

REPÚBLICA DE CUBA

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA

**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

REGULACIÓN 24-2000

**REQUERIMIENTOS DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA EL
REGISTRO DE NUEVOS INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS**

Cecmed, Ave. 17 no. 20005, Siboney, Apdo. Postal 16065, CP 11600, Ciudad de La Habana, CUBA
Tel: 218622/218645, Fax (537) 214023, Correo electrónico: cecmed@cecmed.sld.cu

1. Generalidades

Los estudios de estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos están dirigidos a brindar evidencias de su comportamiento a través del tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como la temperatura, humedad y la luz, que permitan establecer sus condiciones de almacenamiento y el período de reanálisis o rechequeo.

Las propiedades físico-químicas de los ingredientes activos farmacéuticos y su estabilidad son factores de considerable influencia en la estabilidad de los productos farmacéuticos y de aquí la importancia de normar cómo deben conducirse estos estudios.

Debido a que Cuba se encuentra ubicada en la zona climática IV, caracterizada por una elevada temperatura y alta humedad relativa, se han tomado en consideración, elementos de la "Extensión de la Conferencia Internacional de Armonización Tripartita de los Estudios de Estabilidad de Nuevas Sustancias y Productos para los Países de las Zonas Climáticas III y IV.

En la presente Regulación se establecen los requerimientos para la realización de estudios de estabilidad para nuevos ingredientes farmacéuticos activos cuyos resultados se presentan como parte de la Información Químico - Farmacéutica y Biológica de las Solicitudes de Inscripción en el Registro de Medicamentos de las formas de dosis que los incluyen. Para estos nuevos ingredientes comúnmente, no están establecidos los procesos de degradación o descomposición. Aborda las características del diseño, condición y aplicación de los estudios de estabilidad que deben realizarse al ingrediente farmacéutico activo para los medicamentos clasificados por su grado de novedad como Categoría A en los "Requisitos para la Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos en Cuba" y para estos ingredientes que son fabricados con un método propio por su fabricante.

Los principios generales que aquí se detallan se aplican a las sustancias biológicas y biotecnológicas, mientras que las particularidades se tratan en la Regulación del CECMED "Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Biológicos y Biotecnológicos".

Esta Regulación no contempla los estudios de estabilidad que se realizan a una sustancia durante las fases de investigación y que se incluyen en las Solicitudes de Autorización de Ensayos Clínicos. En esos casos se deben presentar evidencias de estabilidad de acuerdo con la etapa de que se trate, se emplean generalmente lotes experimentales y las condiciones y período de almacenamiento, frecuencia de ensayo, número de lotes y evaluación están en dependencia de cada caso. Los procedimientos de ensayo pueden ser validados solo preliminarmente y las especificaciones a evaluar son las de liberación preliminares, todo lo que implica que se aparten considerablemente de los lineamientos que aquí se establecen.

Tampoco abarca esta Regulación los requerimientos de los estudios requeridos para cambios en el ingrediente farmacéutico activo, los que serán objeto de una regulación independiente.

El solicitante es responsable de confirmar el período de rechequeo establecido originalmente mediante la continua evaluación de las propiedades de estabilidad del ingrediente y por este motivo no se aceptarán estudios formales a largo plazo que se hayan realizado con más de 5 años de previos a la presentación de la solicitud de inscripción del producto.

2. Definiciones

Cambio Significativo: A los efectos de esta Regulación un cambio significativo se define como todo el que una vez producido implica que el ingrediente activo no cumpla sus especificaciones.

Ensayos de Estrés: Son los que se realizan para determinar la estabilidad intrínseca de la molécula mediante el establecimiento de sus patrones de degradación y la validación de la estabilidad, indicando cuan adecuados son los procedimientos analíticos empleados, como son los estudios de fotoestabilidad. Son parte de la estrategia de desarrollo y se llevan a cabo en condiciones más severas que las de los ensayos acelerados.

Ensayos Acelerados: Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química o de cambios físicos del ingrediente farmacéutico activo mediante el empleo de condiciones de almacenamiento exageradas como parte de un protocolo de estabilidad definitivo. Estos datos, conjuntamente con los obtenidos a largo plazo, permiten evaluar los efectos químicos en condiciones no aceleradas y el impacto de cortos períodos fuera de las condiciones de almacenamiento indicadas. Pueden no ser siempre predictivos de los cambios físicos.

Estudios a Largo Plazo o a tiempo real: Evaluación de la estabilidad de las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del ingrediente activo que se extienden a toda la duración esperada del período de reensayo que se presenta en la solicitud y que aparecerá en el rotulado.

Estudios Formales: Estudios de estabilidad primarios dirigidos a demostrar que el ingrediente activo mantiene sus especificaciones durante el período de reensayo si se conserva en las condiciones de almacenamiento recomendadas. Estos estudios son los que se presentan como parte de la documentación de la Solicitud de Inscripción de la forma terminada que incluye al ingrediente o sustancia farmacéutica activa y se realizan siguiendo un protocolo de estabilidad previo a su aprobación.

Ingrediente Farmacéutico Activo (Principio Activo o Sustancia Activa): La sustancia sin formular que se destina a proporcionar una actividad farmacológica o efecto directo en el diagnóstico, cura, alivio, prevención de enfermedad o para afectar

la estructura o cualquier función del cuerpo humano. Esta sustancia puede ser formulada posteriormente para producir un producto farmacéutico.

Período de Rechequeo o Reensayo: Período de tiempo en el cual puede considerarse que el ingrediente activo almacenado bajo las condiciones recomendadas mantiene sus especificaciones. Se establece para sustancias estables en cuyos estudios los datos resultantes no indican descomposición. Al final de este período, en su fecha de reensayo, el ingrediente activo debe ser analizado nuevamente y usarse preferiblemente de inmediato.

3. Ensayos de Estrés

Los ensayos de estrés se realizan para suministrar datos de los productos de descomposición forzados y los mecanismos de descomposición de la sustancia activa. Deben establecer las características de estabilidad inherentes a la molécula tales como patrones de degradación, así como confirmar los métodos analíticos propuestos. La naturaleza detallada de estos estudios depende del ingrediente activo individual.

Pueden llevarse a efecto en un solo lote y deben incluir los efectos de la temperatura en incrementos de 10 °C por encima de la temperatura de las condiciones aceleradas de estudio y la humedad según proceda. Contemplan la oxidación y la fotólisis, así como la susceptibilidad de que ocurra hidrólisis a través de un amplio rango de valores de pH, cuando deban evaluarse en solución o suspensión. Los resultados formarán parte de la información de la solicitud de inscripción de la forma terminada que incluya el ingrediente activo.

Para los estudios de fotosensibilidad se considera válida la metodología descrita en la "ICH Harmonised Tripartite Guideline Stability Testing. Photostability Testing of New Drug Substances and Products" y es por esto no se emitirán regulaciones nacionales al respecto.

Es reconocido que algunos patrones de degradación pueden ser complejos y que bajo condiciones forzadas pueden observarse productos de descomposición que es improbable que se formen en los estudios acelerados y a largo plazo. Esta información puede ser importante para la validación de métodos analíticos adecuados, pero puede que no sea necesaria siempre para examinar específicamente todos los productos de degradación si se ha demostrado que en la práctica no se forman.

4. Protocolo de Estabilidad

Es un plan detallado que se emplea para generar los datos de estabilidad que respaldan el período de rechequeo para la sustancia activa y para su extensión. Debe incluir la siguiente información:

- Tipo tamaño y número de lotes
- Tipo y calidad de los envases
- Índices de calidad a evaluar

- Métodos de ensayos
- Criterios de aceptación
- Intervalos de muestreo
- Condiciones de almacenamiento
- Plan de muestreo
- Análisis estadístico y evaluación
- Presentación de los resultados
- Propuesta de período de rechequeo

En el Anexo No. 1 se muestra un prototipo de presentación de los resultados de un estudio de estabilidad para ingrediente farmacéutico activo.

4.1 Selección de los lotes

- a) **Número.** Tanto para los estudios acelerados como para los estudios a largo plazo, el número mínimo de lotes que se acepta es de 3.
- b) **Duración.** Los resultados de los estudios del ingrediente activo que se presenten para las solicitudes de inscripción de la forma terminada que las incluyen corresponderán como mínimo, en los ensayos a largo plazo a 12 meses y en los estudios acelerados a 6 meses.
- c) **Tipos de lotes.** Se aceptarán lotes fabricados a escala industrial y como escala mínima la de lotes piloto. Los lotes pilotos deben ser fabricados con la misma ruta de síntesis y con un método que simule el proceso final que se empleará en la escala de producción industrial.
- d) **Calidad.** La calidad de los lotes del ingrediente activo que se someten al estudio de estabilidad debe ser representativa de la calidad de los utilizados en los estudios preclínicos y clínicos y a su vez, de la que se obtiene a escala de fabricación.
- e) **Información de apoyo.** Se pueden incluir los resultados de los estudios de estabilidad de la sustancia obtenida a escala de laboratorio, pero solamente tendrán validez como información de respaldo.
- f) **Compromiso del productor.** En todos los casos en los que se presenten lotes pilotos del ingrediente farmacéutico activo, como parte de las solicitudes de registro de la forma terminada, el solicitante asumirá el compromiso de incorporar a los estudios de estabilidad a largo plazo los tres primeros lotes industriales, aplicando el mismo protocolo de estabilidad que se apruebe en el registro. En el Anexo No. 2 se muestra el modelo de "Compromiso del Solicitante para Estudios de Estabilidad de Nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos".

4.2 Procedimientos y Criterios de Ensayo

Los estudios contemplarán todos los índices susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que influyen la calidad, la seguridad y/o la eficacia, ya sea mediante ensayos organolépticos, físicos, químicos o microbiológicos.

Los métodos de ensayo deben estar totalmente validados y se incluirá en la información el resumen de los resultados de la validación.

4.3 Especificaciones

Las especificaciones del estudio se corresponderán en general, con las especificaciones de liberación del ingrediente activo.

Los límites de aceptación de las especificaciones, serán los derivados del perfil de calidad de los lotes del ingrediente activo utilizados en los estudios preclínicos y clínicos y deben incluirse los límites superiores de aceptación para impurezas y productos de degradación individuales y totales, justificados sobre la base del comportamiento de los niveles observados en los mismos.

4.4 Condiciones de Almacenamiento

Tanto la duración, como las condiciones de almacenamiento de los estudios, deben ser adecuados para amparar el tiempo de almacenamiento, la transportación y el uso previstos para el ingrediente. Se recomienda la aplicación de las mismas condiciones de almacenamiento para la sustancia activa y para el producto terminado, ya que de esta forma se facilitan la revisión y la evaluación comparativa. No obstante, se puede aceptar que sean distintas, siempre y cuando se justifique.

Los estudios de los ingredientes activos termosensibles deben incluir una temperatura alternativa más baja y las humedades correspondientes.

- En los estudios a largo plazo se estudiará la temperatura de almacenamiento propuesta y adicionalmente, otra temperatura más baja.
- En los estudios acelerados de 6 meses de duración la temperatura a emplear será como mínimo 10 °C por encima de la temperatura de almacenamiento del estudio a largo plazo.

Las condiciones generales de los estudios del ingrediente activo y el tiempo mínimo cuyos resultados se requieren para la solicitud de registro de la forma terminada de la que forman parte se resumen a continuación:

Tipo de Estudio	Condiciones	Tiempo Mínimo de Estudio
Acelerados	40 °C ± 2 °C/ 75% HR ± 5%	6 meses
A largo plazo	30 °C ± 2 °C/ 70 %HR ± 5%	12 meses

Cuando durante los 6 meses de almacenamiento en condiciones aceleradas ocurren " cambios significativos " deben realizarse ensayos adicionales a largo plazo en condiciones intermedias de temperatura y humedad.

Los resultados del estudio de estabilidad con la condición de almacenamiento intermedia a incluir en la documentación que se presenta para la solicitud de inscripción de la forma terminada que la incluye, deben cubrir como mínimo los

primeros 6 meses de los estudios de 12 meses. Los resultados de los 6 meses restantes se presentarán una vez disponibles.

Cuando ocurren cambios significativos en el estudio de estabilidad a la condición intermedia de almacenamiento se recomienda que se estudien alternativas durante el desarrollo del producto que mejoren su estabilidad, tal como cambios en el envase, cierres más protectores u otros, aún cuando el estudio a largo plazo muestre resultados satisfactorios.

Tanto los resultados del ensayo acelerado y de estrés, como los realizados en condiciones intermedias tienen importancia para evaluar el impacto de mantener el ingrediente activo durante cortos períodos de tiempo fuera de las condiciones de almacenamiento establecidas, tal como puede ocurrir durante la transportación.

Los estudios a largo plazo se extenderán después de los 12 meses para cubrir el período de rechequeo y esta información se enviará al CECMED una vez disponible, sin que esto implique modificación al registro, sino su actualización. En los casos en los que a la fecha de la presentación de la solicitud de inscripción de la forma de dosis que incluye el ingrediente ya haya transcurrido un año de concluidos los estudios, el solicitante está en la obligación de presentar los resultados que amparen este tiempo. En los casos en los que durante la evaluación de la solicitud ya hayan transcurrido dos años o más, el solicitante estará en la obligación de presentar los resultados del segundo año como mínimo.

4.5 Frecuencia de Ensayo

La frecuencia de ensayo debe ser suficiente para establecer las características de calidad de la sustancia. De forma general se consideran adecuadas las siguientes frecuencias:

- Para estudios formales, tanto acelerados como a largo plazo: Cada 3 meses hasta el año. (0,3,6,9 y 12 meses)
- Para estudios en curso, tanto acelerados como a largo plazo
Para los lotes que se presentaron con la solicitud de registro y que fueron analizados cada 3 meses hasta el año:
 - Cada 6 meses el segundo año (18,24 meses) y cada 12 meses el tercero, cuarto y quinto año (36,48 y 60 meses).Para los lotes industriales:
 - Cada 3 meses el primer año y después anualmente (0,3,6, 9,12,24,36,48, y 60 meses).

4.6 Envases o Contenedores

Los envases que se emplean en los estudios a largo plazo deben ser los mismos o una simulación de los envases reales que se emplearán para el almacenamiento y la distribución.

4.7 Planes de muestreo.

Se requieren tres lotes de muestras para cada variable a evaluar, tales como cada tipo de contenedor, cada tamaño de envase y otros. No obstante, se aceptará el empleo de planes de muestreo reducidos, siempre y cuando incluyan los elementos que justifiquen que la estabilidad de las muestras ensayadas es representativa de la correspondiente a todas las muestras objeto de estudio.

4.8 Evaluación

El diseño del estudio responde al objetivo de establecer un período de rechequeo aplicable a todos los futuros lotes del ingrediente farmacéutico activo fabricado bajo condiciones similares, basados en el análisis de un mínimo de tres lotes y en la evaluación de la información de estabilidad

Es fundamental en la evaluación, el grado de variabilidad de los lotes individuales, ya que de ésta depende la confianza de que los futuros lotes de producción permanecerán cumpliendo las especificaciones hasta el final del reanálisis o rechequeo.

Se acepta como adecuado para el estudio de las características cuantitativas susceptibles de disminución, la determinación del tiempo en el cual, con un límite de confianza del 95% de una sola cola, la curva de degradación promedio intercepta el límite inferior de aceptación de la especificación.

Siempre deben emplearse métodos de análisis estadísticos para la evaluación de los resultados. Aún en los casos en los que los datos demuestren escasa variabilidad y muy pequeña degradación en la sustancia y que por estos motivos no se realice un análisis estadístico formal, se justificará completamente su omisión.

La evaluación debe avalar no solamente los resultados en cuanto al contenido o valoración del ingrediente activo y los demás índices requeridos, sino fundamentalmente los niveles de los productos de degradación.

5. Rotulado

En la etiqueta del envase deben rotularse las condiciones de almacenamiento y la fecha tope de utilización del ingrediente activo, es decir, la vida de estante para los ingredientes inestables o el período de rechequeo para los más estables. En los casos procedentes se incorporarán advertencias especiales tales como "No Congelar".

No se acepta el rotulado de "Almacenar a temperatura ambiente", ya que la misma puede tener una interpretación diferente en dependencia de la zona climática de que se trate.

No se requiere especificar la condición de almacenamiento, cuando la misma se corresponde con la temperatura ambiente de nuestra zona climática, es decir, $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a la humedad de $70\% \pm 5\%$.

Los productos fotosensibles deben rotularse como tales y se recomienda para ello la leyenda de " Protéjase de la luz".

Las condiciones de temperatura de acuerdo con la terminología aceptada en nuestro país, así como su interpretación, se muestran en la siguiente tabla:

Temperatura Rotulada	Interpretación
Almacenar entre 2 y 8 °C. Es sinónimo de Almacenar por debajo de 8 °C y de No Almacenar por encima de 8 °C	Refrigeración, No Congelar
No almacenar por debajo de 8 °C	Entre 8 y 25 °C
Almacenar entre 15 y 25 °C	Ambiente climatizado, no requiere refrigeración, pero la misma no lo afecta.
No almacenar por encima de 25 °C	De 2 a 25 °C
No almacenar por encima de 30 °C	De 2 a 30 °C
Almacenar entre -5 y -20 °C	ídem

6. Bibliografía

- 1) ICH Harmonised Tripartite Guideline Stability Testing of New Drug Substances and Products. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on October 1993 by the ICH Steering Committee.
- 2) Wolfgang Grimm. Extension of the International Conference on Harmonization Tripartite Guideline for stability Testing of New Drug Substances and Products to Countries of Climate Zones III and IV. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24(4), 313-325 (1998).
- 3) CECMED. Regulación 25-2000. Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el registro de Productos Biológicos y Biotecnológicos. 2000.
- 4) Annex to Note for Guidance on Stability Testing. Stability Testing of new Drug Substances and Products (CPMP/ICH/380/95): Reduced Stability Testing- Bracketing and Matrixing. Committee for Proprietary Medicinal Products. Draft 4-7 Sept 1996.
- 5) ICH Harmonized Tripartite Guideline Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 6 November 1996 by the ICH Steering Committee.
- 6) Howard C. Angel. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Sixth Edition. Williams & Wilkins. USA, 1998.
- 7) FDA. Guidance for Industry. Stability testing of Drug Substances and Drug products. Draft Guidance. USA. June 1998.
- 8) CECMED. Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. Ciudad de La Habana. 2000.

Anexo No. 2

Compromiso del Solicitante de Inscripción en el Registro de Medicamentos sobre Estudios de Estabilidad de Nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos

Por este medio:

En mi carácter de:

Asumo el compromiso a nombre de (Institución):

A) De incorporar en los Estudios de Estabilidad a Largo Plazo, los 3 primeros lotes industriales de la sustancia farmacéutica activa:

**Tomando en consideración que los lotes cuyos resultados presentamos en la documentación correspondiente a la Solicitud de Inscripción del producto:
(Nombre, Forma Farmacéutica y Fortaleza):**

Corresponden a la escala piloto de producción.

Estos estudios se realizarán aplicando el mismo protocolo que se apruebe con el Registro.

B) De informar al CECMED sobre los resultados de este estudio una vez disponibles y como máximo a la fecha de Renovación del Registro del producto.

Fecha: _____

Firma: