la vida útil solicitada para el producto. Deberán ser iniciados simultáneamente con los estudios de estabilidad acelerada y para el registro sanitario, se deben presentar los resultados obtenidos en los seis primeros meses. Estos estudios se deben continuar, hasta justificar la totalidad de la vida útil solicitada y serán de obligatoria presentación una vez se finalicen para poder acceder a la certificación correspondiente por parte del INVIMA.

Una vez terminados estos estudios, el informe debe ser presentado al INVIMA para su revisión y radicación, quien lo anexará al informe correspondiente, con el fin de poder de sustentar las certificaciones solicitadas por el petitionario.

5.2.3. Condiciones del estudio

En Colombia estos estudios se efectuarán a una sola temperatura de $30^{\circ}\text{C}\pm 2$ y a una humedad relativa de $75\%\pm 5$, correspondientes a la Zona Climática IVB.

5.2.4. Tiempos de muestreo



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y anualmente hasta completar un máximo de 5 años, o sea a los: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses.

5.2.5. Manejo de los datos obtenidos

Con la información obtenida en cada tiempo de muestreo, se debe efectuar la prueba estadística pertinente para establecer si no se detecta una diferencia estadísticamente significativa entre el comportamiento de los lotes en estudio (4.2.7.2). Este resultado es la base para poder combinar todos los datos obtenidos de los 2 o 3 lotes o más en estudio y así obtener un gran promedio globalizado expresado con sus límites de confianza del 95%. Además, una vez efectuada la prueba indicada, se pueden emplear todos los datos obtenidos de los lotes no diferentes y efectuar la regresión general como se muestra en el anexo 2 y de esta manera encontrar la gráfica correspondiente para efectuar la interpolación y obtener la vida útil más probable.

5.2.6. Tipos de Métodos o Diseños Experimentales aceptados

Método en condiciones artificiales simuladas temperatura de 30 ± 2 °C y cuando aplique una humedad relativa de $75 \pm 5\%$.

Se coloca una muestra representativa y apropiada de cada uno de los lotes en estudio, de acuerdo con el diseño experimental. Las muestras son ubicadas en los equipos adecuados (estufas de humedad y temperatura controladas) o en las áreas acondicionadas (cuartos de estabilidad), previamente validados y certificados. Las muestras son retiradas a los tiempos previstos y evaluadas según el procedimiento establecido. Es importante recordar que la humedad relativa solamente se emplea cuando el envase primario que contiene al PFT no constituye una barrera para el paso de la humedad, o sea no se puede considerar un envase hermético.

Con los datos obtenidos se procede de acuerdo con lo indicado en los numerales 4.2.7 y 4.7, con lo que se obtienen los resultados que permiten ratificar o modificar la vida útil propuesta con el estudio de estabilidad acelerada.

Los cálculos correspondientes para la obtención de la vida útil se efectúan de acuerdo con lo indicado en el anexo 2.



5.2.7. Presentación y evaluación de los resultados

Los datos son previamente tratados de acuerdo con lo indicado en el numeral 4.2.7 y los resultados obtenidos de acuerdo con el procedimiento planteado en los numerales 4.8, 4.9 y 4.10.

6. PRESENTACIÓN DEL INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Se procede de acuerdo con lo indicado en los numerales 4.2.7 y 4.7, y para ello se recomienda que el informe del estudio de estabilidad incluya la siguiente información y datos para facilitar las decisiones relacionadas con la aceptación de la vida útil propuesta.

6.1. Información general sobre el PFT

- a. Nombre del IFA (en Denominación Común Internacional) y del PFT.
- b. Forma farmacéutica, concentración y presentación comercial, incluyendo la fórmula completa. Se debe informar con toda claridad, cuando se someten a estudio más de una formulación, con variaciones en las propiedades organolépticas, u otros aspectos menores.
- c. Se debe anexar una fotocopia del proyecto de etiqueta del producto y en caso de llevar un empaque secundario, se anexa también una fotocopia del proyecto de empaque secundario.
- d. Se debe informar claramente sobre la composición, tipo y tamaño del envase primario y el cierre del mismo.

6.2. Información sobre las especificaciones del producto y la metodología de ensayo

- a. Se debe informar sobre las características físicas, químicas, fisicoquímicas y microbiológicas del PFT en estudio.
- b. Se debe indicar la metodología de ensayo utilizada para cada muestra evaluada.
- c. La información obtenida sobre la validación de la metodología analítica, se debe presentar de una manera tabulada y gráfica apropiada.
- d. Debe presentarse la metodología utilizada para evaluar la concentración y/o potencia según el caso, de otros tipos de PFTs.

6.3. Diseño del estudio y condiciones del estudio



6.3.1. Presentar una descripción del plan de muestreo, incluyendo

- Tipo de estudio (envejecimiento acelerado ó envejecimiento natural)
- Número de lotes seleccionados y su identificación.
- Tipos de envase primario/cierre y número seleccionado.
- Número de unidades de dosificación seleccionadas y aclarando si los ensayos fueron realizados sobre unidades individuales o sobre compuestos de unidades individuales (muestra compuesta).
- Tiempos de muestreo.
- El ensayo para PFTs para reconstituir, bien sea en el momento de la dispensación (como se indica en la etiqueta) así como después de su reconstitución.

6.3.2. Duración programada del estudio

6.3.3 Condiciones de almacenamiento del PFT bajo estudio (temperatura, humedad, luz, etc.)

6.4 Información sobre los datos obtenidos en el estudio de estabilidad

- a. Número y tipo del lote bajo estudio (de investigación, piloto industrial o producción industrial) y la fecha de manufactura del mismo.
- b. La fecha de expiración de la materia prima de partida, utilizada en la manufactura de cada lote, cuando se trate de medicamentos antibióticos u otros con IFAs muy inestables.
- c. Los datos obtenidos deben ser presentados en forma tabulada individual, indicando la fuente de cada uno (como es el caso de lote, envase, compuesto, etc.). También deben ser tabulados los promedios resultantes de los datos, con los límites de confianza del 95%, debidamente identificados.
- d. En caso de ser posible, presentar un resumen de la información correspondiente al estudio de estabilidad de otras formulaciones durante la etapa de preformulación y desarrollo del producto, incluyendo otros envases primarios/cierres investigados (si ya se presentó, basta con referenciarla).

6.5. Información sobre el análisis de los datos y las Conclusiones

- a. Anexar la documentación sobre los métodos estadísticos apropiados y



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

- las fórmulas utilizadas en el análisis de los datos y resultados intermedios.
- b. Anexar la evaluación de los datos, incluyendo los cálculos, análisis estadísticos, ubicación de puntos o graficas.
 - c. Presentar los resultados de las pruebas estadísticas utilizadas para llegar a la estimación de la potencia microbiológica (cuando sea del caso).
 - d. Señalar el límite de la variación permitida en la concentración y/o potencia del IFA(s), del PFT en estudio y la referencia bibliográfica correspondiente. Cuando no se encuentre referenciada en la literatura, se debe presentar una descripción resumida del ensayo, los datos y el análisis estadístico correspondiente a la estimación de éste valor límite, efectuada o contratada su ejecución por el propio fabricante del medicamento.
 - e. Señalar la vida útil propuesta y su justificación correspondiente.
 - f. Anotar las especificaciones para la liberación (establecimiento de la potencia y/o concentración mínima aceptable para el medicamento en el momento de la liberación inicial con el fin de poder garantizar la totalidad del período de vida útil propuesto).



7. GLOSARIO DE TERMINOS APLICABLES A LA PRESENTE GUÍA (1,2)

ACTIVIDAD BIOLÓGICA: Es la acción producida por un fármaco u otro tipo de compuesto en un organismo vivo. Dentro del campo de la farmacología se refiere a la actividad farmacodinámica.

ANÁLISIS POBLACIONAL DE DATOS: Es el procedimiento consistente en hacer una combinación de los datos individuales procedentes de los diferentes lotes bajo estudio durante el análisis de estabilidad, con el fin de hacer un estimado total, cuando la variabilidad de dichos datos se considera no significativa. Esto puede hacerse mediante la utilización de métodos estadísticos apropiados a un nivel de significancia dado.

BALANCE O EQUILIBRIO DE MASA: Es el procedimiento de adicionar al valor de la cantidad cuantificada del analito en el ensayo los niveles detectados de los productos de degradación, con el fin de ver que tan cercano se encuentra este resultado del 100 % del valor inicial, teniendo en cuenta el margen de error del método analítico.

BIOCARGA: Señala el número de unidades formadoras de colonias expresada por unidad de volumen o peso, existentes en un producto o un material en general, sin hacer diferencias entre los microorganismos patógenos y no patógenos.

CAMBIO SIGNIFICATIVO DE ESTABILIDAD: Cualquier alteración del producto en donde el resultado del ensayo esté por fuera de las especificaciones. Por lo general involucra alguno de los siguientes aspectos:

1. Pérdida del 5 % en comparación con el resultado inicial de la valoración del principio activo de un lote.
2. Un producto de degradación requerido, está presente en cantidad mayor al límite de la especificación.
3. El valor de pH del producto, se encuentra fuera de los límites especificados.
4. Los resultados del ensayo de disolución para cápsulas o tabletas no cumplen con el segundo criterio.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

5. El producto no cumple con las especificaciones establecidas en cuanto a aspecto y propiedades físicas como color, separación de fases, aglutinación, dureza, etc

CERTIFICADO ANALITICO: Documento emitido por Control de Calidad por el cual se informa el cumplimiento o no de las respectivas especificaciones de una materia activa, de un producto o de un material en general, como consecuencia de su análisis y en el que se debe incluir el concepto de aprobado o rechazado.

CIERRE: Sistema o dispositivo que impide la salida del contenido de un envase determinado, o el ingreso de cualquier material extraño y es parte constitutiva del contenedor.

CONCENTRACION DE PRINCIPIO ACTIVO: Cantidad del compuesto biológicamente activo expresada por unidad de volumen o de masa de un producto terminado.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Son aquellas condiciones ambientales específicas (humedad relativa, temperatura y otras) bajo las que se mantiene un producto farmacéutico terminado o sus componentes, para conservar su estabilidad.

CONDICIONES AMBIENTALES: Son aquellas condiciones de humedad relativa y temperatura, imperantes en un lugar determinado.

CONDICIONES DE ESTRES: Hacen referencia a las condiciones extremas o exageradas empleadas para el almacenamiento de un producto en un estudio de estabilidad acelerada y bajo las cuales se espera que los cambios en la estabilidad se manifiesten en un corto tiempo.

COMPUESTOS RELACIONADOS: Sustancias relacionadas estructuralmente con el principio activo, dichas sustancias pueden ser: impurezas y/o productos de degradación resultantes del proceso de producción o almacenamiento.

CONSERVANTE: Es aquella materia prima empleada como auxiliar en una formulación y cuya función es ayudar a la preservación de las características



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

originales del producto. Por lo general se emplea este término para señalar al compuesto que presenta una actividad antimicrobiana.

CONTAMINACION: Acción y efecto que lleva a la presencia de sustancias extrañas, en especial, partículas o microorganismos, en una materia prima, material o producto terminado, como consecuencia de un acto imprevisto, erróneo o intencional.

CUERDA DE EXTRACCION: Filamento que posee un dispositivo intrauterino o intravaginal, para facilitar su retiro.

DISEÑO: Establecer las especificaciones de algo (producto, procedimiento, equipos, procesos, estudios, áreas, etc.), después de un estudio cuidadoso de los requerimientos.

DISEÑOS DE ESTABILIDAD REDUCIDOS: Modelos de estudios de estabilidad que permiten la disminución de muestras y ensayos en un estudio de estabilidad. Estos diseños son recomendados cuando se trata de productos con varias concentraciones y presentaciones. Los diseños propuestos son:

- **Diseño experimental de extremos** (Bracketing): Es el diseño del cronograma de un estudio de estabilidad en el que solamente las muestras correspondientes a los extremos de ciertos factores (potencia, tamaño de envase), se evalúan en todos los puntos del muestreo como se hace en un diseño completo. El diseño experimental supone que la estabilidad de cualquier nivel intermedio esta representada por la estabilidad de los extremos ensayados.
Cuando se debe evaluar un intervalo de potencias el diseño de extremos es aplicable si los productos son idénticos o muy parecidos en composición (por ejemplo sublotos de tabletas hechas con diferentes pesos, de composición similar proveniente de un mismo granulado básico ó sublotos de cápsulas obtenidos mediante el llenado de diferentes pesos de la misma composición básica. El diseño de extremos puede ser aplicado a envases de diferentes tamaños o diferentes llenados pero con el mismo sistema de envase o cierre.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Diseño experimental estadístico matricial (Matrixing): es aquel en el que un subconjunto seleccionado de un número total de muestras posibles para toda la combinación de todos los factores se evalúa en un punto de muestreo específico. En otro punto de muestreo posterior otro subconjunto de muestras de todas las combinaciones posibles se evalúa. El diseño experimental supone que la estabilidad de cada subconjunto de muestras ensayadas representa la estabilidad en un punto de tiempo determinado. Las diferencias en las muestras para el mismo PFT se deben identificar, como por ejemplo comprender diferentes lotes, diferentes concentraciones, diferentes tamaños del mismo tipo de envase y cierre, y posiblemente en algunos casos diferentes sistemas de envase y cierre.

EFICACIA: Es la aptitud de un producto para producir los efectos propuestos. Se determina por métodos científicos.

ENVASE IMPERMEABLE: Recipiente diseñado para proveer una barrera permanente al paso de gases y solventes. Ejemplo tubos de aluminio para semisólidos, ampollitas de vidrio para soluciones, blisters aluminio/aluminio para formas farmacéuticas sólidas, etc.

ENVASE SEMIPERMEABLE: Un recipiente que permite el paso de un solvente, frecuentemente el agua, pero previene el paso de la sustancia disuelta o soluto, resultando así en un incremento de la concentración a través del tiempo. Este recipiente puede permitir el ingreso de material volátil extraño. El paso del solvente, vapores, u otro material volátil ocurre a través del recipiente por adsorción en la superficie del envase, difusión a través del material del envase y desorción desde la otra superficie. El proceso ocurre a causa de un gradiente parcial de presión.

EMPAQUE (ENVASE SECUNDARIO): Recipiente definitivo de distribución y comercialización dentro del que se coloca el envase primario que contiene el medicamento en su forma farmacéutica definitiva.

ENSAYO DE DESAFIO MICROBIOLÓGICO (challenger test): Aquel que se efectúa con la finalidad de probar la hermeticidad de un recipiente que contiene un producto estéril o para probar la eficacia de un sistema de conservación



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

frente a la biocarga que un consumidor puede introducir accidentalmente al utilizar el producto.

ENSAYOS INTERMEDIOS: Son aquellos que están desarrollados a 30°C / 65%HR y diseñados para incrementar moderadamente la velocidad de descomposición química o los cambios físicos para una PFT que va a ser almacenado a T° 25 °C (Zona I y II)

ENVASE DE DOSIS MULTIPLES: Recipiente que porta más de una dosis.

ENVASE DE CIERRE HERMÉTICO: Es el conjunto de componentes del empaque que contienen y protegen la forma farmacéutica. Incluye los componentes de envase primario y secundario; si este último está diseñado para dar una protección adicional al PFT, es equivalente a un envase de cierre hermético

ENVASE DE SEGURIDAD: Recipiente diseñado específicamente para evitar que los medicamentos puedan quedar fácilmente a disposición de los niños.

ENVASE PRIMARIO: Recipiente que está en contacto directo con el producto terminado.

ENVEJECIMIENTO: Cambios que ocurren en las características físicas, químicas y biológicas de la materia prima y el producto terminado, con el transcurso del tiempo.

ESPECIFICIDAD: Se refiere a la selectividad del método analítico para diferenciar el principio activo de otras sustancias relacionadas o no, que puedan coexistir dentro de una muestra.

ESPECIFICACIÓN: Corresponde a la combinación de pruebas y criterios de aceptación físicos, químicos, biológicos y microbiológicos, que determinan la conformidad para la utilización de un PFT y sus componentes.

ESPECIFICACIÓN DE LIBERACIÓN: Corresponde a la combinación de pruebas y de criterios de aceptación físicos, químicos, biológicos y



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

microbiológicos, que determinan la conformidad de un producto al momento de su liberación.

ESPECIFICACIÓN DURANTE LA VIDA ÚTIL: Corresponde a la combinación de pruebas y criterios de aceptación físicos, químicos, biológicos y microbiológicos, que determinan la conformidad de un fármaco hasta su período de reanálisis o que un medicamento debe cumplir durante su vida útil.

ESTABILIDAD: Aptitud de un IFA, de un medicamento o de un producto en general, de mantener sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas, en relación a su identidad, concentración y/o potencia, pureza y apariencia física. También se denomina así a la capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas dentro de límites especificados, a lo largo de su tiempo de vida útil.

ESTERILIZACION TERMINAL: Proceso mediante el cual un producto contenido en su envase primario adquiere la calidad de estéril.

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADOS (Envejecimiento Acelerado): Forman parte de los estudios formales de estabilidad y son estudios diseñados para incrementar la velocidad de la degradación química y los cambios físicos de un fármaco (IFA) o de un medicamento (PFT) empleando condiciones extremas de almacenamiento, como parte del programa de evaluación de estabilidad. El objetivo de estos estudios es predecir la vida útil tentativa del producto en condiciones normales de almacenamiento y por lo tanto la vida útil derivada de estos ensayos se le debe considerar provisional. Los datos así obtenidos unidos a los que se derivan de los estudios de largo plazo, se pueden utilizar, para estimar los efectos químicos en condiciones no aceleradas y para evaluar el efecto que tendrían las salidas accidentales de la condición de almacenamiento indicada en la etiqueta, que se presenten dentro de la comercialización de un medicamento, tal como podría ocurrir en el transporte. Los resultados que provienen de estudios acelerados no son siempre predictivos de cambios físicos.

ESTUDIO DE ENVEJECIMIENTO NATURAL: Es el diseñado con el fin de establecer el tiempo de vida útil definitivo de un producto. Se efectúa



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

almacenando los productos en condiciones similares a las que estaría sometido durante todo el período de comercialización y utilización (condiciones normales de almacenamiento). Estos estudios se deben desarrollar durante un período igual al tiempo de vida útil solicitado.

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN TIEMPO REAL (Estudios de largo plazo, Estudios de envejecimiento natural): Experimentos relacionados con la evaluación de las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de un medicamento, durante y más allá del tiempo de conservación y el periodo de almacenamiento previstos. Estos se efectúan en muestras mantenidas en condiciones de almacenamiento semejantes a las que el PFT encontrará en el mercado al que va destinado. Los resultados se utilizan para determinar el tiempo de conservación o vida útil definitiva o confirmar el tiempo de conservación preestablecido en los estudios acelerados y recomendar las condiciones de almacenamiento. Para Colombia estos estudios se efectuarán en las condiciones establecidas para la zona climática IVb de acuerdo con el documento de la OMS (anexo 2, informe 43). Estos estudios se deben realizar tanto en el IFA para establecer el periodo de vida útil o reanálisis y en el PFT, para definir la vida útil y las condiciones de almacenamiento y uso.

ESTUDIOS FORMALES DE ESTABILIDAD: Comprenden los estudios desarrollados a largo plazo y los acelerados de corto plazo (e intermedios) llevados a cabo sobre lotes primarios de tamaño piloto y/o de fabricación normal (industrial), de acuerdo con un protocolo de estabilidad definido. Estos estudios están encaminados a establecer o confirmar el periodo de reanálisis de un IFA o el tiempo de vida útil de un PFT.

EXACTITUD: Medida de la concordancia que existe entre un valor obtenido experimentalmente y el valor verdadero.

EXCIPIENTE: Cualquier componente (SUSTANCIA O COMPUESTO) diferente del IFA, que esta destinado para ser utilizado en la manufactura de un PFT.

EXTRACTABLES: Materiales o componentes provenientes del recipiente y/o cierre los que son transferidos dentro del contenido del IFA o del producto (PFT) a lo largo del tiempo.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

EXACTITUD DE UN MÉTODO ANALÍTICO: Grado de concordancia entre el resultado del ensayo y un valor de referencia certificado. Consiste en la evaluación del grado de dispersión de los resultados obtenidos con relación al valor considerado como real.

FABRICACIÓN /MANUFACTURA: Todas las operaciones involucradas en la preparación de un PFT, comprendiendo desde la recepción de materiales, su procesamiento y envase, hasta obtener el producto terminado.

FECHA DE EXPIRACION (Fecha de Vencimiento/ Fecha de Caducidad): Fecha que señala el tiempo máximo hasta el cual se garantiza la potencia y/o concentración, la pureza, las características fisicoquímicas y las otras especificaciones aprobadas que corresponden a la naturaleza e indicación de un medicamento, y que se recomienda, con base en los resultados de los estudios de estabilidad realizados para tal efecto. Ningún IFA o PFT podrá ser utilizado más allá de la finalización de su vida útil estimada. La cual es colocada sobre la etiqueta de un producto farmacéutico terminado que indica el límite de vida útil.

FECHA DE REANÁLISIS Es el momento del tiempo después del que, el IFA o un excipiente en particular debe ser analizado para asegurar que cumple sus especificaciones y puede ser utilizado en la manufactura del medicamento. En el caso de los excipientes se debe justificar la razón para su reanálisis.

FORMA FARMACEUTICA (Forma de dosificación): Es el aspecto físico del PFT (ejemplo: tableta, Cápsula, Solución, Crema, etc.), que contiene por lo general pero no necesariamente un IFA asociado con excipientes.

FORMULA CUALITATIVA EQUIVALENTE: Se entenderá por fórmulas cualitativas equivalentes aquellas que:

Difieran en su composición solamente en el colorante y/o saborizante, ya sea por su inclusión, eliminación o un cambio de ellos en la formulación, o por un aumento o disminución de sus cantidades. Aquellas que mantengan su composición, pero difieran en la cantidad de principio activo.

Aquellas que tengan la misma composición cualitativa y sean cuantitativamente proporcionales con relación a todos los componentes de la formulación.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

HUMEDAD AMBIENTAL: Contenido de vapor de agua existente en la atmósfera de un lugar definido (presión atmosférica y temperatura) y puede ser expresada en forma absoluta y relativa.

HUMEDAD RELATIVA: Contenido de vapor de agua existente en la atmósfera, expresada como el grado de saturación existente en el ambiente a unas condiciones de temperatura y presión atmosférica definidas.

HUMEDAD RELATIVA MEDIA: Contenido relativo de vapor de agua promedio existente en una región determinada.

HUMEDAD RESIDUAL: Es el contenido de agua que presenta un material, una materia prima o un producto terminado. Por lo general se expresa en porcentaje.

IMPUREZA: Cualquier componente de un IFA, diferente a la entidad química definida como principio activo. Las impurezas pueden ser:

1. Orgánicas (Compuestos relacionados, intermediarios de síntesis, productos de degradación)
2. Inorgánicas (Sales inorgánicas, metales pesados)
3. Solventes residuales.

INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (IFA): Es la materia prima sobre la que recae la actividad farmacodinámica y que puede ser formulado con excipientes para conferirle la forma de dosificación y lograr el producto terminado.

INTERVALO DE CONFIANZA: Es el espacio entre dos valores que, dentro de cierto límite de confianza, como por ejemplo el 95%, contiene el valor verdadero para cierto parámetro de la población.

LÁBIL: Sinónimo de inestable o susceptible de cambio al efecto de alguna condición externa.

LIMITES DE CONFIANZA: Están constituidos por el menor y el mayor valor de un intervalo de confianza.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

LIMITE DE PREDICCIÓN: Suele denominarse así al límite de confianza del 95% inferior, por ser el empleado para la predicción de la vida útil de un producto, en los estudios de estabilidad formales de largo plazo, dada la confiabilidad o seguridad que se le confiere a este tipo de inferencia.

LIMITE INFERIOR DEL 95% DE CONFIANZA: Se denomina así al intervalo existente entre el valor medio correspondiente a un parámetro y el menor valor existente dentro del 95% más probable. Este límite suele ser empleado como el más adecuado para seleccionar un valor determinado, en atención a que presenta una probabilidad del 95% de ocurrencia o éxito.

LINEALIDAD: Es la propiedad de un método analítico para producir respuestas que sean directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra.

LOTE: Una cantidad definida de materia prima, material de envasado, o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de producción, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sublotes, que más tarde se unen de nuevo para formar un lote final homogéneo.

LOTES IMPLICADOS Ó COMPROMETIDOS: Se denominan así los lotes de producción de un IFA o un PFT para los que los estudios de estabilidad se han iniciado o se han completado después de la aprobación del Registro Sanitario (R.S.) mediante un compromiso hecho en la solicitud del mismo.

LOTE DE INVESTIGACION: Mínima cantidad producida para fines de experimentación, por lo general de menor tamaño que el lote de producción industrial.

LOTE ESCALA PILOTO (también denominado piloto industrial): Un lote de un IFA o de un PFT, elaborado en escala menor a la industrial, fabricado mediante un procedimiento totalmente representativo y que simula el proceso que va a ser aplicado a un lote manufacturado a escala completa (industrial).



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Para las formas de dosificación sólidas un lote a escala piloto es por lo general el que tiene un tamaño mínimo de 1/10 con relación al de escala de producción industrial o 100.000 tabletas o cápsulas, lo que sea mayor.

Nota: En situaciones excepcionales que serán establecidas por el INVIMA, se aceptarán tamaños de lote piloto inferior al aquí definido y en este caso se debe acompañar la solicitud de una amplia justificación técnica y científica del tamaño del lote propuesto como piloto.

LOTE PILOTO DE LABORATORIO: Lote de producto elaborado en pequeña escala a nivel del laboratorio de desarrollo. En ocasiones se suele denominar de "mesón de laboratorio".

LOTE DE PRODUCCIÓN: es un lote de un IFA o de un PFT elaborado en escala de producción industrial, utilizando los equipos y las instalaciones de manufactura que se especificaron en la solicitud.

LOTE PRIMARIO: Es un lote de un principio activo (IFA) o de un medicamento (PFT) utilizado en un estudio de estabilidad formal, del que los datos de estabilidad son sometidos en una aplicación de Registro para propósitos de establecer un periodo de reanálisis o un periodo de vida útil, respectivamente. Un lote primario de un medicamento debe ser al menos un lote a escala piloto. Para un medicamento, en el caso de estudios sobre tres lotes, dos de tres lotes debe ser al menos escala piloto y el tercer lote puede ser más pequeño si éste es representativo con respecto a las etapas de manufactura críticas. Sin embargo un lote primario también puede ser un lote de producción.

MATERIA PRIMA: Toda sustancia de calidad definida, empleada en la fabricación de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de envase.

MEDICAMENTO Ó PRODUCTO FARMACÉUTICO TERMINADO (PFT): Está constituido por la forma farmacéutica en el sistema de empaque final inmediato que se destina para comercializar.

MEDICAMENTO PORTADOR: Aquel destinado a recibir otro medicamento para su administración.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

MEDICAMENTO ADICIONADO: Aquel que de acuerdo con el fabricante, debe ser adicionado a otro medicamento, para su administración al paciente.

MEMORIA DE LA TRAMA: Capacidad que presenta el material de un dispositivo intrauterino o intra vaginal, de recuperar su forma original, después de haber sido sometido a una deformación.

METODO ANALITICO: Procedimiento para determinar los parámetros que definen la calidad de un producto farmacéutico terminado, o de una materia prima o de un material que intervienen directa o indirectamente en la elaboración de un PFT.

MÉTODO ANALÍTICO INDICADOR DE ESTABILIDAD: Método analítico cuantitativo validado que puede detectar los cambios a través del tiempo en las propiedades químicas de un principio activo y/o medicamento que son específicas, así como el contenido de ingrediente activo, productos de degradación y otros componentes de interés, que pueden ser exactamente medidos sin interferencia

MUESTRA: Cantidad de unidades o partes de un todo, extraída con criterio racional y al azar, para asegurar que la misma es estadísticamente representativa del material a analizar. Por lo general, las unidades deben ser evaluadas en forma independiente.

MUESTRA COMPUESTA: En diseño experimental se refiere a la muestra conformada por más de una unidad de dosificación, la que debe ser procesada en forma conjunta, dando lugar a un solo dato.

MUESTRA SIMPLE: En diseño experimental se refiere a la muestra conformada por una sola unidad de dosificación, la que debe ser procesada en forma independiente, dando lugar a un solo dato.

NUEVA ENTIDAD MOLECULAR (nuevo IFA): sustancia farmacológicamente activa (IFA) que no ha estado registrada ante la entidad regulatoria correspondiente. Una nueva sal, éster, o derivado con enlace no covalente de una IFA ya aprobado, se considera una nueva entidad molecular, para estudios de estabilidad dentro de los alcances de la directriz de ICH



PERIODO DE VIDA ÚTIL: Ver tiempo de vida útil

PERIODO DE REANÁLISIS: Espacio de tiempo durante el cual el IFA o un excipiente en especial, se espera que se mantenga dentro de sus especificaciones y por consiguiente puede ser utilizado en la manufactura de medicamentos, demostrando que ha sido almacenado bajo las condiciones definidas. Después de este periodo de tiempo, un lote de IFA destinado para la manufactura de un medicamento debe ser reanalizado para demostrar el cumplimiento de las especificaciones y luego debe ser utilizado inmediatamente. Un lote de IFA puede ser analizado varias veces y una porción diferente del lote utilizada después de cada reanálisis, siempre y cuando se mantenga dentro de especificaciones.

Para la mayoría de los compuestos biotecnológicos/biológicos que se conocen son lábiles, es más apropiado establecer una vida útil que un periodo de reanálisis. Lo mismo puede ser cierto para algunos antibióticos.

POTENCIA: Medida cuantitativa de la actividad biológica de un compuesto o de un producto terminado.

PRECISION: La repetibilidad de los resultados dentro de una serie de mediciones.

PRECISIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO: Llámase así a la repetibilidad de los resultados dentro de una serie de mediciones. Es el grado de concordancia entre los resultados de los análisis individuales. Se mide por la dispersión de los resultados individuales con relación a la media y usualmente se expresa como la desviación estándar o como el coeficiente de variación (desviación estándar relativa).

PRINCIPIO ACTIVO. En un medicamento también se denomina como fármaco (y actualmente como IFA) y es el compuesto farmacológicamente activo.

PRODUCTO A GRANEL: Estado intermedio de un producto que ha completado todas las etapas del procesamiento, hasta el envasado final, pero sin incluir este último.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

PRODUCTO DE DEGRADACION (PRODUCTO DE DESCOMPOSICION): Es aquel o aquellos compuestos químicos que se generan como resultado de la inestabilización de la(s) molécula(s) original(es). Para los propósitos de los ensayos de estabilidad de los medicamentos descritos en esta guía, podría generarse como resultado del proceso de almacenamiento (ej: hidrólisis, desamidación, oxidación, agregación, proteólisis, etc.).

PRODUCTO PARA RECONSTITUIR: Aquel que se presenta en una forma intermedia, para adquirir su aspecto final, en el momento que es llevado al mismo en la forma indicada por el fabricante. Con frecuencia se adopta esta modalidad de presentación de un medicamento, cuando el producto es muy poco estable en su forma definitiva.

PRODUCTO TERMINADO (ACABADO): producto que ha sido sometido a todas la etapas de producción, incluyendo el envasado en el recipiente final y el etiquetado.

PROTOCOLO: Documento organizado que describe con claridad las actividades a desarrollar para lograr un objetivo previamente definido.

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD: Documento que describe el procedimiento a seguir para desarrollar un estudio de estabilidad definido. En el se establece tanto el diseño experimental, como la metodología para evaluar la información y obtener las conclusiones.

PRUEBAS DE ESTABILIDAD: Serie de ensayos diseñados para obtener información sobre la estabilidad de un producto farmacéutico y/o un IFA, con el objetivo de definir su tiempo de vida útil y/o período de utilización, bajo condiciones específicas de almacenamiento y envase.

REGISTRO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD: Es el documento propiedad del titular, donde se lleva el registro de los resultados y cálculos de todas las pruebas y análisis efectuados, así como también las observaciones realizadas en los estudios de estabilidad. Este documento o archivo (con existencia en cualquier medio comprobable) debe estar refrendado por la persona responsable de la realización del estudio. Podrá ser sometido a inspección por la autoridad sanitaria pertinente.



REPLICA: Datos obtenidos cuando una muestra es sometida dos o más veces a un mismo **análisis o a determinaciones repetidas.**

REPROCESO: Reelaboración de todo o parte de un lote de un producto, de calidad inaceptable en una etapa definida de la producción, de tal forma que por medio de una o más operaciones adicionales, su calidad se modifica hasta ser aceptable según sus especificaciones.

SEGURIDAD: Sinónimo de inocuidad. Corresponde a la característica de un medicamento de poder utilizarse sin mayores posibilidades de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento, es por lo tanto, una característica relativa y en farmacología clínica su evaluación es problemática debida a la falta de definiciones operativas o por razones éticas y legales. Sin embargo, mediciones tales como el rango de concentraciones terapéuticas permiten, en ciertos casos, la comparación de la seguridad relacionada con la utilización de determinados medicamentos.

SISTEMA DE ENVASE Y CIERRE: Se considera la suma de todos los componentes del empaque que en conjunto contienen y protegen la forma de dosificación, esto incluye los componentes de empaque primario y secundario, si este último está diseñado para proporcionar una protección adicional PFT. El término sistema de empaque es equivalente al sistema de envase cierre.

SOLVATO: Forma cristalina de un compuesto que contiene moléculas de un solvente.

TEMPERATURA MEDIA CINÉTICA: También designada como temperatura cinética media. En los estudios de estabilidad en donde no es posible controlar en forma estricta la temperatura, por ser desarrollados a condiciones ambientales, se asigna a los resultados cinéticos encontrados, una temperatura especial, la que es calculada con base en las fluctuaciones observadas en la temperatura de almacenamiento real. Se considera que esta temperatura, provoca el mismo cambio en el IFA que podría experimentar bajo el intervalo de temperaturas fluctuantes a que está sometido, durante un periodo de tiempo definido. La temperatura cinética media es mayor que el promedio aritmético de la T° y tiene en cuenta la ecuación de Arrhenius Para calcular la temperatura



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

cinética media se emplea, la formula de J:D: Haynes (J. Pharm. Sci., 60:927-929, 1971).

TIEMPO DE VIDA ÚTIL (Periodo de vida útil o vida de anaquel): Es el periodo de tiempo durante el cual un medicamento, si es almacenado correctamente, se espera que cumpla con las especificaciones, como fue determinado por los estudios de estabilidad sobre un número de lotes del producto. El tiempo de vida útil es utilizado para establecer la fecha de expiración de cada lote.

TIEMPO DE VIDA ÚTIL DEFINITIVO O PERÍODO DE VALIDEZ COMPROBADO: Es el tiempo de vida útil finalmente asignado a un producto y determinado por el desarrollo de los estudios de envejecimiento natural, realizados sobre el producto en el envase y empaque en que se va a comercializar. Los estudios de envejecimiento natural, no necesariamente se desarrollan hasta agotar la capacidad de vida real del producto. El período de validez está sujeto a cambios, que pueden ser solicitados por el fabricante, a las autoridades sanitarias, a medida que se generen nuevos datos comprobatorios de la estabilidad, hasta por un tiempo máximo de cinco (5) años.

TIEMPO DE VIDA UTIL TENTATIVA: Período de vida útil provisional determinado por proyección de los datos obtenidos en estudios de estabilidad acelerada o de envejecimiento acelerado, aplicados al producto en el mismo envase primario en que va a ser comercializado.

TOLERANCIA EN LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Son las variaciones en temperatura y humedad relativa, aceptables en las instalaciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad formal.

TRAMA: Diseño especial que se le confiere a un dispositivo intravaginal o intrauterino

TRANSFORMACION POLIMORFICA: Transición que ocurre bajo ciertas condiciones de presión y temperatura, entre los diferentes ordenamientos cristalinos que presenta un compuesto que experimenta polimorfismo.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

USP VIGENTE: De acuerdo con el decreto 677/95, la última edición de la Farmacopea Americana que se encuentra a disposición del público, incluidos los Suplementos.

VALIDACION: Procedimiento para establecer la evidencia documentada, que provee un alto grado de seguridad, de que un proceso específico entrega los resultados esperados.

ZONA CLIMÁTICA: Comprende los sectores que se distinguen en el mundo por sus características prevalentes en las condiciones climáticas anuales, con base en el concepto de W.Green. Para Colombia le corresponde la zona climática IVB: Temperatura de $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ y Humedad Relativa de $75\pm 5\%$.



8. ANEXO- 1

PROCEDIMIENTO ESTADISTICO PARA ESTABLECER LA SIMILITUD DE LOTES SOMETIDOS A ESTUDIOS DE ESTABILIDAD (14)

El procedimiento empleado para verificar la igualdad de modelos que sigue la tendencia del deterioro de los lotes, depende del diseño estadístico experimental empleado.

Diseños estadísticos experimentales de un solo punto final de muestreo:

Cuando se efectúan diseños con muestreo de un solo punto, se comparan las medias de los porcentajes remanentes o degradados (según decida el experimentador), desde el inicio, hasta el tiempo de muestreo indicado, con sus correspondientes desviaciones estándar.

Si se comparan solamente dos lotes se emplea una prueba de t y partiendo de la hipótesis nula de igualdad de medias, $H_0: \bar{X}_{Lote1} = \bar{X}_{Lote2}$.

Cuando se comparan tres o más lotes se utiliza una prueba de Fisher para igualdad de medias y varianzas, partiendo de la hipótesis nula de igualdad de medias, $H_0: \bar{X}_{Lote1} = \bar{X}_{Lote2} = \bar{X}_{Lote3}$.

Diseños estadísticos experimentales con una serie de muestreos en función del tiempo.

En este caso, se parte de la hipótesis de que la concentración remanente o la concentración degradada o si es del caso la concentración formada, es una función del tiempo y en esta situación, debe existir una relación de funcionalidad entre la concentración (variable dependiente y) y el tiempo (variable independiente x) y esa relación se debe ajustar a un cierto modelo matemático ($y = f_x$).

Por lo tanto, nos encontramos frente a una regresión y la prueba a ejecutar es la prueba de Fisher para demostrar igualdad de modelos, mediante el cálculo de la F de Fisher a partir de las sumas de cuadrados de las regresiones individuales y conjuntas.

La hipótesis nula planteada en este caso es:

$$H_0: M_{Lote 1} = M_{Lote 2} = M_{Lote 3} \dots$$



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

La que va acompañada de sus correspondientes hipótesis alternas a saber:

$$H_{01}: M_{\text{Lote } 1} = M_{\text{Lote } 2} \neq M_{\text{Lote } 3}$$

$$H_{02}: M_{\text{Lote } 1} \neq M_{\text{Lote } 2} = M_{\text{Lote } 3}$$

$$H_{03}: M_{\text{Lote } 1} \neq M_{\text{Lote } 2} \neq M_{\text{Lote } 3}$$

La suma de cuadrados de la regresión SCR se calcula de acuerdo con la ecuación:

$$SCR_{\text{Lotes } n} = \sum y^2 - A \sum y - B \sum xy$$

La \hat{F} , se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\hat{F} = \frac{[SCR_{\text{Total}} - (SCR_{\text{Lote } 1} + SCR_{\text{Lote } 2} + \dots)]/g_{l_n}}{(SCR_{\text{Lote } 1} + SCR_{\text{Lote } 2} + \dots)/g_{l_d}}$$

Si la $\hat{F} < F_c$, con $\alpha=0,05$ y $g_{l_n}; g_{l_d}$, se dispone de la evidencia suficiente para aceptar la H_0 y declarar la igualdad de modelos.

Si la $\hat{F} > F_c$, con $\alpha=0,05$ y $g_{l_n}; g_{l_d}$, se rechaza la H_0 y no se puede declarar la igualdad de modelos y se debe establecer si la causa se debe a una diferencia de interceptos o de pendientes. Para ello se deben emplear los grados de libertad correspondientes en cada caso, para el ensayo de Modelos, el de Interceptos y el de Pendientes.

Grados de libertad	Modelos	Interceptos	Pendientes
Numerador (g_{l_n})	$=2(L-1)$	$=(L-1)$	$=(L-1)$
Denominador (g_{l_d})	$=(n-2*L)$	$=(n-2*L)$	$=(n-L-1)$

L: número de lotes. n: número de parejas de datos involucrados.

Si el rechazo de la H_0 es por una diferencia en los Interceptos, la situación es manejable, pues basta con efectuar un ajuste con el porcentaje de exceso admitido a tiempo cero y se acepta la tesis de igualdad de modelos.

Si el rechazo de la H_0 es por una diferencia en las pendientes, no hay manera de solucionar la situación y los lotes diferentes deben ser manejados en forma independiente. En estos casos, tiene más peso o importancia para el cálculo de la vida útil probable, el lote o los lotes que se degradan con mayor velocidad.



Libertad y Orden

9. ANEXO- 2

CALCULO DE LA VIDA UTIL DEL MEDICAMENTO A PARTIR DE LOS DATOS EXPERIMENTALES. (2)

Se entiende por vida útil o vida de anaquel experimental aquel período de tiempo durante el que, bajo condiciones experimentales definidas (tipo de empaque, temperatura, humedad relativa) un lote cumple completamente los requerimientos. La vida útil experimental está limitada por aquel punto en el tiempo al que, una de las características de calidad no cumple más los requerimientos.

La vida útil experimental mínima, es aquel período de tiempo durante el que todos los lotes cumplen completamente los requerimientos con una probabilidad del 95%.

Cálculo de la vida útil experimental mínima.

Para cada lote, todos los valores obtenidos en los ensayos son calculados como un porcentaje del valor medio de la prueba inicial de todos los lotes. Para unas condiciones experimentales definidas (por ejemplo 30°C y 75% de HR) se calcula la línea de regresión a partir de todos los pares de valores, por el método de los mínimos cuadrados. Se traza la recta de regresión partiendo del valor medio del ensayo inicial para todos los lotes. (21,22)

Para cada valor Y_R el punto correspondiente Y_c sobre la curva de límite de confianza inferior, se puede calcular utilizando la siguiente ecuación:

$$Y_c = f(x) = \bar{y} + B(x - \bar{x}) \pm t_{\alpha,gl} * \sqrt{\frac{\sum(Y_R - y)^2}{n - 2}} * \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(x - \bar{x})^2}{\sum(x - \bar{x})^2}}$$

y = Concentración remanente obtenida al tiempo x

Y_R = Punto correspondiente sobre la línea de regresión en el tiempo x .

$\bar{y} = A$ = Promedio de todos los valores de y (intercepto de la recta de regresión)

x = Tiempo.

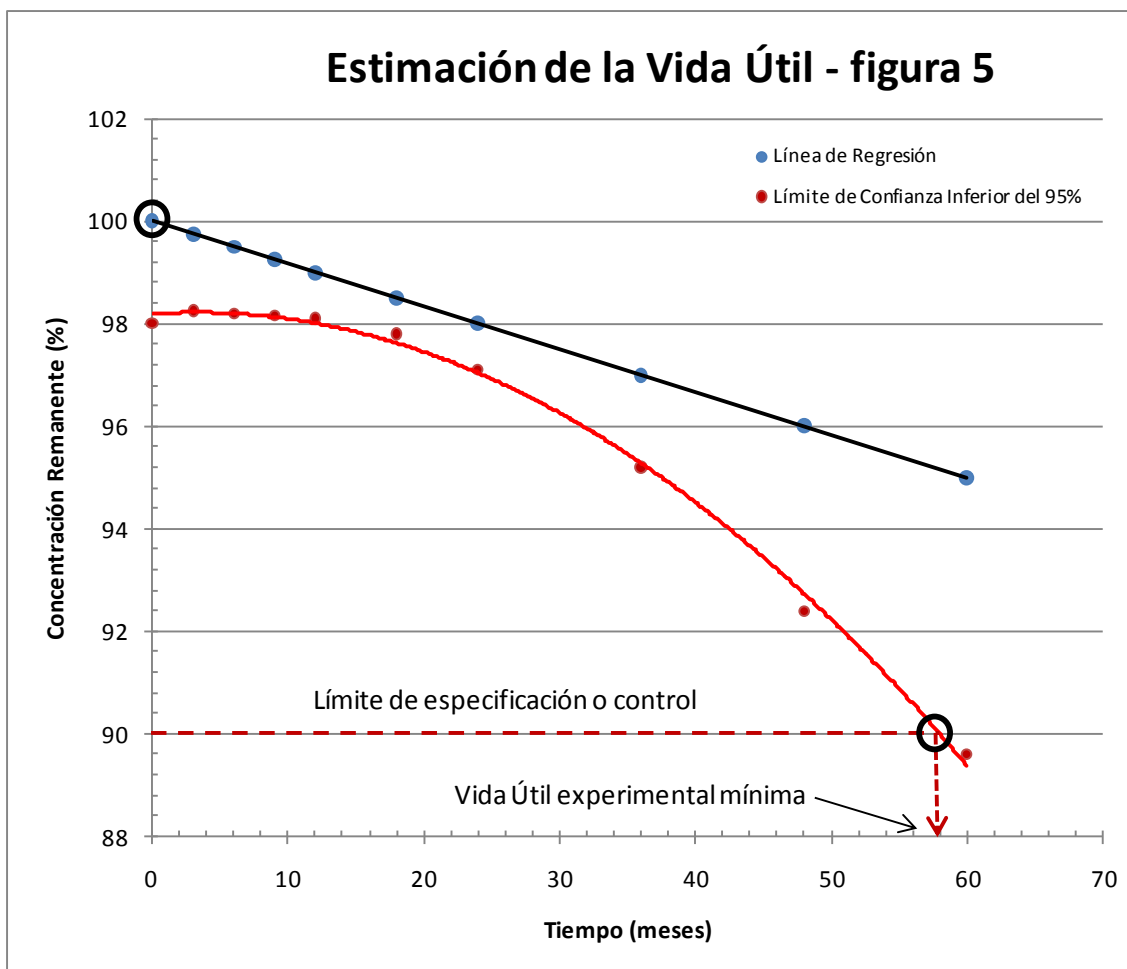


Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

- \bar{x} = Promedio de todos los valores de x.
- B = Pendiente de la línea de regresión.
- n = Número de parejas de valores (x, y)
- t = Valor de la distribución de student para (n-2) grados de libertad y una probabilidad P=95% (de una sola cola).

El intercepto de la curva del límite de confianza inferior sobre el valor de control límite, da la mínima vida útil experimental (como se muestra en la figura 5) y que para el caso corresponde a 58 meses.

Vida útil: Se denomina como vida útil el período de tiempo durante el que la preparación puede ser utilizada.





Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Estimación de la Vida útil

La vida útil se puede estimar para una condición climática determinada, teniendo en cuenta los siguientes factores:

- a. Todos los resultados de las pruebas de estabilidad.
- b. La vida útil experimental mínima.
- c. El período de ensayo.

La vida útil estimada corresponde a las condiciones en las cuales se haya desarrollado el experimento. Dado que la información corresponde a un estudio de envejecimiento natural, la vida útil estimada puede tener en algunos casos valores relativamente altos, pero no se puede solicitar en ningún caso, más de 5 años.



10. APÉNDICE 1.

Condiciones para el ensayo de estabilidad de largo plazo identificadas por los estados miembros de la OMS y presentadas en las tablas 1 y 2, del Anexo 2, Apéndice 1 del Informe 43 de la OMS del año 2009. (1)

Tabla 1. Criterios propuestos y condiciones del estudio de largo plazo.

Zona Climática	Definición	Criterio Temperatura media anual medida al aire libre/Presión parcial de vapor de agua media anual	Condiciones de ensayo a largo plazo
I	Clima templado	$\leq 15^{\circ}\text{C} / \leq 11 \text{ hPa}$	$21^{\circ}\text{C} / 45\% \text{ HR}$
II	Clima Subtropical y Mediterráneo	$>15 \text{ a } 22^{\circ}\text{C} / > 11 \text{ a } 18 \text{ hPa}$	$25^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ HR}$
III	Clima caliente y seco	$>22^{\circ}\text{C} / \leq 15 \text{ hPa}$	$30^{\circ}\text{C} / 35\% \text{ HR}$
IVA	Clima caliente y húmedo	$>22^{\circ}\text{C} / >15 \text{ a } 27 \text{ hPa}$	$30^{\circ}\text{C} / 65\% \text{ HR}$
IVB	Clima caliente y muy húmedo	$>22^{\circ}\text{C} / >27 \text{ hPa}$	$30^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ HR}$

Otras condiciones para los estudios de estabilidad acelerados y si aplica de condiciones intermedias se presentan en la tabla 2 del Anexo 2, Apéndice 1 del Informe 43 de la OMS del año 2009. (1)



11. APÉNDICE 2

Ejemplos de parámetros para evaluar (1)

Sección I Para Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs)

Por lo general, se deben evaluar la apariencia, efectuar el ensayo y los productos de degradación para todos los IFAs. También deben ser estudiados cuando aplica otros parámetros del IFA que sean susceptibles de cambiar.

Sección II Para productos farmacéuticos Terminados (PFT)

Se presenta la siguiente lista de parámetros para cada presentación, como una guía para los tipos de ensayos a ser incluidos en un estudio de estabilidad. En general, se deben evaluar la apariencia, efectuar el ensayo y los productos de degradación, también como el contenido de preservantes y conservantes si esto aplica.

Se debe controlar la calidad microbiológica de las formas de dosificación estériles de dosis múltiples y de las no estériles. Se deben desarrollar las pruebas de desafío (Challenge test), por lo menos al comienzo y al final de la vida útil. Tales ensayos deberían normalmente ser realizados como parte del programa de desarrollo, por ejemplo, centro de los estudios primarios de estabilidad. No se requiere que sean repetidos en los estudios de estabilidad subsiguientes, a menos que se haya efectuado algún cambio que tenga un efecto potencial sobre el estatus microbiológico.

No se espera que toda la lista de ensayos sea realizada en cada tiempo de muestreo. Esto aplica en particular a los ensayos de esterilidad, el que debe ser desarrollado para la mayoría de los productos estériles al comienzo y al final del periodo del ensayo de estabilidad. Los ensayos para pirógenos y endotoxinas bacterianas pueden ser limitados al momento de liberación. Las formas de dosificación estériles que tienen materiales secos (povos o productos liofilizados) y soluciones empacadas en ampolletas de vidrio selladas no necesitan ensayos microbiológicos adicionales más allá del punto inicial del muestreo. El nivel de contaminación microbiana en líquidos envasados en contenedores de vidrio con precintos flexibles o en envase plásticos debe ser evaluado no más que al comienzo y al final del estudio de estabilidad; si los



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

datos de largo plazo suministrados a la autoridades regulatorias para la autorización del registro sanitario no cubren el periodo completo de vida útil, se debe suministrar también el nivel de contaminación microbiana en el último punto.

No se busca que la lista de ensayos presentados para cada forma de dosificación sea exhaustiva, ni tampoco se espera que todos los ensayos listados sean incluidos en el diseño de un protocolo de estabilidad para un producto farmacéutico terminado en particular (PFT) (por ej., un ensayo de olor debe ser realizado solamente cuando es necesario y con consideración a la seguridad del analista).

La orientación del producto almacenado, como por ej., de pie versus invertido, es necesario incluirla en el protocolo, cuando el contacto del producto con el sistema de cierre puede esperarse que afecte la estabilidad del producto contenido, o donde haya ocurrido un cambio en el sistema de envase cierre.

Tabletas:

Disolución (o si se justifica desintegración), contenido de agua y dureza / Friabilidad.

Cápsulas:

- ***Cápsulas dura de gelatina:*** Fragilidad, disolución (o sí justifica desintegración), contenido de agua y nivel de contaminación microbiana.

- ***Cápsulas blandas de gelatina:***

Disolución (o sí justifica desintegración), nivel de contaminación microbiana, pH, filtración o fugas y formación de película.

Soluciones orales, suspensiones y emulsiones:

Formación de precipitado, claridad (para las soluciones); pH, viscosidad, extractables, nivel de contaminación microbiana.

Adicionalmente para las suspensiones se debe considerar, la dispersabilidad, las propiedades reológicas, el tamaño de partícula medio y la distribución del tamaño de partícula. También si aplica, pueden ser examinadas las conversiones polimórficas.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Adicionalmente para las emulsiones debe ser evaluada, la separación de fases, el tamaño medio y la distribución de tamaño de los glóbulos dispersos.

Polvos y granulados para solución o suspensión oral:

Contenido de agua y tiempo de reconstitución.

Los productos reconstituidos (soluciones y suspensiones) se deben evaluar como se describió anteriormente bajo el título “soluciones orales, suspensiones y emulsiones”, después de la preparación de acuerdo con las recomendaciones de la etiqueta y a lo largo del máximo periodo de uso propuesto.

Inhaladores dosificados y aerosoles nasales:

Uniformidad de contenido por dosis, número etiquetado de dosis por recipiente que cumple con la uniformidad de contenido por dosis, distribución aerodinámica de tamaño de partícula, evaluación microscópica, contenido de agua, velocidad de descarga, nivel de contaminación microbiana, liberación de la válvula (peso de descarga), extractables/lixiviables provenientes de componentes plásticos y elastoméricos, pérdida de peso, liberación por bombeo, material extraño particulado y extractables/lixiviables provenientes de componentes plásticos y elastoméricos del envase, cierre y bomba. Las muestras deben ser almacenadas en posición vertical o invertidas/u orientadas de costado.

Para los aerosoles tipo suspensión, se debe efectuar un examen microscópico de la apariencia de los componentes de la válvula y del contenido de partículas grandes del envase, cambios en morfología de las partículas del IFA, cantidad de aglomerados, crecimiento cristalino, material extraño particulado, corrosión de la parte interna del envase o deterioro de los empaques.

Atomizadores nasales: soluciones y suspensiones

Claridad (para las soluciones), nivel de contaminación microbiana, pH, material particulado, uniformidad de contenido de la unidad de dosificación atomizada, número de descargas por envase que cumplen con la uniformidad de contenido de la unidad de dosificación atomizada, distribución del tamaño de partícula y/o gota, pérdida de peso, liberación por bombeo, evaluación microscópica (para suspensiones), material extraño particulado y extractables/lixiviables provenientes de componentes plásticos y elastoméricos del envase, cierre y bomba.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

Preparaciones tópicas, oftálmicas y óticas:

Los productos incluidos en esta amplia categoría son ungüentos, cremas, lociones, pastas, geles, soluciones, gotas oftálmicas y atomizadores cutáneos.

- Las preparaciones tópicas deben ser evaluadas desde el aspecto de claridad, homogeneidad, pH, suspendibilidad (para lociones), consistencia, viscosidad, distribución de tamaño de partícula (para suspensiones cuando sea posible), nivel de contaminación microbiana/esterilidad y pérdida de peso (cuando sea apropiado).
- La evaluación de los productos oftálmicos u óticos (por ej. cremas, ungüentos, soluciones y suspensiones) debe incluir los siguientes atributos adicionales: esterilidad, material particulado y volumen extractable.
- La evaluación de los atomizadores cutáneos debe incluir: presión, pérdida de peso, peso neto dispensado, velocidad de liberación, nivel de contaminación microbiana, patrón de atomización, contenido de agua y distribución de tamaño de partícula (para suspensiones).

Supositorios:

Intervalo de ablandamiento, desintegración y disolución (a 37 C).

Parenterales de pequeño volumen (PPVs):

Color, Claridad (para las soluciones), material particulado, pH, esterilidad, endotoxinas.

Los estudios de estabilidad para polvos para reconstituir soluciones inyectables deben incluir el monitoreo para el color, el tiempo de reconstitución y el contenido de agua. Los parámetros específicos para ser examinados a intervalos apropiados a lo largo del máximo período que se espera utilizar el producto una vez reconstituido y almacenado bajo la(s) condición(es) recomendadas en la etiqueta, deben incluir la claridad, el color, el pH, la esterilidad, pirógenos/endotoxinas y material particulado. Es apropiado considerar el monitoreo de la esterilidad después de la reconstitución del producto por ej. en el caso de las jeringas de doble cámara donde se proclama que la reconstitución puede ser realizada sin comprometer la esterilidad.

- Los estudios de estabilidad para las suspensiones para inyección deben incluir, además de los ensayos indicados, la distribución de tamaño de partícula, la dispersabilidad y las propiedades reológicas.



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

- Los estudios de estabilidad para las emulsiones para inyectar deben incluir, además de los ensayos ya indicados, la separación de fases, la viscosidad, el tamaño medio y la distribución de los glóbulos de la fase dispersa.

Parenterales de gran volumen (PGVs):

Color, claridad, material particulado, pH, esterilidad, pirógenos/endotoxinas y volumen.

Parches Transdérmicos:

Velocidad de liberación in vitro, fugas o pérdidas, nivel de contaminación microbiana/ esterilidad y fuerza de desprendimiento y adhesión.



12. APÉNDICE 3

Leyendas recomendadas en el etiquetado (1)

1. Ingredientes farmacéuticos activos

Las leyendas que deben ser utilizadas si están soportadas por los estudios de estabilidad para ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) se listan en la tabla 1

Tabla 1. Leyendas recomendadas en el etiquetado para IFAs.

Condición de ensayo bajo la que la estabilidad del IFA ha sido demostrada	Leyenda recomendada en la etiqueta ^a
25°C/60% HR (largo plazo) 40°C/75% HR (acelerado)	“No se almacene por encima de 25°C”
25°C/60% HR (largo plazo) 40°C/65% HR (intermedia, cuando falla el acelerado)	“No se almacene por encima de 25°C” ^b
30°C/65% HR (largo plazo) 40°C/75% HR (acelerado)	“No se almacene por encima de 30°C” ^b
30°C/75% HR (largo plazo) 40°C/75% HR (acelerado)	“No se almacene por encima de 30°C”
5°C ± 3°C	“Almacenar en un refrigerador (2°C a 8°C)”
-20°C ± 5°C	“Almacenar en congelador”

^a Durante el almacenamiento, transporte y distribución del IFA, se deben observar las Buenas Prácticas de Comercio y Distribución (BPCD) para materiales farmacéuticos de partida. Detalles sobre almacenamiento y requerimientos de etiquetado se pueden encontrar en las Guías de Buenas Prácticas de Almacenamiento para Productos Farmacéuticos de la OMS.

^b Si aplica, se debe adicionar la leyenda “Protéjase de la humedad”.

2. Productos Farmacéuticos Terminados

Las leyendas que deben ser utilizadas si están soportadas por los estudios de estabilidad para productos farmacéuticos terminados (PFTs) se listan en la tabla 2.

En principio, los PFTs deben ser empacados en envases que aseguren la estabilidad y protejan al PFT del deterioro. Una leyenda de almacenamiento no debe ser utilizada para compensar por el empleo de un material inferior o inadecuado. Leyendas de etiquetado adicionales que podrían ser utilizadas en



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

casos donde el resultado del ensayo de estabilidad demuestre factores limitantes, se listan en la tabla 3.

Tabla 2. Leyendas recomendadas en el etiquetado de productos farmacéuticos terminados (PFTs)

Condición de ensayo bajo la que la estabilidad del PFT ha sido demostrada	Leyenda recomendada en la etiqueta ^a
25°C/60% HR (largo plazo) 40°C/75% HR (acelerado)	“No se almacene por encima de 25°C”
25°C/60% HR (largo plazo) 40°C/65% HR (intermedia, cuando falla el acelerado)	“No se almacene por encima de 25°C” ^b
30°C/65% HR (largo plazo) 40°C/75% HR (acelerado)	“No se almacene por encima de 30°C” ^b
30°C/75% HR (largo plazo) 40°C/75% HR (acelerado)	“No se almacene por encima de 30°C”
5°C ± 3°C	“Almacenar en un refrigerador (2°C a 8°C)”
-20°C ± 5°C	“Almacenar en congelador”

^a Durante el almacenamiento, transporte y distribución del IFA, se deben observar las Buenas Prácticas de Comercio y Distribución (BPCD) para materiales farmacéuticos de partida. Detalles sobre almacenamiento y requerimientos de etiquetado se pueden encontrar en las Guías de Buenas Prácticas de Almacenamiento para Productos Farmacéuticos de la OMS.

^b Si aplica, se debe adicionar la leyenda “Protéjase de la humedad”.

Tabla 3. Leyendas adicionales de etiquetado para utilizar en aquellos casos donde los estudios de estabilidad demuestran factores limitantes.

Factor limitante	Leyenda adicional de etiquetado, cuando se requiera
PFTs que no toleran la refrigeración	“No refrigere o congele”
PFTs que no tolera la congelación	“No congelar”
PFTs sensible a la luz	“Proteger de la luz”



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

PFTs que no pueden tolerar el calor excesivo, por ej. supositorios	Almacenar y transportar por debajo de 30°C
PFTs higroscópicos	“Almacenar en condición seca”

Dependiendo de la forma farmacéutica y de las propiedades del PFT puede haber un riesgo de deterioro debido a cambios físicos si está sujeto a bajas temperaturas, por ej. Líquidos y semisólidos. En ciertos casos, la temperatura baja también tiene un efecto sobre el empaque. Se puede necesitar una leyenda adicional para tener en cuenta estas posibilidades.



13. BIBLIOGRAFIA:

1. Anexo 2, Informe 43 OMS, 2009
2. Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos; mayo de 1994
3. Moore, D.E., Journal of Pharmaceutical Sciences, 65, 1447 (1976); 66, 1282 (1977); 72, 180 (1983).
4. Sanvordeker, D.R., Journal of Pharmaceutical Sciences, 65, 1452 (1976).
5. Lachman, L., Swartz C.J. y Cooper J., Journal of the American Pharmaceutical Association, 49, 213 (1960).
6. Kaufman, J.E., "IES Lighting Handbook" (1981).
7. International Conference on Harmonization (ICH), Q1B Photostability testing of New Drug substances and Products.
8. USP, Farmacopea de los Estados Unidos de América.
9. Guideline for Industry. Text on Validation of Analytical Procedures. ICH-Q2A March 1995.
10. Guidance for Industry. Validation of Analytical Procedures: Methodology. ICH-Q2B November 1996
11. Debesis, E., Boehlert J.P., Givand T.E., y Sheridan J.C., "Submitting HPLC methods to the Compendia and Regulatory Agencies", Pharmaceutical Technological, 6 (9), 120-137 (1982).
12. Connors, K.A., Amidon G.L. y Kennon L., "Chemical Stability of Pharmaceuticals", John Wiley and Sons New York, 1979.
13. Carstensen J.T., Franchini M. y Ertel K, "Statistical Approaches to Stability Protocol Design", J.Pharm.Sci. 81, (3), 303-308, (1992)



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

14. International Conference on Harmonization (ICH) - Guidance for Industry: Q1E Evaluation of Stability Data.
15. Banker, G.S. y Rhodes C.T. "Modern Pharmaceuticals", Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 7, 454, (1979)
16. Cooper, M.S., "Quality Control in the Pharmaceutical Industry", Academic Press, New York, 1, 118, (1972).
17. Lachman, L., Lieberman H.A. y Kanig J.L., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2nd Edition, Lea & Febiger, Philadelphia, p.210, (1976).
18. Zografis, G., "Physical Stability Assessment of Emulsions and Related Disperse Systems: A Critical Review", Journal of Society of Cosmetic Chemists, 33, 345-358 (November 1982).
19. Sharmach, R.E., "Dosage Reproducibility of Inhalation Metering Aerosol Drug Dose Delivery System" presented at the American Pharmaceutical Association Meeting, March 31, 1981, St. Louis.
20. Easterling, R.G., "Discrimination Intervals for Percentiles in Regression," Journal of the American Statistical Association, 64, 1031-41 (1969).
21. Carstensen, J.T. y Nelson E., "Terminology regarding labeled and contained amounts in dosage forms", Journal of Pharmaceutical Sciences, 65, (2): 311-312 (1976).
22. Hartmann V., Krummen K., Schnabel G. y Bethke H., "Techniques of Stability Testing and Shelf-life Predictions", Pharm. Ind. 44, (1), 71-79 (1982)
23. Bancroft, T.A., "Analysis and Inference for Incompletely Specified Models Involving the Use of Preliminary Test(s) of Significance", Biometrics, 20 (3), 427-442 (1964).
24. Pope D.G., "Accelerated Stability Testing for Prediction of Drug Stability", Primera Parte. D&CI 54-62 y 116, Nov. de 1980.



Ministerio de la Protección Social

República de Colombia

25. Pope D.G., "Accelerated Stability Testing for Prediction of Drug Stability", Segunda Parte. D&CI 48-66 y 110-116, Dic. de 1980
26. Lordi N.G., Scott M.W., "Stability Charts, Design and Application to Accelerated Stability Testing of Pharmaceuticals", J.Pharm.Sci. 54, (4), 531-537 (1965)
27. Carstensen J.T. "Drug Stability - Principles and Practices", Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, USA.



BIBLIOGRAFIA GENERAL CONSULTADA

28. "Stability of Pharmaceutical Products" Colección de las conferencias dadas en el Seminario celebrado en Salzburgo del 9 al 11 de junio de 1976.
29. Grimm Wolfgang, "Stability testing of Drug Products. State Requirements in Europe, Japon and USA", Edited by Dr. W.Grimm and Dr. K.Thomae GmbH, D-Biberach, International APV Symposium on Stability Testing of Pharmaceutical Products, Munich, Diciembre 2-4 (1985).
30. "Stability Tests on Active Substances and Finished Products" Nota para la Guía relacionada con la aplicación de la sección F de la parte 1 del Anexo a la Directiva 75/318/ECC. (III/66/87-EN, Rev.4), Pharm. Ind. 51, (4), 420-422 (1989)
31. "Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics" Center for Drugs and Biologics, Food and Drug Administration Department of Health and Human Services, U.S. Government Printing Office, Febrero de 1987.
32. "Conclusiones de las Mesas Redondas sobre los requisitos mínimos para las pruebas de estabilidad para medicamentos" Secretaria de Salud, Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 18, (3), 20-24 (1987)
33. Jauregui Vicente A., Goñi Leza M del M., Dios Vieitez M del C., "Regulaciones concernientes a ensayos de estabilidad de Medicamentos en Francia", Industria Farmacéutica, 137-142, marzo-abril (1991)
34. PMA'S Joint Q.C-PDS Stability Committee, "Stability Concepts", Pharmaceutical Technology, 42-48, junio (1984)