

1040. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

1

2 **CONSIDERACIONES GENERALES**

3 En los productos farmacéuticos pueden
4 ocurrir, a lo largo del tiempo, procesos
5 irreversibles de naturaleza química, física o
6 microbiológica que afecten la estabilidad del
7 Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) o de los
8 excipientes. La magnitud y velocidad de estos
9 procesos pueden ser consecuencia de las
10 propiedades intrínsecas de la formulación en su
11 envase primario, o de factores externos tales
12 como temperatura, luz, aire o humedad.

13 Los estudios de estabilidad se efectúan para
14 determinar el período de vida útil y las
15 condiciones de almacenamiento en las cuales
16 los productos farmacéuticos se mantienen
17 dentro de las especificaciones sobre identidad,
18 potencia, pureza y atributos vinculados a su
19 eficacia y seguridad.

20 En las formulaciones en solución, la
21 degradación química constituye el fenómeno
22 principal, mientras que, en dispersiones y
23 formas farmacéuticas sólidas y semisólidas, los
24 fenómenos físicos también son relevantes. Es
25 importante también considerar la estabilidad
26 microbiológica de los productos.

27 La estabilidad de los productos
28 farmacéuticos, en su envase primario final, debe
29 ser demostrada mediante el empleo de métodos
30 apropiados. Tales métodos deben adecuarse a la
31 forma farmacéutica del producto en estudio.

32 Los procedimientos analíticos utilizados para
33 determinar la estabilidad química deben permitir
34 la cuantificación del IFA, u otro componente de
35 la formulación, en presencia de sus productos de
36 degradación.

37 Las propiedades físicas vinculadas a la
38 eficacia y seguridad de la formulación deben
39 estudiarse empleando una metodología adecuada
40 que permita revelar cambios en las propiedades
41 originales.

42 Los estudios de estabilidad deben orientarse
43 considerando la zona climática correspondiente
44 a la región donde serán destinados.

45 **ALCANCE**

46 Este capítulo describe los criterios aplicables
47 al diseño, desarrollo y evaluación de estudios de
48 estabilidad de productos farmacéuticos y
49 materias primas, con el objeto de establecer
50 periodos de vida útil, condiciones de

almacenamiento y seguimiento de la
estabilidad en productos aprobados.

DEFINICIONES

Datos primarios de estabilidad - Son los datos analíticos obtenidos de la sustancia o el producto farmacéutico en estudio, almacenado en el envase primario definitivo bajo determinadas condiciones de almacenamiento, que permiten establecer la frecuencia de los controles o el periodo de vida útil propuesto.

Degradación forzada - Estos estudios se llevan a cabo para obtener datos sobre los productos y mecanismos de descomposición de la sustancia y verificar la aptitud de los métodos analíticos propuestos. Su naturaleza depende del tipo de sustancia y producto farmacéutico. Los ensayos pueden realizarse sobre un único lote de material e incluir el efecto de temperaturas superiores a las condiciones elegidas para el estudio acelerado, por ejemplo, en incrementos de 10 °C (50, 60, etc.), el efecto de la humedad relativa (HR) (por ejemplo, 75 % o mayor), oxidación y fotólisis y su susceptibilidad a la hidrólisis a distintos valores de pH.

La elección de las condiciones de estrés debe basarse en información bibliográfica (fuentes reconocidas internacionalmente) y/o conocimiento de la estructura molecular y probables mecanismos de degradación del IFA y excipientes.

Lote piloto - Lote producido para fines experimentales, generalmente de menor tamaño que el lote de producción (1/10 del tamaño productivo). Para comprimidos y cápsulas 1/10 del tamaño productivo o 100.000 unidades (el que sea mayor). La técnica de fabricación debe simular a la que va a ser empleada en producción a escala industrial. Un lote piloto puede elaborarse para destinarlo a estudios de estabilidad, desarrollo, etcétera, entre otros estudios.

Estudio de estabilidad acelerado - Estudio diseñado para aumentar la velocidad de degradación química o cambios en las propiedades físicas de una sustancia o un producto farmacéutico, empleando condiciones de almacenamiento extremas. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir la vida útil del producto farmacéutico en condiciones normales de almacenamiento.

103 Los resultados de los estudios acelerados deben
104 ser complementados por los estudios de
105 estabilidad de larga duración. Estos datos
106 pueden también emplearse para evaluar efectos
107 químicos a largo plazo en condiciones no
108 aceleradas y para evaluar el impacto de
109 desviaciones de corta duración de las
110 condiciones de almacenamiento declaradas en
111 el rótulo, como las que pueden ocurrir durante
112 el transporte y distribución. Los resultados de
113 estudios acelerados no siempre predicen los
114 cambios físicos.

115 **Estudio de larga duración (en tiempo**
116 **real)** - Estudio diseñado para la evaluación de
117 las características de estabilidad física,
118 química, biológica y microbiológica de un
119 producto farmacéutico o un IFA bajo las
120 condiciones de almacenamiento recomendadas,
121 que cubre todo el periodo de vida útil o el
122 periodo de reanálisis propuesto.

123 **Fecha de reanálisis de materias primas -**
124 Fecha en que se debe realizar un nuevo análisis
125 para verificar que el IFA o excipiente
126 almacenado es aún apropiado para su uso.

127 **Fecha de vencimiento** - Las expresiones
128 de “fecha de caducidad”, “fecha de

129 vencimiento” y “fecha de expiración” son
130 equivalentes.

131 La fecha de vencimiento, establecida en base
132 a los estudios de estabilidad, identifica el
133 período durante el cual se estima que el IFA o
134 producto farmacéutico cumple con los requisitos
135 de la monografía indicados en esta Farmacopea,
136 siempre que se conserve en las condiciones de
137 almacenamiento prescritas. Esta limita el tiempo
138 durante el cual el IFA o producto farmacéutico
139 puede ser dispensado o usado.

140 **Fecha límite de uso** - Los productos
141 farmacéuticos que requieran ser reconstituidos
142 y/o diluidos antes de su empleo/utilización /
143 previo a su administración, (por ejemplo, polvo
144 para suspensión oral, polvo estéril para
145 inyección, etc.); deben indicar una fecha límite
146 de uso en base a estudios de estabilidad que
147 avalen el período de uso propuesto indicado en
148 el rótulo y/o prospecto, en las condiciones de
149 almacenamiento establecidas. En los casos que
150 se pueda utilizar más de un disolvente o para
151 aquellos productos que se formulan para ser
152 utilizados adicionados a otros productos, los
153 estudios de estabilidad deberán realizarse para
154 cada uno de los disolventes y mezcla
155 respectivamente.

156 **Registros representativos** – Corresponde
157 a una selección de los datos primarios
158 provenientes de aquellos ensayos indicativos de
159 estabilidad, por ejemplo: cromatogramas y/o
160 espectros representativos (estándar, muestra,
161 adecuabilidad), cuaderno del analista,
162 tratamientos estadísticos, planillas de cálculo
163 etc., según requerimientos de la Autoridad
164 Sanitaria basados en el documento vigente
165 “Guía Buenas Prácticas de Fabricación para
166 Elaboradores, Importadores/ Exportadores de
167 Medicamentos de Uso Humano”.

168 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

169 MATERIAS PRIMAS

170 **Procedimientos y criterios** - Las
171 especificaciones sobre las condiciones de
172 almacenamiento, el tiempo de vida útil y el
173 período de reanálisis de los IFA y excipientes
174 que se utilizan en la preparación de los
175 productos farmacéuticos, deben basarse en
176 estudios de estabilidad que abarquen sus
177 propiedades físicas, químicas y
178 microbiológicas. Dichas especificaciones
179 deben garantizar el mantenimiento de la
180 identidad, pureza y potencia, si correspondiere.

181 De un modo general, los estudios de
182 estabilidad acelerados se llevan a cabo sobre un
183 lote piloto durante 6 meses y, el de larga
184 duración, sobre por lo menos tres lotes piloto,
185 debiendo cubrir un mínimo de 12 meses para un
186 periodo de vida útil de 24 meses. Deben
187 aplicarse métodos indicadores de estabilidad
188 validados/verificados, los cuales deben disponer
189 de registros representativos.

190 **Especificaciones** - Los límites de aceptación
191 deben incluir límites máximos individuales y
192 totales para productos de degradación e
193 impurezas. En la *Tabla 1* se indican las
194 condiciones de estudios de larga duración,
195 acelerados y tiempos mínimos.

196 **Condiciones de almacenamiento durante**
197 **el estudio** - La duración del estudio y las
198 condiciones de almacenamiento deben ser
199 suficientes para cubrir la distribución,
200 almacenamiento y período de uso subsiguiente
201 de la sustancia. La aplicación de las mismas
202 condiciones de almacenamiento empleadas para
203 el estudio del producto farmacéutico facilita la
204 evaluación y revisión comparativa de los
205 resultados.

206 Si se producen cambios significativos
207 durante los 6 meses de almacenamiento bajo las

208 condiciones del estudio acelerado, deben
209 realizarse estudios adicionales en condiciones
210 intermedias. Un cambio significativo a
211 40 °C / 75 % HR o a 30 °C / 60 % HR se
212 define como la falta de cumplimiento de las
213 especificaciones.

214 Los datos (de estudios acelerados o en
215 condiciones intermedias) pueden emplearse
216 para evaluar el impacto de las variaciones en
217 las condiciones de almacenamiento declaradas
218 en el rótulo, que pueden producirse durante la
219 distribución y el almacenamiento.

220 **Frecuencia de los ensayos** - Para los
221 estudios de larga duración, la frecuencia de
222 ensayo debe ser suficiente para establecer las
223 características de estabilidad de la sustancia.
224 Para estudios de sustancias con un periodo de
225 reanálisis de por lo menos 12 meses, en el
226 ensayo de larga duración se establece un
227 ensayo cada 3 meses durante el primer año,
228 cada 6 meses durante el segundo año y luego
229 anualmente. Se recomienda, para los estudios
230 acelerados de 6 meses, un mínimo de tres
231 puntos que incluyan los puntos inicial y final.

232 **Envases** - Los envases que se utilicen en
233 los estudios de estabilidad de larga duración
234 deben ser iguales a los envases a utilizar para la

235 distribución de la sustancia. En el caso de
236 envases de gran capacidad, pueden emplearse
237 envases de las mismas características, pero de
238 menor tamaño.

239 **Evaluación** - El grado de variabilidad de los
240 lotes individuales compromete las
241 extrapolaciones que deban hacerse sobre los
242 futuros lotes de producción con respecto al
243 cumplimiento de las especificaciones hasta la
244 fecha de reanálisis.

245 Una aproximación aceptable para los
246 atributos cuantificables, que disminuyen con el
247 tiempo, consiste en determinar el tiempo en el
248 cual el límite inferior del intervalo de confianza
249 ($p = 95 \%$) para la curva de degradación media
250 se intercepte con el límite inferior del intervalo
251 de aceptación. Si se trata de una propiedad
252 cuantificable que aumenta con el tiempo, se
253 determina el tiempo al cual el límite superior del
254 intervalo de confianza ($p = 95 \%$) para la curva
255 de degradación media se intercepte con el límite
256 superior del intervalo de aceptación. Si el
257 análisis muestra que la variabilidad lote a lote es
258 pequeña, resulta ventajoso combinar los datos en
259 una estimación total; esto puede realizarse
260 aplicando ensayos estadísticos apropiados. Si
261 no es apropiado combinar datos de varios lotes,

262 el periodo de reanálisis puede determinarse a
263 partir del lote que se mantenga dentro de las
264 especificaciones del tiempo menor.

265 La naturaleza de las degradaciones
266 determina la necesidad de una transformación
267 de los datos para el análisis de regresión lineal.

268 Comúnmente, la relación puede ser
269 representada por una función lineal, cuadrática
270 o cúbica sobre una escala aritmética o
271 logarítmica. Es aconsejable emplear métodos
272 estadísticos para ensayar la bondad del ajuste
273 de los datos sobre todos los lotes y lotes
274 combinados (cuando corresponda) de las
275 curvas o rectas obtenidas.

276 En algunos casos, es posible extrapolar los
277 datos del estudio de larga duración más allá del
278 periodo de observación, para extender el
279 periodo de reanálisis, particularmente cuando
280 los datos del estudio acelerado apoyan esta
281 posibilidad, la bondad del ajuste de cualquier
282 modelo matemático, el tamaño del lote, la
283 existencia de otros datos de estabilidad, el
284 conocimiento del mecanismo de degradación,
285 etc. En estos casos se supone que las
286 características cinéticas de la degradación
287 permanecen invariables más allá de los datos
288 observados, esta circunstancia debe

289 demostrarse al justificar cualquier extrapolación.

290 **Rotulado** - Sobre la base de la evaluación
291 de la estabilidad de la sustancia, debe
292 establecerse un intervalo de temperaturas de
293 almacenamiento de acuerdo con los requisitos
294 establecidos. Cuando corresponda, deben
295 establecerse requisitos específicos
296 particularmente para sustancias que no admiten
297 el congelamiento.

298 Como resultado de la información obtenida a
299 partir del estudio de estabilidad, debe indicarse
300 la fecha de reanálisis.

301 **ESTUDIOS DE ESTABILIDAD SOBRE** 302 **PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

303 **Procedimientos y criterios** - El diseño del
304 programa de estabilidad para un producto
305 farmacéutico debe hacerse sobre la base de la
306 información obtenida durante los estudios de
307 preformulación y formulación. Se deben
308 estimar los cambios que pueden ocurrir durante
309 el almacenamiento y sobre esta base seleccionar
310 las variables de la formulación a estudiar
311 durante el ensayo. La información de
312 estabilidad tanto en los estudios de estabilidad
313 acelerado como en los de larga duración (o
314 *Diseño Reducido*, cuando aplique) debe

315 obtenerse sobre tres lotes piloto de la misma
316 formulación/forma farmacéutica y
317 concentración en los envases primarios
318 definitivos y tener proceso de manufactura
319 igual o similar al lote productivo. Cuando sea
320 posible, los lotes del producto deben elaborarse
321 empleando lotes diferentes de IFA. En aquellos
322 casos en que se disponga de información que
323 demuestre que el IFA es estable, estos pueden
324 realizarse sobre dos lotes piloto.

325 Los ensayos deben cubrir todos los
326 atributos que puedan modificarse durante el
327 almacenamiento y aquellos que tengan
328 influencia sobre la calidad, seguridad y eficacia
329 y contar con registros representativos para cada
330 uno de ellos. Los procedimientos analíticos
331 deben validarse o verificarse, y ser indicadores
332 de la estabilidad.

333 Los ensayos a realizar durante el estudio
334 deben comprender no solamente la estabilidad
335 química y biológica sino también los cambios
336 en las propiedades físicas y características
337 organolépticas, atributos microbiológicos y
338 ensayos funcionales. Deben determinarse,
339 además, el mantenimiento de la concentración
340 y eficacia de los conservantes si estuvieran
341 presentes, mediante ensayos y valoraciones

342 apropiadas, al menos al inicio y al final de los
343 estudios de estabilidad. En general, se considera
344 aceptable, salvo consideraciones específicas, que
345 estos agentes antimicrobianos no excedan un \pm
346 20% de lo declarado para cada forma
347 farmacéutica.

348 **Especificaciones** - Los criterios de
349 aceptación del período de vida útil deben
350 determinarse considerando toda la información
351 de estabilidad disponible.

352 Cuando corresponda, se deben incluir los
353 límites máximos para los productos de
354 degradación y para otras determinaciones, por
355 ejemplo, límites máximos o mínimos para
356 tamaño de partícula o velocidad de disolución.

357 Las condiciones y tiempos mínimos de
358 estudios de larga duración y acelerados para un
359 período de vida útil de 24 meses son los
360 indicados en las *Tablas 1, 2 y 3* para productos a
361 temperatura ambiente, productos refrigerados y
362 productos conservados en freezer
363 respectivamente. Los estudios de larga duración
364 son obligatorios y deben cubrir un mínimo de
365 doce meses para iniciar su presentación para el
366 registro, aunque deben continuar hasta
367 completar el periodo de vida útil usualmente
368 solicitado de 24 meses.

369 Puede ser necesario aplicar consideraciones
370 especiales para los productos que cambien
371 física o químicamente a bajas temperaturas, por
372 ejemplo, las suspensiones o emulsiones que
373 pueden sedimentar o separarse, los aceites y las
374 preparaciones semisólidas que pueden
375 aumentar su viscosidad. Cuando se emplean
376 bajas temperaturas, el ensayo acelerado de seis
377 meses deberá efectuarse a una temperatura por
378 lo menos 15 °C por encima de la temperatura
379 designada para el estudio de larga duración,
380 junto con condiciones apropiadas de humedad
381 relativa para esa temperatura. Por ejemplo,
382 para un producto que debe ser almacenado bajo
383 refrigeración, el ensayo acelerado deberá
384 realizarse a 25 ± 2 °C / 60 ± 5 % HR.

385 El estudio de estabilidad acelerado y los de
386 condición intermedia son optativos, pero
387 pueden emplearse para evaluar el efecto de
388 períodos cortos de no cumplimiento de las
389 condiciones de almacenamiento fijadas, (por
390 ejemplo, durante la distribución). Asimismo,
391 pueden utilizarse para complementar los
392 estudios de larga duración para el período de
393 vida útil propuesto. En caso de que los
394 estudios acelerados complementen los de larga
395 duración, el período de vida útil corresponderá

396 a 12 meses más de los realizados en las
397 condiciones naturales.

398 Para productos farmacéuticos destinados al
399 almacenamiento a temperatura ambiente, la
400 evaluación debe comenzar con cualquier cambio
401 significativo en la condición acelerada y, en su
402 caso, en la condición intermedia, y el progreso a
403 través de las tendencias y la variabilidad de los
404 datos a largo plazo. Las circunstancias bajo las
405 cuales puede ser apropiada la extrapolación del
406 período de vida útil más allá del período
407 cubierto por los datos a largo plazo (X) son
408 delineadas en el *Árbol para la toma de*
409 *decisiones* de la *Figura 1*.

410 **Condiciones de almacenamiento durante**
411 **el estudio** - La duración del estudio y las
412 condiciones de almacenamiento deben ser
413 suficientes para cubrir la distribución,
414 almacenamiento y periodo de uso subsiguiente
415 (por ejemplo, la reconstitución y/o dilución
416 según se indique en el rótulo y/o prospecto). En
417 el caso de productos que deben ser
418 reconstituidos y/o diluidos para su
419 administración, se deben establecer las
420 condiciones de almacenamiento y las
421 correspondientes fechas de vencimiento para el
422 producto antes y después de reconstituido y/o

423 diluido. En los casos en que la dilución
424 implique diferentes disolventes, las condiciones
425 de almacenamiento y fechas de caducidad
426 deben determinarse para cada uno de ellos.

427 El almacenamiento bajo condiciones de
428 humedad relativa altas se aplica
429 particularmente a productos farmacéuticos
430 sólidos. Para productos tales como soluciones,
431 suspensiones, etc., contenidos en envases
432 diseñados para proveer una barrera permanente
433 a la pérdida de agua, el almacenamiento

434 específico bajo condiciones de humedad relativa
435 alta no es necesario, pero debe aplicarse el
436 mismo intervalo de temperaturas. La humedad
437 relativa baja (por ejemplo, 10 a 20 % HR) puede
438 afectar adversamente a productos envasados en
439 envases semipermeables (por ejemplo,
440 soluciones en bolsas plásticas, gotas nasales en
441 envases plásticos pequeños, etc.) y debe
442 considerarse la realización del ensayo bajo tales
443 condiciones, según lo indicado en la *Tabla 4*.

445 **Tabla 1. Condiciones de almacenamiento para estudios de estabilidad de larga duración para materias primas o**
446 **productos farmacéuticos destinados a ser almacenados a temperatura ambiente en Zona 2**
447

TIPO DE ESTUDIO	TEMPERATURA	HUMEDAD	TIEMPOS MÍNIMOS
Estudios de larga duración	25 ± 2 °C	60 ± 5 %	12 meses
Estudios acelerados	40 ± 2 °C	75 ± 5 %	6 meses
Estudios intermedios	30 ± 2 °C	65 ± 5 %	6 meses

448
449 **Tabla 2. Condiciones de almacenamiento para estudios de estabilidad de larga duración para materias primas o**
450 **productos farmacéuticos destinados a ser almacenados en refrigerador**
451

TIPO DE ESTUDIO	TEMPERATURA	HUMEDAD	TIEMPOS MÍNIMOS
Estudios de larga duración	5 ± 3 °C	-	12 meses
Estudios acelerados	25 ± 2 °C	65 ± 5 %	6 meses

452

Tabla 3. Condiciones de almacenamiento para estudios de estabilidad de larga duración para materias primas o productos farmacéuticos destinados a ser almacenados en freezer

TIPO DE ESTUDIO	TEMPERATURA	HUMEDAD	TIEMPOS MÍNIMOS
Estudios de larga duración	-20 ± 5 °C	-	12 meses

Tabla 4. Condiciones de almacenamiento para estudios de estabilidad de larga duración para productos farmacéuticos contenidos en envases que no proveen una barrera permanente a la pérdida de agua

TIPO DE ESTUDIO	TEMPERATURA	HUMEDAD	TIEMPOS MÍNIMOS
Estudios de larga duración	25 ± 2 °C	40 ± 5 %	12 meses
Estudios acelerados	40 ± 2 °C	≤ 25 %	6 meses
Estudios intermedios	30 ± 2 °C	60 ± 5 %	6 meses

En los productos de naturaleza acuosa contenidos dentro de envases semipermeables, además de la estabilidad física, química, biológica y microbiológica se deberá evaluar la eventual pérdida de agua en condiciones de baja humedad relativa 40 %.

Si bajo condiciones de almacenamiento aceleradas sólo se produce un cambio significativo en lo que respecta a la pérdida de agua, no es necesario efectuar estudios bajo condiciones de almacenamiento intermedias. No obstante, se deberán suministrar datos que demuestren que el producto farmacéutico no va a sufrir una pérdida de agua significativa durante el tiempo de vida útil asignado, si se lo almacena a 25 °C y la HR de referencia es de 40 %.

Se considera modificación significativa una pérdida de agua del 5 % respecto del valor inicial para un producto contenido en un envase semipermeable después de un almacenamiento equivalente a 3 meses a 40 °C y HR < 25%. Sin embargo, si el envase es pequeño (1 mL o menos) o el producto es monodosis, una pérdida de agua de 5 % o más después de un almacenamiento equivalente a 3 meses a 40 °C y HR < 25 % puede resultar apropiada si se la justifica.

Frecuencia de los ensayos - La frecuencia de los ensayos debe ser suficiente para establecer las características de estabilidad del producto.

489 Para estudios de larga duración, se establece un
490 ensayo cada 3 meses durante el primer año,
491 considerando el tiempo inicial al momento de
492 finalizar la etapa de acondicionamiento primario;
493 cada 6 meses durante el segundo año y luego
494 anualmente. Los estudios acelerados deben
495 ensayarse en un mínimo de tres tiempos, incluyendo
496 los puntos iniciales y finales. Para los estudios en
497 condiciones intermedias deben ensayarse como
498 mínimo cuatro tiempos, incluyendo inicio y fin.

499 **Envases** - El estudio debe efectuarse en el
500 envase primario definitivo.

501 **Evaluación** - El grado de variabilidad de los
502 lotes individuales compromete, en cierta medida,
503 las extrapolaciones que deban hacerse sobre los
504 futuros lotes de producción con respecto al
505 cumplimiento de las especificaciones hasta la fecha
506 de vencimiento.

507 Debe adoptarse un enfoque sistemático para la
508 presentación y la evaluación de la información de
509 estabilidad que debe cubrir, según corresponda,
510 características físicas, químicas, biológicas y
511 microbiológicas, incluyendo propiedades
512 particulares del producto farmacéutico (por
513 ejemplo, velocidad de disolución para las formas
514 sólidas de uso oral).

515 Un enfoque aceptable para los atributos
516 cuantificables que se supone deben disminuir
517 con el tiempo, consiste en determinar el
518 tiempo al cual el límite inferior del intervalo
519 de confianza ($p = 95\%$) para la curva de
520 degradación media intercepte el límite
521 inferior del intervalo de aceptación. Para los
522 atributos que aumentan con el tiempo, se
523 determina el tiempo al cual el límite superior
524 del mismo intervalo de confianza intercepta el
525 límite superior del intervalo de aceptación. Si
526 el análisis muestra que la variabilidad lote a
527 lote es pequeña, es ventajoso combinar los
528 datos en una estimación total, y esto puede
529 realizarse aplicando ensayos estadísticos
530 apropiados. Si no es apropiado combinar
531 datos de varios lotes, la vida útil puede
532 determinarse a partir del lote que se haya
533 mantenido dentro de las especificaciones
534 durante el menor tiempo.

535 La naturaleza de las degradaciones
536 determinará la necesidad de la transformación
537 de los datos para el análisis de regresión
538 lineal. Comúnmente, la relación puede ser
539 representada por una función lineal,
540 cuadrática o cúbica sobre una escala
541 aritmética o logarítmica. Es aconsejable

542 emplear métodos estadísticos para probar la bondad
543 del ajuste de los datos sobre todos los lotes y lotes
544 combinados (cuando corresponda) de las rectas o
545 curvas obtenidas.

546 **DISEÑOS REDUCIDOS DE ESTUDIOS DE**
547 **ESTABILIDAD: DISEÑO DE LOS**
548 **EXTREMOS Y DISEÑO DE MATRIZ**

549 Un diseño reducido es aquel en dónde las
550 muestras, para cada combinación de factores, no
551 son ensayadas en todos los intervalos.

552 Ambos diseños son aplicables en estudios de
553 estabilidad de productos farmacéuticos. Para
554 estudios de materias primas, el diseño de los
555 extremos no es aplicable y el de matriz es de
556 utilidad limitada.

557 **Diseño de los Extremos**

558 En el cronograma de estabilidad, sólo las
559 muestras de los extremos de los factores de diseño
560 (concentración, tamaño del envase y/o llenado,
561 cierre), son ensayadas en todos los intervalos como
562 en un estudio completo.

563 El diseño asume que la estabilidad de los niveles
564 intermedios está representada por los extremos
565 ensayados.

566 Debe demostrarse que los extremos
567 seleccionados son verdaderamente los extremos.

568 **Factores de Diseño**

569 Son las variables a ser evaluadas en el
570 estudio para determinar sus efectos sobre la
571 estabilidad del producto.

572 *Concentración* - El diseño de los extremos
573 puede ser aplicado a estudios de productos
574 con múltiples concentraciones de idéntica o
575 muy cercana formulación, por ejemplo:
576 cápsulas de distinta concentración de la
577 misma mezcla de polvo; comprimidos de
578 diferente concentración elaborados por
579 compresión de distintos pesos del mismo
580 granulado; soluciones orales de diferente
581 concentración con formulaciones que difieren
582 sólo en el excipiente minoritario (colorantes y
583 saborizantes).

584 No se puede aplicar para diferentes
585 excipientes usados en las distintas
586 concentraciones.

587 *Cierre del envase, tamaño y/o llenado* -
588 Puede ser aplicado a estudios de estabilidad
589 de productos con el mismo cierre del envase,
590 donde el tamaño o el llenado varía mientras
591 que los demás factores permanecen
592 constantes.

593 Con justificación este diseño puede aplicarse al
594 mismo envase con distintos cierres.

595 Si la estabilidad de los extremos muestra ser
596 diferente, los niveles intermedios deberían no ser
597 considerados más estables que el extremo menos
598 estable.

599 A modo de ejemplo, en la *Tabla 5*, se muestran
600 tres concentraciones y tres tamaños de envases. Los
601 lotes para cada combinación seleccionada son
602 ensayados en cada intervalo como un diseño
603 completo (X).

604 **Consideraciones del diseño**

605 Si después de comenzar los estudios uno de los
606 extremos ya no está previsto para comercializarse,
607 el diseño del estudio se puede mantener para
608 respaldar los productos intermedios que se
609 sometieron a análisis de extremos. Se deberá
610 proporcionar una declaración de compromiso para
611 llevar a cabo estudios de estabilidad en los extremos
612 comercializados después de la aprobación. Antes de
613 aplicar un diseño de análisis de extremos, se debe
614 evaluar su efecto en el cálculo del periodo de
615 repetición de análisis o de la vida útil. Si se
616 demuestra que la estabilidad de los extremos es
617 diferente, los productos intermedios no deben
618 considerarse como más estables que el extremo
619 menos estable (es decir, la vida útil de los productos

620 intermedios no debe ser superior a la del
621 extremo menos estable).

622

623

624

625

Tabla 5. Ejemplo de diseño de los extremos

626

Concentración		50 mg			75 mg			100 mg		
Lote		1	2	3	1	2	3	1	2	3
	15 mL	X	X	X				X	X	X
Tamaño del envase	100 mL									
	500 mL	X	X	X				X	X	X

627

Diseño de matriz

628

629

630

631

632

633

634

Se selecciona un subconjunto del número total de muestras posibles para todas las combinaciones de factores que deberían ser ensayadas a un intervalo dado. En el intervalo subsiguiente, otro subconjunto de muestras, para todas las combinaciones de factores, debería ser ensayado.

637

638

639

640

641

642

643

644

645

Factores de Diseño

Concentración - Puede ser aplicado a estudios de estabilidad de productos con múltiples concentraciones de idéntica o muy cercana formulación.

Con la adecuada justificación, este diseño reducido puede ser aplicado a diferentes concentraciones donde cambian la proporción

646

647

648

649

650

651

652

653

654

655

656

657

658

659

660

661

662

663

relativa de drogas y excipientes o se usan diferentes excipientes o sistemas de cierre del envase.

En las *Tablas 6 y 7* se muestran un análisis de matriz para un producto con dos concentraciones (1 y 2). Los términos “reducción de la mitad” y “reducción de un tercio” se refieren a una reducción estratégica aplicada a un diseño de estudio completo. Por ejemplo, una “reducción de la mitad” elimina inicialmente uno de cada dos intervalos del diseño completo y una “reducción de un tercio” elimina inicialmente uno de cada tres.

En los ejemplos que se muestran en las *Tablas*, las reducciones son menos de la mitad y de un tercio debido a la inclusión de las pruebas completas de todas las combinaciones de factores en algunos

664 intervalos. Estos ejemplos incluyen las pruebas
 665 completas en los intervalos: inicial, final, y de 12
 666 meses (X). Por lo tanto, en el ejemplo de la *Tabla 6*,
 667 la reducción final es menos de la mitad (24/48) o,

668 en la correspondiente a la *Tabla 7*, de un
 669 tercio (16/48) ya que como se observa, en
 670 realidad es de 15/48 y 10/48, respectivamente.

671
 672

Tabla 6. Ejemplo de diseño de matriz con reducción de la mitad

Intervalo (meses)	0	3	6	9	12	18	24	36
Lote 1	X	X		X	X		X	X
Concentración 1	Lote 2	X	X		X	X	X	X
	Lote 3	X		X		X	X	X
	Lote 1	X		X		X		X
Concentración 2	Lote 2	X	X		X	X	X	X
	Lote 3	X		X		X	X	X

673
 674

Tabla 7. Ejemplo de diseño de matriz con reducción de un tercio

Intervalo (meses)	0	3	6	9	12	18	24	36
Lote 1	X	X		X	X		X	X
Concentración 1	Lote 2	X	X	X		X	X	X
	Lote 3	X		X	X	X	X	X
	Lote 1	X		X	X	X	X	X
Concentración 2	Lote 2	X	X		X	X	X	X
	Lote 3	X	X	X		X	X	X

675

676

Consideraciones del diseño

677
678 Todas las combinaciones de factores seleccionados
679 deben ser analizadas al principio y al final del estudio,
680 mientras que sólo ciertas fracciones de las
681 combinaciones designadas se deben analizar en cada
682 momento intermedio.

683 Si no hay datos disponibles de un estudio completo
684 para el período de vida útil propuesto antes de su
685 aprobación, las combinaciones de factores deberían ser
686 analizadas al menos 12 meses o hasta el último
687 intervalo previo a la presentación.

688 Además, datos de al menos tres intervalos, incluido
689 el inicial, deberían estar disponibles para cada
690 combinación de factores seleccionados a través de los
691 primeros 12 meses del estudio.

Evaluación de los datos

692
693 Los datos de estabilidad de los estudios en un diseño
694 reducido deben tratarse de la misma manera que los
695 datos de los estudios de diseño completo.

**ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE
PRODUCTOS DURANTE SU UTILIZACIÓN**

696
697
698 Los estudios de estabilidad para productos en uso se
699 diseñan para evaluar la estabilidad de productos
700 multidosis reconstituidos o para soluciones que deben
701 diluirse o mezclarse para su administración, teniendo en
702 cuenta las variables que implican las condiciones de uso
703 indicadas en el prospecto.

704 Los estudios de estabilidad de
705 productos en uso deben realizarse en el
706 producto terminado reconstituido y/o
707 diluido a lo largo del período de vida
708 útil.

709 Se debe diseñar el estudio de
710 estabilidad simulando el uso real del
711 producto. Se extraen cantidades
712 dosificadas de producto a intervalos de
713 tiempo comparables a los descritos en
714 el prospecto/ terapéutica, utilizando las
715 indicaciones que figuran en el envase.

716 Para evaluar las propiedades
717 químicas, físicas y microbiológicas del
718 producto terminado los ensayos deben
719 ser realizados en intervalos de tiempo
720 intermedios y al inicio y final del
721 período de vida útil en uso propuesto,
722 sobre la cantidad de producto
723 remanente en el envase.

724 Se deben analizar un mínimo de
725 dos lotes en escala piloto, uno de ellos
726 debe estar cercano a la fecha de
727 vencimiento.

**ESTUDIOS DE
FOTOESTABILIDAD**

728
729

730 Las propiedades intrínsecas de fotoestabilidad de un
731 IFA y un producto farmacéutico, deben ser evaluadas
732 para demostrar que la exposición a la luz no resulta en
733 un cambio irreversible. Normalmente, los estudios de
734 fotoestabilidad se hacen por única vez y sobre un solo
735 lote. En aquellos casos en los cuales se obtengan
736 resultados no concluyentes, por ejemplo: cambios en el
737 aspecto, color y claridad de la solución, valoración,
738 degradación; se deberán ensayar dos lotes adicionales.

739 Los cambios en la formulación o envasado del
740 producto farmacéutico podrían requerir la repetición de
741 este tipo estudios, a menos que se documente
742 debidamente una justificación que avale la no
743 realización de este ensayo.

744 Puede ser apropiado probar ciertos productos tales
745 como líquidos de infusión, cremas dérmicas, etc., para
746 respaldar su fotoestabilidad en uso.

747 El estudio se puede realizar sobre: IFA, producto
748 terminado fuera de su envase primario, producto
749 terminado en su envase primario y/o secundario. No
750 debe aplicarse al producto una vez reconstituido o
751 diluido. Se debe utilizar como control el producto
752 mantenido en la oscuridad bajo las mismas condiciones
753 ensayadas.

754 Fuente de luz

755 Las fuentes de luz que se describen a continuación
756 pueden usarse para las pruebas de fotoestabilidad. Se

757 debe mantener un control apropiado de
758 la temperatura para minimizar el
759 efecto de los cambios de temperatura
760 localizados o incluir un control en
761 condiciones de oscuridad en el mismo
762 ambiente, a menos que se justifique lo
763 contrario.

764 Opción 1. Cualquier fuente de luz
765 que esté diseñada para producir una
766 emisión similar a la del estándar de
767 emisión D65/ID65, tal como una
768 lámpara fluorescente de luz artificial
769 diurna que combine emisiones visible
770 y ultravioleta (UV), lámpara de xenón
771 o de halogenuro metálico. D65 es el
772 estándar reconocido
773 internacionalmente para la luz de día al
774 aire libre. ID65 es el equivalente al
775 estándar de la luz diurna interior e
776 indirecta. Para una fuente de luz que
777 emite una radiación significativa por
778 debajo de 320 nm, se pueden instalar
779 filtros apropiados para eliminar dicha
780 radiación.

781 Opción 2. Para la opción 2, la
782 misma muestra debe exponerse tanto a
783 la lámpara fluorescente blanca fría

784 como a la UV cercana. Deberá emplearse una lámpara
785 fluorescente blanca fría que produzca una emisión
786 similar a la especificada en guías internacionalmente
787 reconocidas. La lámpara UV cercana debe producir una
788 distribución espectral entre 320 nm y 400 nm, con una
789 energía de emisión máxima entre 350 nm y 370 nm y
790 debe tener una proporción significativa de la radiación
791 UV en las siguientes 2 bandas, de 320 a 360 nm y de
792 360 a 400 nm.

793 ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO DE 794 ESTABILIDAD

795 Estos estudios tienen como objetivo monitorear si
796 en un producto farmacéutico se mantienen el periodo de
797 vida útil y las condiciones de almacenamiento
798 aprobadas en casos tales como:

- 799 1. Modificación cualitativa o cuantitativa de una
800 formulación.
- 801 2. Cambio de proveedores de materias primas,
802 fundamentalmente del IFA.
- 803 3. Modificaciones en el proceso de manufactura.
- 804 4. Cambio de escala de producción.
- 805 5. Modificación del envase primario y cierre del
806 producto, incluida la modificación del material.
- 807 6. Cambio de envase.

808 En tales situaciones, la estabilidad debe ser
809 monitoreada acorde a un protocolo de seguimiento que
810 permita la detección de cambios en los parámetros

811 indicativos de estabilidad, como, por
812 ejemplo, niveles de impurezas, perfiles
813 de disolución, pH, etc.; asociados al
814 producto en el envase de venta, puntos
815 críticos de control en la elaboración a
816 escala industrial, entre otros.

817 Estos estudios aplican
818 principalmente al producto
819 farmacéutico contenido en su envase
820 de venta, pero debe considerarse
821 también, en el protocolo de
822 estabilidad, los productos intermedios,
823 como cuando son almacenados por
824 largos períodos de tiempo, antes del
825 acondicionamiento primario y/o
826 enviado desde el área de fabricación al
827 área de acondicionamiento con
828 intervalos de tiempo considerables
829 entre cada una de las etapas.

830 El número de lotes y la frecuencia
831 de análisis deben aportar la
832 información suficiente como para
833 poder realizar el análisis estadístico.
834 Luego del registro, los tres primeros
835 lotes de comercialización y
836 posteriormente, de manera periódica
837 programada, como una política de
838 verificación de que todas las etapas

839 relacionadas con la manufactura de un producto están
840 bajo control, como mínimo analizar un lote por año de
841 cada concentración y de cada tipo de envase, en las
842 condiciones de conservación aprobadas e indicadas en
843 rótulos y prospectos.

844 Las condiciones de almacenamiento y la duración
845 de los estudios deben ser consistentes con las de los
846 estudios de estabilidad realizados previos al registro.
847

Figura 1. Árbol para la toma de decisiones.

