

## 1040. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Los estudios de estabilidad se efectúan para determinar el periodo de tiempo y las condiciones de almacenamiento en las cuales las materias primas y las preparaciones oficiales se mantienen dentro de las especificaciones sobre identidad, potencia, calidad y pureza, establecidas en las monografías de esta Farmacopea.

La estabilidad de los productos farmacéuticos, en su envase primario final, debe ser demostrada mediante el empleo de métodos apropiados. Los procedimientos analíticos empleados deben permitir determinar la sustancia en presencia de sus productos de degradación. Deben considerarse los cambios en sus propiedades físicas a lo largo del tiempo.

La estabilidad de una sustancia o un producto farmacéutico puede verse afectada por las condiciones de almacenamiento (temperatura, luz, aire y humedad), así como por su interacción con el envase. Las condiciones bajo las que se ha fijado la fecha de vencimiento deben figurar en el rótulo.

Estas condiciones de almacenamiento deben mantenerse durante la distribución de la sustancia o producto farmacéutico, es decir desde el momento de la entrega por parte del elaborador hasta la fecha de vencimiento.

El mundo se halla dividido en cuatro *Zonas climáticas*. Los estudios de estabilidad deben orientarse para la región donde serán destinados considerando la zona climática estipulada; nuestro país se encuentra en Zona II.

### OBJETIVO

El propósito de un estudio de estabilidad es establecer el periodo de tiempo en el cual las propiedades de las sustancias y/o productos farmacéuticos se mantienen dentro de sus especificaciones bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como temperatura, humedad y luz, los demás componentes de la formulación y sus envases, permitiendo determinar las condiciones de almacenamiento, periodos de reanálisis y un periodo de vida útil.

### 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 condiciones de almacenamiento fijadas, que permiten fijar 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 ej., en incrementos de 10 °C (50, 60, etc.), el efecto de la humedad (por ej., 75 % o mayor), oxidación y fotólisis y su susceptibilidad a la hidrólisis a distintos valores de pH.

**Escala piloto** - Procedimiento representativo del que se aplica en escala de producción.

**Lote piloto** - Lote producido para fines experimentales, generalmente de menor tamaño que el lote de producción. Puede elaborarse para destinarlo a estudios de estabilidad, desarrollo, etc.

**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. Los resultados de los estudios acelerados deben ser complementados por los estudios de estabilidad de larga duración. Estos datos pueden también emplearse para evaluar efectos químicos a largo plazo en condiciones no aceleradas y para evaluar el impacto de desviaciones de corta duración de las condiciones de almacenamiento declaradas en el rótulo, como las que pueden ocurrir durante el transporte y distribución. Los resultados de estudios acelerados no siempre predicen los cambios físicos.

**Estudio de larga duración (en tiempo real)** - Estudio diseñado para la evaluación de las características de estabilidad física, química, biológica y microbiológica de un producto farmacéutico o una sustancia bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas, que cubre todo el periodo de vida útil o el periodo de reanálisis propuesto.

**Fecha de reanálisis** - Fecha en que se debe realizar un nuevo análisis para verificar que la sustancia o producto farmacéutico es aún apropiado para su uso.

**Fecha de vencimiento** - Fecha proporcionada por el elaborador; se basa en los estudios de estabilidad del producto farmacéutico después de la cual el mismo no debe emplearse. El producto debe cumplir durante todo este periodo con las especificaciones dadas en esta Farmacopea.

**Zonas climáticas** - Se refiere al concepto de dividir al mundo en cuatro zonas para las cuales se definen las condiciones climáticas que prevalecen.

## ESTUDIOS DE ESTABILIDAD SOBRE SUSTANCIAS

**Procedimientos y criterios** - Los ensayos deben cubrir todas las características que puedan modificarse durante el almacenamiento, además de aquéllas que tengan influencia sobre la identidad, potencia, calidad y pureza de la sustancia.

Los estudios de estabilidad deben cubrir las características físicas, químicas y microbiológicas de la sustancia. Deben aplicarse métodos indicadores de estabilidad validados.

Los estudios de estabilidad acelerados se llevan a cabo sobre un lote piloto y, el de larga duración, sobre por lo menos tres lotes pilotos debiendo cubrir un mínimo de 12 meses.

**Especificaciones** - Los límites de aceptación deben definirse a partir del material empleado en los ensayos preclínicos, clínicos o los utilizados en el desarrollo del producto. Se deben incluir límites máximos individuales y totales para productos de degradación e impurezas.

En la *Tabla* se indican las condiciones de estudios de larga duración, acelerados y tiempos mínimos. En caso de que se exija el estudio de estabilidad de una sustancia, debe presentarse un estudio de larga duración de no menos de doce meses sobre por lo menos tres lotes y se deben tomar, luego de la presentación hecha para el registro, los datos que cubran todo el periodo que se solicita para el reanálisis, para remitirlos a la Autoridad Sanitaria si es que ésta lo solicita. El estudio de estabilidad acelerado es optativo.

**Condiciones de almacenamiento durante el estudio** - La duración del estudio y las condiciones de almacenamiento deben ser suficientes para cubrir la distribución, almacenamiento y periodo de uso subsiguiente de la sustancia. La aplicación de las mismas condiciones de almacenamiento empleadas para el estudio del producto farmacéutico facilita la evaluación y revisión comparativa de los resultados.

Cuando se producen cambios significativos durante los 6 meses de almacenamiento bajo las condiciones del estudio acelerado, deben realizarse

estudios adicionales en condiciones intermedias (por ej.,  $30 \pm 2$  °C /  $60 \pm 5$  % HR). Un cambio significativo a  $40$  °C /  $75$  % HR o a  $30$  °C /  $60$  % HR se define como la falta de cumplimiento de las especificaciones.

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

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

**Envases** - Los envases que se utilicen en los estudios de estabilidad de larga duración deben ser iguales a los envases a utilizar para la distribución de la sustancia. En el caso de envases de gran capacidad, pueden emplearse envases de las mismas características pero de menor tamaño.

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

Una aproximación aceptable para los atributos cuantificables, que disminuyen con el tiempo, consiste en determinar el tiempo en el cual el límite inferior del intervalo de confianza ( $p = 95$  %) para la curva de degradación media se intercepte con el límite inferior del intervalo de aceptación. Si se trata de una propiedad cuantificable que aumenta con el tiempo, se determina el tiempo al cual el límite superior del intervalo de confianza ( $p = 95$  %) para la curva de degradación media se intercepte con el límite superior del intervalo de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad lote a lote es pequeña, resulta ventajoso combinar los datos en una estimación total; ésto puede realizarse aplicando ensayos estadísticos apropiados. Si no es apropiado combinar datos de varios lotes, el periodo de reanálisis puede determinarse a partir del lote que se mantenga dentro de las especificaciones del tiempo menor.

La naturaleza de las degradaciones determina la necesidad de una transformación de los datos para el

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

En algunos casos, es posible extrapolar los datos del estudio de larga duración más allá del periodo de observación, para extender el periodo de reanálisis, particularmente cuando los datos del estudio acelerado apoyan esta posibilidad, la bondad del ajuste de cualquier modelo matemático, el tamaño del lote, la existencia de otros datos de estabilidad, el conocimiento del mecanismo de degradación, etc. En estos casos se supone que las características cinéticas de la degradación permanecen invariables más allá de los datos observados, esta circunstancia debe demostrarse al justificar cualquier extrapolación.

**Rotulado** - En base de la evaluación de la estabilidad de la sustancia, debe establecerse un intervalo de temperaturas de almacenamiento de acuerdo con los requisitos establecidos. Cuando corresponda, deben establecerse requisitos específicos particularmente para sustancias que no admiten el congelamiento.

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

## **ESTUDIOS DE ESTABILIDAD SOBRE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

**Procedimientos y criterios** - El diseño del programa de estabilidad para un producto farmacéutico debe hacerse sobre la base de la información obtenida durante los estudios de preformulación y formulación. Se deben estimar los cambios que pueden ocurrir durante el almacenamiento y sobre esta base seleccionar las variables de la formulación a estudiar durante el ensayo.

La información de estabilidad tanto en los estudios de estabilidad acelerado como en los de larga duración debe obtenerse sobre tres lotes piloto de la misma formulación y concentración en los envases primarios definitivos. Cuando sea posible, los lotes del producto deben elaborarse empleando lotes diferentes de sustancia.

Los ensayos deben cubrir todos los atributos que puedan modificarse durante el almacenamiento y aquéllos que tengan influencia sobre la calidad, seguridad y eficacia. Los procedimientos analíticos deben validarse y ser indicadores de la estabilidad.

La necesidad y el grado de las repeticiones dependen de los resultados de los estudios de validación.

Los ensayos a realizar durante el estudio deben cubrir no solamente la estabilidad química y biológica sino también los cambios en las propiedades físicas y características organolépticas, atributos microbiológicos y ensayos funcionales. Deben determinarse además, el mantenimiento de la concentración y eficacia de los conservantes mediante ensayos y valoraciones apropiadas.

**Especificaciones** - Los criterios de aceptación del periodo de vida útil deben determinarse considerando toda la información de estabilidad disponible.

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

En la *Tabla* se indican las condiciones y tiempos mínimos de estudios de larga duración y acelerados. Los estudios de larga duración son obligatorios. Deben tener un mínimo de doce meses de duración para su presentación para el registro aunque deben continuarse hasta cubrir el periodo de vida útil propuesto y quedar a disposición de la Autoridad Sanitaria. El estudio de estabilidad acelerado y los de condición intermedia son optativos, pero pueden emplearse para evaluar el efecto de periodos cortos de no cumplimiento de las condiciones de almacenamiento fijadas (por ej., durante la distribución).

Puede ser necesario aplicar consideraciones especiales para los productos que cambien física o químicamente a bajas temperaturas, por ej., las suspensiones o emulsiones que pueden sedimentar o separarse, los aceites y las preparaciones semisólidas que pueden aumentar su viscosidad. Cuando se emplean bajas temperaturas, el ensayo acelerado de seis meses deberá efectuarse a una temperatura por lo menos 15 °C por encima de la temperatura designada para el estudio de larga duración, junto con condiciones apropiadas de humedad relativa para esa temperatura. Por ej., para un producto que debe ser almacenado bajo refrigeración, el ensayo acelerado deberá realizarse a  $25 \pm 2$  °C /  $60 \pm 5$  % HR.

**Condiciones de almacenamiento durante el estudio** - La duración del estudio y las condiciones de almacenamiento deben ser suficientes para cubrir la distribución, almacenamiento y periodo de uso subsiguiente (por ej., la reconstitución o la dilución según se indique en el rótulo). En el caso de productos que deben ser reconstituidos para su administración, se deben establecer las condiciones de almacenamiento y las correspondientes fechas de

vencimiento para el producto antes y después de reconstituido.

El almacenamiento bajo condiciones de humedades relativas altas se aplica particularmente a productos farmacéuticos sólidos. Para productos tales como soluciones, suspensiones, etc., contenidos en envases diseñados para proveer una barrera permanente a la pérdida de agua, el almacenamiento específico bajo condiciones de humedad relativa alta no es necesario, pero debe aplicarse el mismo intervalo de temperaturas. La humedad relativa baja (por ej., 10 a 20 % HR) puede afectar adversamente a productos envasados en envases semipermeables (por ej., soluciones en bolsas plásticas, gotas nasales en envases plásticos pequeños, etc.) y debe considerarse la realización del ensayo bajo tales condiciones.

Cuando se producen cambios significativos durante el estudio acelerado, deben realizarse estudios adicionales en condiciones intermedias (por ej.,  $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C} / 60 \pm 5 \text{ \% HR}$ ). Un cambio significativo en un estudio acelerado puede definirse como:

1. una pérdida del 5 % de potencia del valor inicial de valoración de un lote;
2. cualquier producto de degradación que exceda los límites establecidos;
3. el producto excede sus límites de pH;
4. los resultados del ensayo de disolución están fuera de los límites especificados;
5. el producto no cumple con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas como color, se produce separación de fases, suspendibilidad, dureza, etc.

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

Para estudios de larga duración, se establece un ensayo cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y luego anualmente. Los estudios acelerados deben ensayarse en un mínimo de tres tiempos, incluyendo los puntos iniciales y finales.

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

**Evaluación** - Debe adoptarse un enfoque sistemático para la presentación y la evaluación de la información de estabilidad que debe cubrir, según corresponda, características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, incluyendo propiedades particulares del producto farmacéutico (por ej. velocidad de disolución para las formas sólidas de uso oral).

El grado de variabilidad de los lotes individuales compromete en cierta medida las extrapolaciones que deban hacerse sobre los futuros lotes de producción con respecto al cumplimiento de las especificaciones hasta la fecha de vencimiento.

Un enfoque aceptable para los atributos cuantificables que se supone deben disminuir con el tiempo, consiste en determinar el tiempo al cual el límite inferior del intervalo de confianza ( $p = 95 \text{ \%}$ ) para la curva de degradación media intercepte el límite inferior del intervalo de aceptación. Para los atributos que aumentan con el tiempo, se determina el tiempo al cual el límite superior del mismo intervalo de confianza intercepte el límite superior del intervalo de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad lote a lote es pequeña, es ventajoso combinar los datos en una estimación total, y esto puede realizarse aplicando ensayos estadísticos apropiados. Si no es apropiado combinar datos de varios lotes, la vida útil puede determinarse a partir del lote que se haya mantenido dentro de las especificaciones durante el menor tiempo.

La naturaleza de las degradaciones determinará la necesidad de la transformación de los datos para el análisis de regresión lineal. Comúnmente, la relación puede ser representada por una función lineal, cuadrática o cúbica sobre una escala aritmética o logarítmica. Es aconsejable emplear métodos estadísticos para probar la bondad del ajuste de los datos sobre todos los lotes y lotes combinados (cuando corresponda) de las rectas o curvas obtenidas.

En caso de omitir el análisis estadístico, debe proveerse una justificación detallada de tal decisión.

**Tabla.** Estudios de Estabilidad.

TIPO DE ESTUDIO	TEMPERATURA	HUMEDAD	TIEMPOS MÍNIMOS
Estudios de larga duración	$25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$	$60 \pm 5 \text{ \%}$	12 meses
Estudios acelerados	$40 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$	$75 \pm 5 \text{ \%}$	6 meses