

CONFERENCIA INTERNACIONAL SOBRE ARMONIZACIÓN DE LOS REQUISITOS
TÉCNICOS PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO
HUMANO

GUÍA TRIPARTITA ARMONIZADA DE LA ICH

CALIDAD DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS/BIOLÓGICOS Q5C

Versión vigente del *Paso 4*
Fecha 30 de noviembre de 1995

La presente Guía se ha desarrollado por el Grupo de trabajo de expertos de la ICH y se ha sometido a consulta por las partes regulatorias, conforme al proceso de la ICH. En el paso 4 del proceso, se recomienda que los cuerpos regulatorios de la Unión europea, Japón y EE. UU. adopten el borrador final.

Q5C
Historial del documento

Primera codificación	Historial	Fecha	Nueva codificación Noviembre 2005
Q5C	Aprobación por el Comité Directivo conforme al <i>Paso 2</i> y emisión para consulta pública	29 de marzo de 1995	Q5C

Versión actual del *Paso 4*

Q5C	Aprobación por el Comité Directivo conforme al <i>Paso 4</i> y recomendación de adopción a los tres cuerpos regulatorios de la ICH	30 de noviembre de 1995	Q5C
-----	--	-------------------------	-----

CALIDAD DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS: PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS/BIOLÓGICOS

Anexo a la Guía tripartita de la ICH para las pruebas de estabilidad de fármacos y medicamentos nuevos

Guía tripartita armonizada de la ICH

Habiendo alcanzado el *Paso 4* del proceso de la ICH en la reunión del Comité Directivo de la ICH el 30 de noviembre de 1995, se recomienda que las tres partes regulatorias de la ICH adopten esta guía

1. PREÁMBULO

La dirección indicada en la Guía tripartita armonizada de la ICH “Pruebas de estabilidad de nuevos fármacos y medicamentos” (27 de octubre de 1993) aplica en general a productos biotecnológicos/biológicos. Sin embargo, los productos biotecnológicos/biológicos tienen características perceptibles que se deben considerar en cualquier diseño de programa de análisis bien definido para confirmar su estabilidad durante el periodo de almacenamiento diseñado. Para dichos productos, en donde los componentes activos son típicamente proteínas y/o polipéptidos, el mantenimiento de la conformación molecular y, por lo tanto, la actividad biológica, depende de fuerzas tanto covalentes como no covalentes. Los productos son particularmente sensibles a factores ambientales tales como cambios de temperatura, oxidación, luz, contenido iónico, y agitación. Para poder asegurar el mantenimiento de la actividad biológica y evitar la degradación, generalmente se necesitan condiciones exigentes para su almacenamiento.

La evaluación de la estabilidad puede necesitar metodologías analíticas complejas. Los ensayos para la actividad biológica, según aplique, debe ser parte de los primeros estudios de estabilidad. Los métodos fisicoquímicos, bioquímicos e inmunoquímicos adecuados para el análisis de la entidad molecular y la detección cuantitativa de los productos de degradación también deben ser parte del programa de estabilidad siempre que la pureza y las características moleculares del producto permitan el uso de estas metodologías.

Teniendo esto en mente, el solicitante debe desarrollar los datos de estabilidad de soporte adecuados para un producto biotecnológico/biológico y considerar muchas condiciones externas que puedan afectar la potencia, pureza y calidad del producto. Los datos primarios para sustentar un periodo de almacenamiento solicitado ya sea para el fármaco o el medicamento siempre se debe basar en estudios de estabilidad a largo plazo, en tiempo real y en condiciones reales. Por lo tanto, el desarrollo de un programa de estabilidad a largo plazo adecuado es crítico para el desarrollo satisfactorio de un producto comercial. El objetivo del presente documento es proporcionar una guía a los solicitantes respecto a la clase de estudios de estabilidad que deben proporcionar para sustentar las solicitudes de comercialización. Es entendido que, durante el proceso de revisión y evaluación, pueden presentarse actualizaciones continuas de los datos de estabilidad inicial.

2. ALCANCE DEL ANEXO

La guía indicada en el presente anexo aplica a proteínas y polipéptidos bien caracterizados, sus derivados y productos de los cuales son componentes, y los cuales son aislados de tejidos, fluidos corporales, cultivos celulares, o producidos usando tecnología ADNr. Por lo tanto, el documento cubre la generación y entrega de datos de estabilidad para productos tales como citosinas (interferones, interleucinas, factores estimuladores de colonias, factores de necrosis tumorales), eritropoyetinas, activadores de plasminógeno, factores de plasma sanguíneo, hormonas de crecimiento y factores de crecimiento, insulinas, anticuerpos monoclonales, y vacunas consistentes de proteínas y polipéptidos bien caracterizados. Adicionalmente, la guía indicada en las siguientes secciones puede aplicar a otros tipos de productos, tales como vacunas convencionales, después de consultar con las autoridades regulatorias correspondientes. El documento no cubre antibióticos, extractos alérgicos, heparinas, vitaminas, sangre entera o componentes celulares sanguíneos.

3. TERMINOLOGÍA

Para los términos básicos empleados en el presente anexo, se remite al lector al “Glosario” en la Guía tripartita armonizada de la ICH “Pruebas de estabilidad de fármacos y medicamentos nuevos” (27 de octubre de 1993). Sin embargo, dado que los fabricantes de productos biotecnológicos/biológicos algunas veces usan terminología tradicional, los términos tradicionales se especifican en paréntesis para ayudar al lector. También se incluye un glosario complementario que explica ciertos términos usados en la producción de productos biotecnológicos/biológicos.

4. SELECCIÓN DE LOTES

4.1 Fármaco (material a granel)

Para el material a granel que se vaya a almacenar después de la fabricación, pero antes de la formulación y la fabricación final, se deben proporcionar datos de estabilidad de por lo menos tres lotes para los cuales la fabricación y el almacenamiento sean representativos de la fabricación de producción comercial. En casos donde se requiera de periodos de almacenamiento mayores a seis meses, se deben proporcionar datos de un mínimo de seis meses al momento de la entrega. Para fármacos con periodos de almacenamiento de menos de seis meses, la cantidad mínima de datos de estabilidad en la entrega inicial se deberá determinar caso por caso. Los datos de lotes piloto de fármacos producidos a un tamaño reducido de fermentación y purificación se podrán proporcionar al momento en que se presente el dossier a las agencias regulatorias con un compromiso de poner en un programa de estabilidad a largo plazo con los primeros tres lotes comerciales después de la aprobación.

La calidad de los lotes del fármaco puestos en el programa de estabilidad debe ser representativa de la calidad del material usado en los estudios preclínicos y clínicos y de la calidad del material a ser producido a tamaño comercial. Adicionalmente, el fármaco (material a granel) elaborado en tamaño piloto debe ser producido mediante un proceso y almacenado bajo condiciones representativas de las usadas para los lotes comerciales. El fármaco puesto en el programa de estabilidad debe almacenarse en envases que representen correctamente los envases reales de retención usados durante la fabricación. Para las

pruebas de estabilidad del fármaco, se pueden aceptar envases de tamaño reducido, siempre y cuando estén contruidos del mismo material y usen el mismo tipo de sistema envase/cierre que esté diseñado a ser usado durante la fabricación.

4.2 Productos intermedios

Durante la fabricación de productos biotecnológicos/biológicos, la calidad y el control de ciertos productos intermedios puede ser crítico para la producción del producto final. En general, el fabricante debe identificar los productos intermedios y generar los datos internos y límites de proceso que aseguren su estabilidad dentro de los límites del proceso desarrollado. Aunque se permite el uso de datos de lotes piloto, el fabricante debe establecer la adaptabilidad de dichos datos usando el proceso en tamaño comercial.

4.3 Medicamento (producto en envase final)

Se debe proporcionar la información de estabilidad de por lo menos tres lotes del producto en el envase final representativo del que será usado en el tamaño comercial. Siempre que sea posible, los lotes del producto en el envase final incluidos en las pruebas de estabilidad deben derivarse de diferentes lotes de granel. Al momento de la entrega, se deberán proporcionar datos de un mínimo de seis meses en los casos en que se requiera de periodos de almacenamiento mayores de seis meses. Para medicamentos con periodos de almacenamiento menores a seis meses, la cantidad mínima de datos de estabilidad en la entrega inicial debe determinarse caso por caso. La fecha de caducidad del producto se basará en los datos reales entregados como soporte de la solicitud. Dado que la fecha se basa en los datos de tiempo real/temperatura real entregada para revisión, se deberán presentar actualizaciones continuas de los datos de estabilidad iniciales durante el proceso de revisión y evaluación. La calidad del producto en el envase final colocado en estudios de estabilidad debe ser representativa de la calidad del material usado en los estudios preclínicos y clínicos. Se pueden proporcionar los datos de los lotes piloto del medicamento al momento en que se entregue el dossier a las agencias regulatorias con un compromiso de poner en el programa de estabilidad a largo plazo a los primeros tres lotes fabricados a tamaño comercial después de la aprobación. Cuando se colocaron lotes piloto para establecer los datos para un producto, y en el caso que el producto producido a escala no cumpla con dichas especificaciones de estabilidad a largo plazo a lo largo del periodo de tiempo o no sea representativo del material usado en los estudios preclínicos y clínicos, el solicitante lo deberá notificar a las autoridades regulatorias correspondientes para determinar un curso de acción adecuado.

4.4 Selección de la muestra

Cuando un producto es distribuido en lotes con diferentes volúmenes de llenado (por ejemplo, 1 mililitro (mL), 2 mL, o 10 mL), unidad (por ejemplo, 10 unidades, 20 unidades, o 50 unidades), o masa (por ejemplo, 1 miligramo (mg), 2 mg o 5 mg), las muestras a entrar al programa de estabilidad pueden seleccionarse con base a un sistema de matriz y/o de agrupación.

Por matriz, esto es, el diseño estadístico de un estudio de estabilidad en el cual diferentes fracciones de muestras son analizadas en diferentes puntos de muestreo, se deberá aplicar

cuando se cuente con la adecuada documentación que confirme que la estabilidad de las muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras. Las diferencias en las muestras para el mismo medicamento deben estar identificadas, por ejemplo, cubriendo diferentes lotes, diferentes potencias, diferentes tamaños del mismo cierre (tapa) y posiblemente, en algunos casos, diferentes sistemas envase/cierre. La matriz no debe aplicarse a muestras con diferencias que puedan afectar la estabilidad, tales como diferentes potencias y diferentes envases/cierres, donde no se pueda confirmar que los productos responden de manera similar bajo condiciones de almacenamiento.

Cuando se use la misma potencia y exactamente el mismo sistema envase/cierre para tres o más contenidos, el fabricante puede elegir poner en el programa de estabilidad solamente al tamaño de envase más pequeño y más grande, esto es, agrupando. El diseño de un protocolo que incorpore el agrupamiento asume que la estabilidad de las muestras en la condición intermedia está representada por aquellas de los extremos. En ciertos casos, pueden ser necesarios datos para demostrar que todas las muestras están correctamente representadas por los datos tomados para los extremos.

5. PERFIL INDICADOR DE ESTABILIDAD

En general, no existe un solo ensayo o parámetro indicador de estabilidad que dé el perfil de las características de estabilidad de un producto biotecnológico/biológico. Como consecuencia, el fabricante debe proponer un perfil indicador de estabilidad que dará la certeza de que se detectarán los cambios en la identidad, pureza y potencia del producto.

Al momento de la entrega, los solicitantes deben haber validado los métodos que incluyan el perfil indicador de estabilidad y se deben tener disponibles los datos para su revisión. La determinación de qué pruebas deben ser incluidas será específica al producto. Los puntos enfatizados en las siguientes sub-secciones no están diseñados para incluir todo, pero representan características del producto que normalmente deben documentarse para demostrar, de manera adecuada, la estabilidad del producto.

5.1 Protocolo

El dossier que acompaña la solicitud para la autorización de comercialización debe incluir un protocolo detallado para la evaluación de la estabilidad tanto del fármaco como del medicamento en soporte de las condiciones de almacenamiento y periodos de fecha de caducidad propuestos. El protocolo debe incluir toda la información necesaria que demuestre la estabilidad del producto biotecnológico/biológico a lo largo del periodo de vida útil propuesto incluyendo, por ejemplo, especificaciones bien definidas e intervalos de prueba. Los métodos estadísticos que se deben usar se describen en la Guía tripartita de estabilidad.

5.2 Potencia

Cuando el uso propuesto de un producto está relacionado a una actividad biológica definible y medible, el análisis de potencia debe ser parte de los estudios de estabilidad. Para los fines de las pruebas de estabilidad de los productos descritos en esta guía, la potencia es la habilidad o capacidad específica de un producto para obtener su efecto diseñado. Se basa en la medición de alguna característica del producto y está determinada

por un método cuantitativo adecuado. En general, las potencias de los productos biotecnológicos/ biológicos analizados por diferentes laboratorios se pueden comparar de una manera significativa solamente si se expresa con relación a la de un material de referencia adecuado. Para dichos fines, se debe incluir en el ensayo un material de referencia calibrado directa o indirectamente contra el material de referencia nacional o internacional correspondiente.

Los estudios de potencia se deben realizar a intervalos adecuados conforme lo definido en el protocolo de estabilidad y los resultados se deben reportar en unidades de actividad biológica calibrada, siempre que sea posible, contra estándares reconocidos nacional o internacionalmente. Cuando no existan estándares nacionales o internacionales, los resultados del ensayo se pueden reportar en unidades derivadas internamente, usando un material de referencia caracterizado.

En algunos productos biotecnológicos/biológicos, la potencia depende de la conjugación del o los ingredientes activos a una segunda unidad o la unión a un adyuvante. La disociación del ingrediente activo del acarreador usado en conjugados o adyuvantes debe examinarse en estudios de tiempo real/temperatura real (incluyendo las condiciones encontradas durante el embarque). La evaluación de la estabilidad de dichos productos puede ser difícil, ya que, en algunos casos, las pruebas *in vitro* para la actividad biológica y la caracterización físico-química no son prácticas o proporcionan resultados inexactos. Se deben considerar estrategias apropiadas (por ejemplo, el análisis del producto antes de la conjugación/unión, evaluación de la liberación del compuesto activo de la segunda unidad, ensayos *in vivo*) o el uso de alguna prueba sustituto apropiada para sobreponerse a las insuficiencias de las pruebas *in vitro*.

5.3 Pureza y caracterización molecular

Para fines de las pruebas de estabilidad de los productos descritos en la presente guía, la pureza es un término relativo. Debido al efecto de la glucosilación, desamidación u otras heterogeneidades, la pureza absoluta de un producto biotecnológico/biológico es extremadamente difícil de determinar. Por lo tanto, la pureza de un producto biotecnológico/biológico debe evaluarse típicamente por más de un método y el valor de la pureza derivado es dependiente del método. Para los fines de las pruebas de estabilidad, las pruebas de pureza deben enfocarse en métodos para la determinación de productos de degradación.

El grado de pureza, así como las cantidades individuales y totales de los productos de degradación del producto biotecnológico/biológico puesto en estudios de estabilidad, deben reportarse y documentarse siempre que sea posible. Los límites de degradación aceptables deben derivarse de perfiles analíticos de lotes del fármaco y del medicamento usado en los estudios preclínicos y clínicos.

El uso de metodologías analíticas físico-químicas, bioquímicas e inmunoquímicas debe permitir una completa caracterización del fármaco y/o medicamento (por ejemplo, tamaño molecular, carga, hidrofobicidad) y la detección exacta de cambios de degradación que puedan resultar de la desamidación, oxidación, sulfo-oxidación, agregación o fragmentación durante el almacenamiento. Como ejemplos, los métodos que puedan contribuir a esto incluyen electroforesis (SDS-PAGE, inmunoelectroforesis, Western blot, enfoque isoelectrico), cromatografía de alta resolución (por ejemplo, cromatografía fase

inversa, filtración en gel, intercambio iónico, cromatografía por afinidad), y mapeo peptídico.

Siempre que se detecten cambios cualitativos o cuantitativos significativos que indiquen la formación de productos de degradación durante los estudios de estabilidad a largo plazo, acelerados y/ extremos, se deben considerar los posibles daños y la necesidad de la caracterización y cuantificación de los productos de degradación dentro del programa de estabilidad a largo plazo. Se deben proponer y justificar límites aceptables, tomando en cuenta los niveles observados en el material usado en los estudios preclínicos y clínicos.

Para sustancias que no puedan caracterizarse adecuadamente, o productos para los cuales no se pueda determinar un análisis exacto de la pureza a través de métodos analíticos rutinarios, el solicitante debe proponer y justificar procedimientos de prueba alternos.

5.4 Otras características del producto

Para el medicamento en su envase final se deben monitorear y reportar las siguientes características del producto, aunque no estén específicamente relacionadas con los productos biotecnológicos/biológicos:

Apariencia visual del producto (color y opacidad para soluciones/suspensiones; color, textura y tiempo de disolución para polvos), partículas visibles en soluciones o después de la reconstitución de polvos o liofilizados, pH, y nivel de humedad de polvos y productos liofilizados.

Se debe realizar la prueba de esterilidad o pruebas alternas (por ejemplo, prueba de integridad envase/tapa) como mínimo inicialmente y al final de la vida útil propuesta.

Los aditivos (por ejemplo, estabilizadores, conservadores) o excipientes se pueden degradar durante el periodo de tiempo del medicamento. Si durante los estudios preliminares de estabilidad existe algún indicio de que la reacción o degradación de dichos materiales afecta de manera adversa la calidad del medicamento, puede ser necesario monitorear dichos compuestos durante el programa de estabilidad.

El envase/tapa tiene el riesgo de afectar de manera adversa al producto y debe evaluarse cuidadosamente (ver a continuación).

6. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

6.1 Temperatura

Dado que la mayoría de productos biotecnológicos/biológicos necesitan temperaturas de almacenamiento definidas con precisión, las condiciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad de tiempo real/temperatura real pueden confinarse a la temperatura de almacenamiento propuesta.

6.2 Humedad

Los productos biotecnológicos/biológicos generalmente se distribuyen en envases protegiéndolos de la humedad. Por lo tanto, cuando se pueda demostrar que los envases propuestos (y las condiciones de almacenamiento) proporcionan una protección suficiente contra la humedad alta y baja, generalmente se pueden omitir las pruebas de estabilidad a

diferentes humedades relativas. Cuando no se usen envases protectores contra la humedad, se deberán proporcionar datos adecuados de estabilidad.

6.3 Condiciones aceleradas y extremas

Como se indicó anteriormente, la fecha de caducidad se debe basar en datos de tiempo real/temperatura real. Sin embargo, se sugiere fuertemente que los estudios se realicen con el fármaco y el medicamento bajo condiciones aceleradas y extremas. Los estudios bajo condiciones aceleradas pueden proporcionar datos útiles de soporte para establecer la fecha de caducidad, proporcionar información de estabilidad del producto para futuro desarrollo de productos (por ejemplo, evaluación preliminar de cambios de fabricación propuestos tales como el cambio en la formulación, escalamiento [aumento de tamaño de lote]), ayudar en la validación de métodos analíticos para el programa de estabilidad, o generar información que pueda ayudar a elucidar el perfil de degradación del fármaco o del medicamento. Los estudios bajo condiciones extremas pueden ser útiles para determinar si la exposición accidental a condiciones diferentes a las propuestas (por ejemplo, durante el transporte) es perjudicial para el producto y también para evaluar qué parámetros de prueba específicos pueden ser los mejores indicadores de estabilidad del producto. Los estudios de exposición del fármaco o medicamento a condiciones extremas pueden ayudar a revelar los patrones de degradación; de ser así, dichos cambios se deben monitorear bajo las condiciones de almacenamiento propuestas. Aunque la Guía Tripartita sobre estabilidad describe las condiciones del estudio acelerado y extremo, el solicitante debe observar que dichas condiciones pueden no ser apropiadas para los productos biotecnológicos/biológicos. Las condiciones se deben seleccionar cuidadosamente caso por caso.

6.4 Luz

Los solicitantes deben consultar a las autoridades regulatorias apropiadas en cada caso para determinar la guía para el análisis.

6.5 Envase/cierre

Se pueden presentar cambios en la calidad del producto debido a interacciones entre el producto biotecnológico/biológico formulado y el sistema envase/tapa. Cuando no se pueda excluir la falta de interacciones en los productos líquidos (diferentes a ampollitas selladas), los estudios de estabilidad deben incluir muestras mantenidas en posición invertida u horizontal (esto es, en contacto con la tapa), así como en posición vertical, para determinar los efectos de la tapa sobre la calidad del producto. Se deben proporcionar datos para todas las diferentes combinaciones envase/tapa que vayan a ser comercializadas.

Adicionalmente a los datos estándar necesarios para un vial convencional de un solo uso, el solicitante debe demostrar que la tapa usada con un vial de dosis múltiple es capaz de soportar las condiciones de inserciones y toma repetidas de tal manera que el producto conserve su potencia completa, pureza y calidad por el máximo periodo especificado en las instrucciones de uso en los envases, empaques y/o instructivos. Dichos marbetes deben estar conforme a los requisitos nacionales/regionales correspondientes.

6.6 Estabilidad después de la reconstitución del producto liofilizado

La estabilidad de productos liofilizados después de su reconstitución debe demostrarse para las condiciones y el máximo periodo de almacenamiento especificado en los envases, empaques y/o instructivos. Dichos marbetes deben estar conforme a los requisitos nacionales/regionales correspondientes.

7. FRECUENCIA DE ANÁLISIS

La vida útil de productos biotecnológicos/biológicos puede variar desde días hasta varios años. Por lo tanto, es difícil dar guías uniformes respecto a la duración del estudio de estabilidad y la frecuencia del análisis que será aplicable a todos los tipos de productos biotecnológicos/biológicos. Sin embargo, con solamente algunas excepciones, la vida útil para los productos existentes y los posibles futuros productos están dentro del intervalo de 0.5 a cinco años. Por lo tanto, la guía se basa en las vidas de anaquel esperadas en dicho intervalo. Esto toma en cuenta el hecho de que la degradación de los productos biotecnológicos/biológicos puede no estar gobernada por los mismos factores durante diferentes intervalos de un largo periodo de almacenamiento.

Cuando se proponen vidas de anaquel de un año o menos, los estudios de estabilidad de tiempo real deben realizarse mensualmente durante los primeros tres meses y posteriormente a intervalos de tres meses.

Para productos con vidas de anaquel propuestas de más de un año, los estudios deben realizarse cada tres meses durante el primer año de almacenamiento, cada seis meses durante el segundo año, y posteriormente de manera anual.

Aunque los intervalos de análisis mencionados anteriormente pueden ser adecuados en la etapa previa a la licencia o a la aprobación, el análisis reducido puede ser apropiado después de la aprobación o la licencia cuando se cuente con datos que demuestren la adecuada estabilidad. Cuando existan datos que indiquen que la estabilidad de un producto no está comprometida, el solicitante es alentado a entregar un protocolo que sustente la eliminación de intervalos de prueba específicos (por ejemplo, el análisis a nueve meses) para los estudios a largo plazo posteriores a la aprobación/licencia.

8. ESPECIFICACIONES

Aunque los productos biotecnológicos/biológicos pueden estar sujetos a pérdidas significativas de actividad, cambios físico-químicos, o degradaciones durante el almacenamiento, las regulaciones internacionales y nacionales han proporcionado pocas guías respecto a las diferentes especificaciones de liberación y término de vida útil. No se han desarrollado recomendaciones para las pérdidas máximas aceptables de actividad, límites para cambios físico-químicos, o degradación durante la vida útil propuesta para clases individuales o grupos de productos biotecnológicos/biológicos, pero se consideran caso por caso. Cada producto debe mantener sus especificaciones dentro de los límites establecidos para la seguridad, la pureza y la potencia a lo largo de su vida útil propuesta. Estas especificaciones y límites deben derivarse de toda la información disponible usando los métodos estadísticos adecuados. El uso de diferentes especificaciones para la liberación y la caducidad debe sustentarse por datos suficientes para demostrar que el desempeño clínico no se vea afectado conforme lo discutido en la Guía tripartita de estabilidad.

9. ETIQUETADO

Para la mayoría de los fármacos y medicamentos biotecnológicos/biológicos, se recomiendan temperaturas de almacenamiento definidas con precisión. Las recomendaciones específicas deben estar señaladas, particularmente para los fármacos y medicamentos que no puedan tolerar el congelamiento. Estas condiciones, y cuando sea apropiado, las recomendaciones para la protección contra la luz y/o humedad, deben aparecer en los envases, empaques y/o instructivos. Dichos marbetes deben estar conforme a los requisitos regionales nacionales correspondientes.

10. GLOSARIO

Producto conjugado

Un producto conjugado está formado de un ingrediente activo (por ejemplo, péptido, carbohidrato) unido covalentemente o no covalentemente a un acarreador (por ejemplo, proteína, péptido, mineral inorgánico) con el objetivo de mejorar la eficacia o estabilidad del producto.

Producto de degradación

Una molécula resultante de un cambio en el fármaco (material a granel) surgido con el tiempo. Para fines de pruebas de estabilidad de los productos descritos en la presente guía, dichos cambios pueden presentarse como resultado del procesamiento o del almacenamiento (por ejemplo, por desamidación, oxidación, agregación, proteólisis). Para productos biotecnológicos/biológicos, algunos productos de degradación pueden ser activos.

Impureza

Cualquier componente del fármaco (material a granel) o medicamento (producto en envase final) el cual no es una entidad química definida como el fármaco, un excipiente, y otro aditivo al medicamento.

Producto intermedio

Para productos biotecnológicos/biológicos, un material producido durante un proceso de fabricación, el cual no es el fármaco o el medicamento, pero cuya fabricación sea crítica para la producción satisfactoria del fármaco o del medicamento. Generalmente, un producto intermedio será cuantificable y se establecerán las especificaciones para determinar el término satisfactorio del paso de fabricación antes de continuar con el proceso de fabricación. Esto incluye el material que puede sufrir una modificación molecular o puede mantenerse por un periodo prolongado de tiempo antes del procesamiento posterior.

Fabricación de lote comercial

La fabricación en el tamaño normalmente encontrado en una planta diseñada para la producción del producto para su comercialización.

Lote piloto

La fabricación del fármaco o del medicamento mediante un procedimiento completamente representativo que simula al proceso que será aplicado en tamaño comercial. Los métodos de expansión celular, cosecha y purificación del producto deben ser idénticos con excepción del tamaño comercial.