

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

**GUÍA TRIPARTITA ARMONIZADA DE LA ICH**

**EVALUACIÓN DE DATOS DE ESTABILIDAD  
Q1E**

Versión vigente del *Paso 4*  
Fecha 6 de febrero de 2003

*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.*

**Q1E**  
**Historial del documento**

Primera codificación	Historial	Fecha	Nueva codificación <b>Noviembre 2005</b>
Q1E	Aprobación por el Comité Directivo conforme al <i>Paso 2</i> y emisión para consulta pública	6 de febrero de 2002	Q1E

**Versión vigente del *Paso 4***

Q1E	Aprobación por el Comité Directivo conforme al <i>Paso 4</i> y recomendación de adopción a los tres cuerpos regulatorios de la ICH.	6 de febrero de 2003	Q1E
-----	---	----------------------	-----

# EVALUACIÓN DE DATOS DE ESTABILIDAD

## 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 6 de febrero de 2003, se recomienda que las tres partes regulatorias de la ICH adopten esta guía

### ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1	Objetivos de la guía .....	1
1.2	Antecedentes .....	1
1.3	Alcance de la guía.....	1
<b>2.</b>	<b>GUÍAS.....</b>	<b>1</b>
2.1	Principios generales .....	1
2.2	Presentación de los datos .....	3
2.3	Extrapolación .....	3
2.4	Evaluación de los datos para la estimación del periodo de reanálisis o de la vida útil para ....	3
	fármacos o medicamentos destinados al almacenamiento a temperatura ambiente. ....	3
2.4.1	Sin cambio significativo en la condición acelerada. ....	4
2.4.2	Cambio significativo en la condición acelerada. ....	5
2.5	Evaluación de datos para la estimación del período de reanálisis o vida útil para fármacos o medicamentos destinados al almacenamiento por debajo de la temperatura ambiente .....	6
2.5.1	Fármacos o medicamentos destinados al almacenamiento en refrigerador.....	6
2.5.2	Fármacos o medicamentos destinados al almacenamiento en un congelador .....	7
2.5.3	Fármacos o medicamentos destinados al almacenamiento debajo de -20 °C.....	7
2.6	Enfoques estadísticos generales .....	8
<b>3.</b>	<b>APÉNDICES .....</b>	<b>8</b>
	<b>Apéndice A:</b> Árbol de decisión para la evaluación de datos para la estimación del periodo de reanálisis o la vida útil para fármacos y medicamentos (excepto para los productos congelados)	8
	<b>Apéndice B:</b> Ejemplos de métodos estadísticos para el análisis de los datos de estabilidad.....	8



# EVALUACIÓN DE DATOS DE ESTABILIDAD

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Objetivos de la guía

La presente guía está destinada a proporcionar recomendaciones sobre cómo utilizar los datos de estabilidad generados conforme a los principios que se detallan en la directriz de la ICH "Q1A(R) Pruebas de estabilidad de nuevos fármacos y medicamentos" (en lo sucesivo referido como guía padre) para proponer un período de reanálisis o caducidad de una solicitud de registro. Esta guía describe cuándo y cómo se puede considerar la extrapolación para proponer un período de reanálisis de un fármaco o una vida útil de un medicamento que se extienda más allá del período cubierto por los "datos disponibles del estudio de estabilidad bajo las condiciones de almacenamiento a largo plazo" (denominado en lo sucesivo como datos a largo plazo).

### 1.2 Antecedentes

La guía sobre la evaluación y el análisis estadístico de los datos de estabilidad proporcionada en la guía padre es de naturaleza breve y de alcance limitado. La guía padre indica que el análisis de regresión es un enfoque adecuado para el análisis cuantitativo de los datos de estabilidad para el período de reanálisis o la estimación de la vida útil, y recomienda que se realice una prueba estadística para la capacidad de conjuntar los datos usando un nivel de significancia de 0.25. Sin embargo, la guía padre incluye algunos detalles y no cubre situaciones en las que se involucran varios factores en un estudio de diseño completo o reducido.

Esta guía es una ampliación de las indicaciones presentadas en las secciones de evaluación de la guía padre.

### 1.3 Alcance de la guía

Esta directriz se refiere a la evaluación de los datos de estabilidad que deben presentarse con las solicitudes de registro de nuevas entidades moleculares y productos farmacéuticos asociados. La guía ofrece recomendaciones sobre cómo establecer los períodos de reanálisis y las vidas útiles de los fármacos y los medicamentos destinados al almacenamiento igual o inferior a la "temperatura ambiente"\*. Abarca los estudios de estabilidad utilizando diseños de un solo factor o varios factores, y de diseños completos o reducidos.

\***Nota:** El término "temperatura ambiente" se refiere al entorno habitual general y no debe inferirse que sea la declaración de almacenamiento para el etiquetado.

Las guías ICH Q6A and Q6B deben consultarse para obtener recomendaciones sobre el establecimiento y la justificación de los criterios de aceptación, y se debe hacer referencia a la guía Q1D de la ICH para las recomendaciones sobre el uso de estudios de diseño completo respecto a los reducidos.

## 2. GUÍAS

### 2.1 Principios generales

El diseño y la ejecución de estudios formales de estabilidad deben seguir los principios señalados en la guía padre. El objetivo de un estudio de estabilidad es establecer, con base en el análisis de un mínimo de tres lotes del fármaco o del medicamento, un período de reanálisis o de vida útil, así como las instrucciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta aplicables a todos los lotes futuros fabricados y envasados en circunstancias similares. El grado de variabilidad de los lotes

individuales afecta la confianza de que cualquier futuro lote de fabricación permanecerá dentro de los criterios de aceptación en todo su periodo de reanálisis o vida útil.

Aunque se espera que haya variaciones normales en la fabricación y en el análisis, es importante que el medicamento se formule con la intención de proporcionar 100 por ciento de la cantidad de fármaco declarada en el marbete al momento de la liberación del lote. Si los valores del ensayo de los lotes utilizados para sustentar la solicitud de registro son mayores del 100 por ciento de lo declarado en la etiqueta al momento de la liberación del lote, después de tomar en cuenta las variaciones de fabricación y de análisis, se puede sobreestimar el período de vida útil propuesto en la solicitud. Por otro lado, si el valor del ensayo de un lote es menor al 100 por ciento de lo indicado en el marbete al momento de la liberación del lote, podría caer por debajo del criterio de aceptación antes del término de la vida útil propuesta.

Se debe adoptar un método sistemático en la presentación y la evaluación de la información de estabilidad. La información de estabilidad debe incluir, conforme sea apropiado, los resultados de las pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, incluyendo aquellas relacionadas con los atributos particulares de la forma de dosificación (por ejemplo, velocidad de disolución para las formas de dosificación sólidas orales). Se debe evaluar la adecuación del balance de materia. Se deben considerar los factores que pueden causar una aparente falta de balance de materia incluyendo, por ejemplo, los mecanismos de degradación y la capacidad indicadora de estabilidad y la variabilidad inherente de los procedimientos analíticos.

Los conceptos básicos de la evaluación de los datos de estabilidad son los mismos para los estudios de uno o de varios factores y para los estudios de diseño completo o reducido. Los datos de los estudios de estabilidad formales y, según proceda, los datos de apoyo deben evaluarse para determinar los atributos críticos de calidad que puedan influir en la calidad y el desempeño del fármaco o del producto. Cada atributo debe evaluarse por separado, y se debe hacer una evaluación general de los resultados con el fin de proponer un período de reanálisis o de caducidad. El período de reanálisis o de vida útil propuesto no debe exceder el predicho para cualquier atributo individual.

El árbol de decisión en el Apéndice A describe un enfoque gradual para la evaluación de los datos de estabilidad, así como el cuándo y cuánta extrapolación se puede considerar para un periodo de reanálisis o vida útil propuesto. El Apéndice B proporciona (1) información sobre cómo analizar los datos a largo plazo para los atributos de prueba cuantitativos apropiados a partir de un estudio con un diseño completo o reducido multifactorial, (2) información sobre cómo utilizar el análisis de regresión para la estimación del período de reanálisis o de la vida útil, y (3) ejemplos de procedimientos estadísticos para determinar la posibilidad de unificar los datos de diferentes lotes u otros factores. Una mayor orientación se puede encontrar en las referencias indicadas; sin embargo, los ejemplos y las referencias no cubren todos los métodos estadísticos aplicables.

En general, se puede asumir que ciertos atributos químicos cuantitativos (por ejemplo, el ensayo, los productos de degradación, el contenido del conservador) para un fármaco o un medicamento siguen la cinética de orden cero durante el almacenamiento a largo plazo<sup>1</sup>. Los datos para estos atributos son, por lo tanto, susceptibles al tipo de análisis estadístico descrito en el Apéndice B, incluyendo la regresión lineal y las pruebas de combinación de datos. Aunque generalmente no se conoce la cinética de otros atributos cuantitativos (por ejemplo, para el pH o la disolución), se puede aplicar el mismo análisis estadístico, si es apropiado. Los atributos cualitativos y atributos microbiológicos no son susceptibles a este tipo de análisis estadístico.

Las recomendaciones sobre los métodos estadísticos en esta directriz no pretenden dar a entender que se prefiere el uso de la evaluación estadística cuando se puede demostrar que son innecesarias. Sin embargo, el análisis estadístico puede ser útil en el apoyo a la extrapolación de los períodos de

reanálisis o de la vida útil en determinadas situaciones y se puede requerir la verificación del periodo de reanálisis o de la vida útil en otros casos.

## **2.2 Presentación de los datos**

Los datos para todos los atributos deben ser presentados en un formato adecuado (por ejemplo, tabular, gráfico, narrativo), y se debe incluir una evaluación de estos datos en la solicitud. Los valores de los atributos cuantitativos en todos los puntos deben reportarse conforme lo medido (por ejemplo, el ensayo como porcentaje de lo declarado en el marbete). Si se realiza un análisis estadístico, debe señalarse y justificarse el procedimiento utilizado y las hipótesis que sustentan el modelo. Se debe incluir un resumen tabulado de los resultados del análisis estadístico y/o la presentación gráfica de los datos a largo plazo.

## **2.3 Extrapolación**

La extrapolación es la práctica de utilizar un conjunto de datos conocidos para inferir información sobre los datos futuros. En la solicitud se puede proponer la extrapolación para extender el período de reanálisis o la vida útil más allá del período cubierto por los datos a largo plazo, sobre todo si no se observan cambios significativos en la condición acelerada. La extrapolación de los datos de estabilidad puede ser apropiada o no dependiendo del grado de conocimiento sobre el patrón de cambio, la bondad de ajuste de cualquier modelo matemático, y la existencia de datos de apoyo relevantes. Cualquier extrapolación debe realizarse de tal modo que el período de reanálisis o de la vida útil ampliados sean válidos para algún futuro lote liberado con resultados de pruebas cerca de los criterios de aceptación de liberación.

Una extrapolación de los datos de estabilidad asume que continuará aplicándose el mismo patrón de cambio después del período cubierto por los datos a largo plazo. La exactitud del patrón de cambio asumido es crítica cuando se considera la extrapolación. Cuando se estima una línea de regresión o una curva para ajustar los datos a largo plazo, los datos por sí solos proporcionan una verificación de la exactitud del patrón de cambio asumido, y se pueden aplicar los métodos estadísticos para probar la exactitud del ajuste de los datos a la línea o curva asumida. No es posible tal verificación interna más allá del período cubierto por los datos a largo plazo. Por lo tanto, siempre se debe verificar el período de reanálisis o la vida útil con base en la extrapolación mediante datos adicionales de estabilidad a largo plazo tan pronto como se disponga de estos datos. En el protocolo para los lotes de compromiso se debe incluir un punto de tiempo que corresponda al final del período de reanálisis o la vida útil extrapolados.

## **2.4 Evaluación de los datos para la estimación del periodo de reanálisis o de la vida útil para fármacos o medicamentos destinados al almacenamiento a temperatura ambiente.**

Se debe realizar una evaluación sistemática de los datos de los estudios formales de estabilidad como se ilustra en esta sección. Se deben evaluar secuencialmente los datos de estabilidad para cada uno de los atributos. Para fármacos o medicamentos destinados al almacenamiento a temperatura ambiente, la evaluación debe comenzar con cualquier cambio significativo en la condición acelerada y, en su caso, en la condición intermedia, y el progreso a través de las tendencias y la variabilidad de los datos a largo plazo. Las circunstancias bajo las cuales puede ser apropiada la extrapolación del período de reanálisis o la vida útil más allá del período cubierto por los datos a largo plazo son delineadas. Un árbol para la toma de decisiones se proporciona en el Apéndice A como una ayuda.

#### **2.4.1 Sin cambio significativo en la condición acelerada.**

Cuando no se produzca algún cambio significativo en la condición acelerada, el periodo de reanálisis o la vida útil dependerá de la naturaleza de los datos a largo plazo y acelerados.

##### ***2.4.1.1 Datos a largo plazo y acelerados que muestran poco o ningún cambio con el tiempo y poca o nada variabilidad.***

Cuando los datos a largo plazo y los datos acelerados para un atributo muestran poco o ningún cambio con el tiempo y poca o ninguna variación, puede ser aparente que el fármaco o el medicamento permanecerá dentro de los criterios de aceptación para dicho atributo durante el periodo de reanálisis o la vida útil propuestos. En estas circunstancias, normalmente se considera innecesario un análisis estadístico, pero se debe justificar la omisión. La justificación puede incluir una discusión del patrón de cambio o la ausencia de cambio, la relevancia de los datos acelerados, el balance de materia, y/u otros datos de soporte como los descritos en la guía padre. Se puede proponer la extrapolación del período de reanálisis o de la vida útil más allá del período cubierto por los datos a largo plazo. el periodo de reanálisis o la vida útil propuesto puede ser hasta dos veces, pero no debe ser más de 12 meses después del período cubierto por los datos a largo plazo.

##### ***2.4.1.2 Datos a largo plazo y acelerados que muestran cambio con el tiempo y/o variabilidad.***

Si los datos a largo plazo o los datos acelerados para un atributo muestran un cambio con el tiempo y/o variabilidad en un factor o entre los factores, puede ser útil el análisis estadístico de los datos a largo plazo para establecer el período de reanálisis o de vida útil. Cuando existan diferencias en la estabilidad observada entre lotes o entre otros factores (por ejemplo, la potencia, el tamaño del recipiente y/o de llenado) o combinaciones de factores (por ejemplo, concentración por tamaño de envase y/o de llenado) que impidan la combinación de los datos, el periodo de reanálisis o la vida útil propuesto no debe exceder el período más corto sustentado por otro lote, otro factor, o la combinación de factores. De manera alterna, cuando las diferencias se puedan atribuir fácilmente a un factor determinado (por ejemplo, la concentración), se pueden asignar diferentes vidas útiles a diferentes niveles dentro del factor (por ejemplo, diferentes concentraciones). Se debe proporcionar una discusión para indicar la causa de las diferencias y la importancia global de estas diferencias en el producto. Se puede proponer la extrapolación más allá del período cubierto por los datos a largo plazo; sin embargo, el alcance de la extrapolación dependerá de si los datos a largo plazo para el atributo son susceptibles del análisis estadístico.

- *Datos no susceptibles al análisis estadístico*

Cuando los datos a largo plazo no son susceptibles de análisis estadístico, pero se proporcionan datos de apoyo pertinentes, el periodo de reanálisis o la vida útil propuesto puede ser hasta de una vez y medio más, pero no debe ser mayor de 6 meses del periodo cubierto por los datos a largo plazo. Los datos de soporte relevantes incluyen datos satisfactorios a largo plazo de los lotes de desarrollo que están (1) hechos con una formulación estrechamente relacionada, (2) fabricados en una escala menor, o (3) envasados en un sistema de envase-cierre similares a los lotes de estabilidad primaria.

- *Datos susceptibles al análisis estadístico*

Si los datos a largo plazo son susceptibles de análisis estadístico, pero no se realiza el análisis, el grado de extrapolación debe ser el mismo que cuando los datos no son susceptibles de análisis estadístico. Sin embargo, si se realiza un análisis estadístico, puede ser conveniente proponer un período de reanálisis o vida útil de hasta dos veces, pero no más de 12 meses después del período cubierto por los datos a largo plazo, cuando la propuesta esté respaldada por el resultado del análisis y los datos de apoyo pertinentes.

### **2.4.2 Cambio significativo en la condición acelerada.**

En caso de que se presente un cambio significativo\* en la condición acelerada, el período de reanálisis o la vida útil dependerán del resultado de las pruebas de estabilidad a la condición intermedia, así como en la condición de largo plazo.

**\*Nota:** Se puede esperar que se presenten los siguientes cambios físicos en la condición acelerada y no se considerarían cambios significativos que requieran de una prueba intermedia si no hay ningún otro cambio significativo:

- ablandamiento de un supositorio que esté diseñado para fundirse a 37 °C, si el punto de fusión está demostrado claramente,
- incumplimiento de los criterios de aceptación para la disolución de 12 unidades de una cápsula de gelatina o una tableta recubierta con gel si la falla se puede atribuir inequívocamente a la estructura reticulada.

Sin embargo, si la separación de las fases de una forma de dosificación semi-sólida se produce en la condición acelerada, se debe realizar la prueba en la condición intermedia. También se deben considerar los posibles efectos de la interacción para establecer que no hay ningún otro cambio significativo.

#### ***2.4.2.1 Sin cambio significativo en la condición intermedia***

Si no hay cambios significativos en la condición intermedia, se puede proponer la extrapolación más allá del período cubierto por los datos a largo plazo; sin embargo, el alcance de la extrapolación dependerá de si los datos a largo plazo para el atributo son susceptibles del análisis estadístico.

- *Datos no susceptibles al análisis estadístico*

Cuando los datos a largo plazo para un atributo no son susceptibles de análisis estadístico, el período de reanálisis o de vida útil propuesto puede ser de hasta 3 meses después del período cubierto por los datos a largo plazo, si están respaldados por los datos de apoyo pertinentes.

- *Datos susceptibles al análisis estadístico*

Cuando los datos a largo plazo para un atributo son susceptibles de análisis estadístico, pero no se realiza el análisis, el grado de extrapolación debe ser el mismo que cuando los datos no son susceptibles de análisis estadístico. Sin embargo, si se realiza un análisis estadístico, el período de reanálisis o de vida útil propuesto puede ser de hasta una vez y media, pero no más de 6 meses después del período cubierto por los datos a largo plazo, cuando esté respaldado por el resultado del análisis estadístico y los datos de apoyo pertinentes.

#### ***2.4.2.2 Con cambio significativo en la condición intermedia***

Cuando se presente un cambio significativo en la condición intermedia, el periodo de reanálisis o la vida útil propuesto no debe exceder el periodo cubierto por los datos a largo plazo. Además, se puede requerir un periodo de reanálisis o una vida útil más corta que el periodo cubierto por los datos a largo plazo.

## **2.5 Evaluación de datos para la estimación del período de reanálisis o vida útil para fármacos o medicamentos destinados al almacenamiento por debajo de la temperatura ambiente**

### **2.5.1 Fármacos o medicamentos destinados al almacenamiento en refrigerador**

Los datos de fármacos o medicamentos destinados a ser almacenados en refrigeración deben evaluarse conforme a los mismos principios que los descritos en la Sección 2.4 para fármacos o medicamentos destinados al almacenamiento a temperatura ambiente, excepto donde se indique explícitamente en la siguiente sección. El árbol de decisión en el Apéndice A se puede utilizar como una ayuda.

#### **2.5.1.1 Sin cambio significativo en la condición acelerada.**

Cuando no se presente un cambio significativo en la condición acelerada, se puede proponer la extrapolación del período de reanálisis o de vida útil más allá del período cubierto por los datos a largo plazo con base a los principios descritos en la Sección 2.4.1, excepto que la extensión de la extrapolación debe estar más limitado.

Si los datos a largo plazo y acelerados muestran un cambio pequeño con el tiempo y poca variabilidad, el periodo de reanálisis o la vida útil propuesto puede ser hasta de una vez y medio, pero no debe ser más de 6 meses después del período cubierto por los datos a largo plazo, normalmente sin el apoyo del análisis estadístico.

Cuando los datos a largo plazo o acelerados muestran cambios con el tiempo y/o variabilidad, el periodo de reanálisis o la vida útil propuesto puede ser de hasta 3 meses después del período cubierto por los datos a largo plazo si (1) los datos a largo plazo son susceptibles al análisis estadístico, pero no se lleva a cabo un análisis estadístico, o (2) los datos a largo plazo no son susceptibles del análisis estadístico, pero se proporcionan datos de apoyo pertinentes.

Cuando los datos a largo plazo o acelerados muestran cambios con el tiempo y/o variabilidad, el periodo de reanálisis o la vida útil propuesto puede ser de hasta una vez y media, pero no debe ser mayor de 6 meses después del período cubierto por los datos a largo plazo si (1) los datos a largo plazo son susceptibles al análisis estadístico, pero no se lleva a cabo un análisis estadístico, o (2) la propuesta se respalda con los resultados del análisis y los datos de apoyo pertinentes.

#### **2.5.1.2 Cambio significativo en la condición acelerada.**

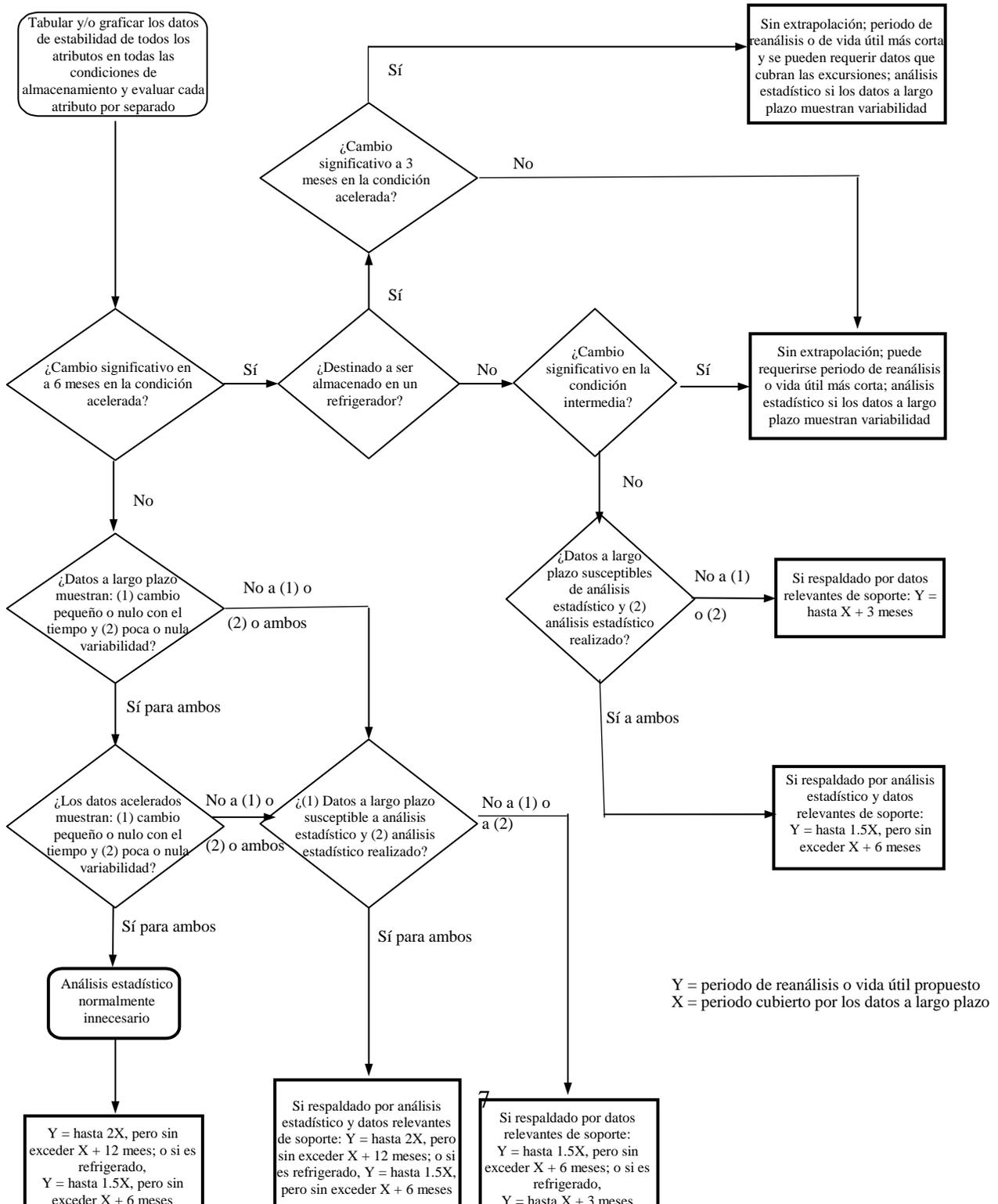
Si se produce un cambio significativo entre las pruebas a 3 y 6 meses en las condiciones de almacenamiento acelerado, el periodo de reanálisis o la vida útil propuesto se debe basar en los datos a largo plazo. La extrapolación no se considera apropiada. Además, se puede requerir un periodo de reanálisis o una vida útil más corta que el periodo cubierto por los datos a largo plazo. Si los datos a largo plazo muestran una variabilidad, puede ser apropiada la verificación del periodo de reanálisis o la vida útil propuesto mediante el análisis estadístico.

Si se produce un cambio significativo en los primeros 3 meses de prueba en las condiciones de almacenamiento acelerado, el periodo de reanálisis o la vida útil propuesto se debe basar en los datos a largo plazo. La extrapolación no se considera apropiada. Se puede requerir un periodo de reanálisis o una vida útil más corta que el periodo cubierto por los datos a largo plazo. Si los datos a largo plazo muestran una variabilidad, puede ser apropiada la verificación del periodo de reanálisis o la vida útil propuesto mediante el análisis estadístico. Además, se debe proporcionar una discusión para abordar el efecto de excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenamiento indicada en el marbete (por ejemplo, durante el transporte o la manipulación). Esta discusión puede ser apoyado, en su caso, mediante más pruebas con un solo lote del fármaco o del medicamento en la condición acelerada por un período menor de 3 meses.

### 2.5.2 Fármacos o medicamentos destinados al almacenamiento en un congelador

Para fármacos o medicamentos destinados al almacenamiento en un congelador, el período de reanálisis o de vida útil se debe basar en los datos a largo plazo. En ausencia de una condición de almacenamiento acelerado para fármacos o medicamentos destinados a ser almacenado en un congelador, las pruebas con un solo lote a una temperatura elevada (por ejemplo,  $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  o  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) durante un período de tiempo adecuado deben llevarse a cabo para abordar el efecto de las excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenaje propuesta indicada en el marbete (por ejemplo, durante el transporte o la manipulación).

### 2.5.3 Fármacos o medicamentos destinados al almacenamiento debajo de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$



Para fármacos o medicamentos destinados al almacenamiento a menos de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , el período de reanálisis o de vida útil se debe basar en los datos a largo plazo y debe evaluarse caso por caso.

## **2.6 Enfoques estadísticos generales**

Según aplique, se debe utilizar un método estadístico apropiado para analizar los datos de estabilidad primarios a largo plazo en una solicitud original. El propósito de este análisis es establecer, con un alto grado de confianza, el período de reanálisis o de vida útil durante el cual un atributo cuantitativo se mantendrá dentro de los criterios de aceptación para todos los lotes futuros fabricados, envasados y almacenados en circunstancias similares.

En los casos en que se haya utilizado un análisis estadístico para evaluar los datos a largo plazo debido a un cambio con el tiempo y/o variabilidad, se debe usar también el mismo método estadístico para analizar los datos de los lotes de compromiso para verificar o ampliar el período de reanálisis o de vida útil aprobado inicialmente.

El análisis de regresión se considera un enfoque adecuado para evaluar los datos de estabilidad para un atributo cuantitativo y establecer un período de reanálisis o de vida de anaquel. La naturaleza de la relación entre un atributo y el tiempo determinará si los datos deben transformarse para el análisis de regresión lineal. La relación se puede representar mediante una función lineal o no lineal en una escala aritmética o logarítmica. En algunos casos, una regresión no lineal puede reflejar mejor la verdadera relación.

Un enfoque adecuado para calcular el periodo de reanálisis o la vida útil es analizar un atributo cuantitativo (por ejemplo, ensayo, productos de degradación) mediante la determinación del tiempo más temprano al cual el límite de confianza al 95 por ciento para la media se cruza con el criterio de aceptación propuesto.

Para un atributo que se sepa que disminuye con el tiempo, el límite de confianza inferior unilateral al 95 por ciento debe compararse con el criterio de aceptación. Para un atributo que se sepa que se incrementa con el tiempo, el límite de confianza superior unilateral al 95 por ciento debe compararse con el criterio de aceptación. Para un atributo que pueda aumentar o disminuir, o para el que se desconozca su dirección del cambio, se deben calcular los límites de confianza al 95 por ciento bilateral y compararlos con los criterios de aceptación inferior y superior.

El método estadístico utilizado para el análisis de los datos debe tener en cuenta el diseño del estudio de estabilidad para proporcionar una inferencia estadística válida para el período de reanálisis o de vida útil estimada. El enfoque descrito anteriormente se puede utilizar para estimar el período de reanálisis o de vida útil de un solo lote o para múltiples lotes cuando se combinan los datos después de una prueba estadística apropiada. Algunos ejemplos de métodos estadísticos para el análisis de los datos de estabilidad de los estudios de uno o varios de los factores, de diseño completo reducido se incluyen en el Apéndice B. Las referencias a las fuentes actuales de la literatura se pueden encontrar en el apéndice B.6.

## **3. APÉNDICES**

**Apéndice A: Árbol de decisión para la evaluación de datos para la estimación del periodo de reanálisis o la vida útil para fármacos y medicamentos (excepto para los productos congelados)**

**Apéndice B: Ejemplos de métodos estadísticos para el análisis de los datos de estabilidad**

La regresión lineal, las pruebas para la combinación de datos y el modelado estadístico, que se describen a continuación, son ejemplos de métodos y procedimientos estadísticos que se pueden

utilizar en el análisis de los datos de estabilidad que son susceptibles al análisis estadístico para un atributo cuantitativo para el que existe un criterio de aceptación propuesto.

### **B.1 Análisis de datos para un solo lote**

En general, se asume que la relación entre ciertos atributos cuantitativos y el tiempo es lineal<sup>1</sup>. La Figura 1 muestra la línea de regresión para el ensayo de un medicamento con criterios de aceptación superiores e inferiores de 105 por ciento y 95 por ciento de lo indicado en el marbete, respectivamente, con 12 meses de datos a largo plazo y una vida útil propuesta de 24 meses. En este ejemplo, se aplican los límites de confianza al 95 por ciento, bilaterales, porque no se sabe de antemano si el ensayo aumentará o disminuirá con el tiempo (por ejemplo, en el caso de un producto de base acuosa envasado en un envase semi-permeable). El límite de confianza inferior intercepta al criterio de aceptación inferior a los 30 meses, mientras que el límite de confianza superior no se cruza con el criterio de aceptación superior hasta más tarde. Por lo tanto, la vida útil de 24 meses se puede sustentar con el análisis estadístico del ensayo, siempre y cuando se sigan las recomendaciones de las secciones 2.4 y 2.5.

Cuando se analizan los datos para un atributo con solamente un criterio de aceptación superior o inferior, se recomienda el límite de confianza unilateral al 95 por ciento para la media correspondiente. La Figura 2 muestra la línea de regresión para un producto de degradación en un medicamento con 12 meses de datos a largo plazo y una vida útil propuesta de 24 meses, donde el criterio de aceptación es no mayor de 1.4 por ciento. El límite de confianza al 95 por ciento unilateral para la media se cruza con el criterio de aceptación a los 31 meses. Por lo tanto, la vida útil propuesta de 24 meses se puede sustentar con el análisis estadístico de los datos del producto de degradación, siempre y cuando se sigan las recomendaciones de las secciones 2.4 y 2.5.

Si se utiliza el enfoque anterior, se puede esperar que el valor medio del atributo cuantitativo (por ejemplo, ensayo, productos de degradación) permanezca dentro de los criterios de aceptación hasta el término del periodo de reanálisis o la vida útil a un nivel de confianza del 95 por ciento.

El enfoque descrito anteriormente se puede utilizar para estimar el período de reanálisis o de vida útil de un solo lote, lotes individuales, o múltiples lotes cuando se combinan después de las pruebas estadísticas apropiadas descritas en las secciones B.2 a B.5.

### **B.2 Análisis de datos para estudios de un factor, de diseño completo**

Para un fármaco o para un medicamento disponible en una sola concentración y en un solo tamaño de envase y/o cantidad de llenado, el periodo de reanálisis o la vida útil se estima generalmente con base en los datos de estabilidad de un mínimo de tres lotes. Cuando se analizan los datos de dichos estudios de un factor, de solo un lote, de diseño completo, se pueden considerar dos enfoques estadísticos.

- El objetivo del primer enfoque es determinar si los datos de todos los lotes sustentan el periodo de reanálisis o la vida útil propuesto.
- El objetivo del segundo enfoque, al probar la capacidad de combinación, es determinar si los datos de diferentes lotes se pueden combinar para una estimación global de un solo periodo de reanálisis o vida útil.

#### **B.2.1 Evaluar si todos los lotes sustentan el periodo de reanálisis o la vida útil propuesto**

El objetivo de este enfoque es evaluar si los períodos de reanálisis o de vida útil estimados a partir de todos los lotes son más largos que el propuesto. Los periodos de reanálisis o de vida útil de los lotes individuales se deben calcular primero utilizando el procedimiento descrito en la sección B.1

con intersecciones individuales, pendientes individuales, y el error cuadrado medio combinado calculados a partir de todos los lotes. Si cada lote tiene un período de reanálisis o de vida útil calculado que sea mayor que el propuesto, generalmente el periodo de reanálisis o la vida útil propuesto se considerará apropiado, siempre y cuando se siga la guía para la extrapolación indicada en las Secciones 2.4 y 2.5. Generalmente no hay necesidad de realizar pruebas de capacidad de combinación o identificar el modelo más reducido. Sin embargo, si uno o más de los períodos de reanálisis o de vida útil estimados son más cortos que el propuesto, se pueden realizar pruebas de capacidad de combinación para determinar si se pueden combinar los lotes para estimar un período más largo de reanálisis o de vida útil.

De manera alterna, el enfoque anterior se puede tomar durante el proceso de combinación descrito en la Sección B.2.2. Si se encuentra que las líneas de regresión para los lotes tienen una pendiente común y los períodos de reanálisis o de vida útil estimados basados en la pendiente común y los interceptos individuales son todos mayores que el periodo de reanálisis o la vida útil propuesto, generalmente no hay necesidad de seguir probar las intersecciones respecto a la capacidad de combinación.

## **B.2.2 Pruebas para la capacidad de combinación de lotes**

### ***B.2.2.1 Análisis de covarianza***

Antes de combinar los datos de varios lotes para estimar un período de reanálisis o de vida útil, se debe realizar una prueba estadística preliminar para determinar si las líneas de regresión de diferentes lotes tienen una pendiente común y un intercepto común al cero. El análisis de covarianza (ANCOVA) se puede utilizar cuando el tiempo se considera la covariable, para probar las diferencias en las pendientes y las intersecciones de las líneas de regresión entre los lotes. Cada una de estas pruebas se debe realizar utilizando un nivel de significancia de 0.25 para compensar la baja potencia esperada del diseño debido al tamaño de la muestra relativamente limitado en un estudio típico estabilidad formal.

Si la prueba rechaza la hipótesis de igualdad de las pendientes (es decir, si existe una diferencia significativa en las pendientes entre lotes), no se considera apropiado combinar los datos de todos los lotes. Los períodos de reanálisis o de vida útil de los lotes individuales en el estudio de estabilidad se pueden estimar aplicando el método descrito en la sección B.1 usando las intersecciones individuales y las pendientes individuales y el error cuadrático medio combinado calculado a partir de todos los lotes. La estimación más corta entre los lotes se debe escoger como el período de reanálisis o de vida útil para todos los lotes.

Si la prueba rechaza la hipótesis de igualdad de los interceptos, pero no rechaza que las pendientes sean iguales (es decir, si hay una diferencia significativa en los interceptos, pero no hay diferencia significativa en las pendientes entre los lotes), los datos se pueden combinar con el fin de calcular la pendiente común. Los períodos de reanálisis o de vida útil de los lotes individuales en el estudio de estabilidad se pueden estimar aplicando el método descrito en la sección B.1 usando la pendiente común y los interceptos individuales. La estimación más corta entre los lotes se debe escoger como el período de reanálisis o de vida útil para todos los lotes.

Si las pruebas para la igualdad de las pendientes y la igualdad de los interceptos no causan el rechazo a un nivel de significancia de 0.25 (es decir, si no hay una diferencia significativa en la pendiente y los interceptos entre los lotes), se podrán combinar los datos de todos los lotes. Se puede estimar un solo período de reanálisis o de vida útil a partir de los datos combinados mediante el método descrito en la sección B.1 y aplicarse a todos los lotes. El período de reanálisis o de vida útil estimado a partir de los datos combinados es por lo general más largo que el de los lotes

individuales, porque la anchura del límite o límites de confianza para la media se estrechará conforme se incremente la cantidad de datos cuando se combinen los lotes.

Las pruebas de capacidad de combinación descritas anteriormente se deben realizar en un orden adecuado de tal manera que los términos de la pendiente se prueban antes que los términos del intercepto. Se puede seleccionar el modelo más reducido (es decir, las pendientes individuales, la pendiente común con interceptos individuales, o la pendiente común con un intercepto común, según el caso) para la estimación del período de reanálisis o de vida útil.

#### **B.2.2.2 Otros métodos**

Se pueden utilizar procedimientos estadísticos<sup>2-6</sup> distintos a los descritos anteriormente para calcular el periodo de reanálisis o la vida útil. Por ejemplo, si es posible decidir de antemano la diferencia aceptable en la pendiente o en la media del período de reanálisis o de la vida útil entre los lotes, se puede utilizar un procedimiento adecuado para evaluar la equivalencia en la pendiente o en la media del período de reanálisis o de la vida útil para determinar la capacidad de combinación de los datos. Sin embargo, este procedimiento se debe definir, evaluar y justificar de forma prospectiva y, en su caso, discutirse con la autoridad regulatoria. Puede ser útil un estudio de simulación, si aplica, para demostrar que las propiedades estadísticas de la alternativa seleccionada procedimiento son apropiadas<sup>7</sup>.

### **B.3 Análisis de datos para estudios de varios factores, de diseño completo**

La estabilidad del medicamento podría diferir en cierta medida entre las diferentes combinaciones de los factores en un estudio de diseño multifactorial. Se pueden considerar dos enfoques para analizar estos datos.

- El objetivo del primer enfoque es determinar si los datos de las combinaciones de todos los factores sustentan la vida útil propuesta.
- El objetivo del segundo enfoque, probar la capacidad de combinación, es determinar si los datos de diferentes combinaciones de factores se pueden combinar para una estimación global de una sola vida útil.

#### **B.3.1 Evaluar si todas las combinaciones de factores sustentan la vida útil propuesta**

El objetivo de este enfoque es evaluar si las vidas útiles estimadas a partir de todas las combinaciones de factores son más largas que la propuesta. Se debe construir un modelo estadístico que incluya todos los factores y combinaciones de factores apropiados conforme lo descrito en la Sección B.3.2.2.1, y la vida útil se debe calcular para cada nivel de cada factor y combinación de factores.

Si todas las vidas útiles estimadas mediante el modelo original son más largas que la vida útil propuesta, la construcción de otro modelo se considera innecesario y la vida útil propuesta generalmente será adecuada siempre y cuando se siga la guía de las Secciones 2.4 y 2.5. Si una o más de las vidas útiles estimadas están cerca de la vida útil propuesta, se puede utilizar la construcción del modelo conforme lo descrito en la Sección B.3.2.2.1. Sin embargo, se considera innecesario identificar el modelo final antes de evaluar si los datos sustentan la vida útil propuesta. Las vidas útiles se pueden estimar en cada etapa del proceso de construcción del modelo, y si todas las vidas útiles en cualquier etapa son más largas que la propuesta, se considera innecesario hacer más intentos para reducir el modelo.

Este enfoque puede simplificar el análisis de datos de un estudio de estabilidad complicado de múltiples factores en comparación con el análisis de datos descrito en la Sección B.3.2.2.1.

### **B.3.2 Pruebas para la capacidad de combinación**

Los datos de estabilidad de diferentes combinaciones de factores no deben combinarse a menos que esté sustentado por las pruebas estadísticas de capacidad de combinación.

#### **B.3.2.1 Pruebas para la capacidad de combinación del factor lote solamente**

Si cada combinación de factores se considera por separado, los datos de estabilidad se puede probar en cuanto a la capacidad de combinación de los lotes solamente, y la vida útil para cada combinación de factores diferentes al lote se puede estimar por separado al aplicar el procedimiento descrito en la sección B.2. Por ejemplo, para un medicamento disponible en dos concentraciones y cuatro tamaños de envase, se pueden analizar ocho conjuntos de datos de las 2x4 combinaciones de concentración-tamaño, y conforme a esto, estimarse ocho vidas útiles por separado. Si se desea una sola vida útil, la vida útil más corta estimada entre todas las combinaciones de factores debe ser la vida útil del producto. Sin embargo, este enfoque no toma ventaja de los datos disponibles de todas las combinaciones de factores, por lo que generalmente genera una vida útil más corta que con el enfoque de la Sección B.3.2.2.

#### **B.3.2.2 Prueba para la capacidad de combinación de todos los factores y combinaciones de factores**

Si los datos de estabilidad se prueban en cuanto a la capacidad de combinación de todos los factores y combinaciones de factores, y los resultados muestran que los datos se pueden combinar, generalmente se obtiene una sola vida útil más larga que la estimada con base en las combinaciones de los factores individuales. La vida útil es más larga porque el ancho del límite de confianza para la media será más estrecha conforme se incrementa la cantidad de datos cuando se combinan los lotes, concentraciones, tamaños de envase y/o cantidad de llenado, etc.

##### ***B.3.2.2.1 Análisis de covarianza***

El análisis de covarianza se puede utilizar para probar la diferencia en las pendientes y los interceptos de las líneas de regresión entre los factores y combinaciones de factores<sup>7,8</sup>. El objetivo del procedimiento es determinar si los datos de las varias combinaciones de factores se pueden combinar para estimar una sola vida útil.

El modelo estadístico completo debe incluir los términos de intercepto y de pendiente de todos los efectos principales y los efectos de interacción y un término que refleje el error aleatorio de medición. Si puede ser justificar que las interacciones de orden superior son muy pequeñas, generalmente no hay necesidad de incluir estos términos en el modelo. En los casos en que los resultados analíticos en el tiempo inicial se obtengan a partir de la forma de dosificación terminada antes de su envasado, el término del intercepto del envase se puede excluir del modelo completo, porque los resultados son comunes entre los diferentes tamaños y/o llenado de los envases.

Se deben especificar las pruebas de capacidad de combinación para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los factores y las combinaciones de los factores. En general, las pruebas de combinación de datos se deben realizar en un orden adecuado de tal manera que los términos de la pendiente se prueben antes de los términos del intercepto, y los efectos de la interacción se prueben antes que los efectos principales. Por ejemplo, las pruebas pueden comenzar con los términos de la pendiente y luego del intercepto de la interacción del más alto orden, y proceder a los términos de la pendiente y luego del intercepto de los efectos simples principales. El modelo más reducido, obtenido cuando se encuentra que todos los términos restantes son estadísticamente significativos, se puede usar para estimar la vida útil.

Todas las pruebas se deben realizar usando los niveles de significancia apropiados. Se recomienda que se use un nivel de significancia de 0.25 para los términos relacionados con el lote, y que se use un nivel de significancia de 0.05 para los términos que no están relacionados con el lote. Si las pruebas para conocer la capacidad de combinación muestran que los datos de diferentes combinaciones de factores se pueden combinar, la vida útil se puede estimar de acuerdo con el procedimiento descrito en la sección B.1 utilizando los datos combinados.

Si las pruebas para conocer la capacidad de combinación muestran que los datos de ciertos factores o combinaciones de factores no deben combinarse, se puede aplicar cualquiera de dos alternativas: (1) se puede estimar una vida útil diferente para cada nivel de los factores y de las combinaciones de restantes en el modelo; o (2) se puede estimar una sola vida útil con base en la vida útil estimada más corta entre todos los niveles de factores y combinaciones de factores restantes en el modelo.

#### **B.3.2.2.2 Otros métodos**

Se pueden aplicar procedimientos estadísticos alternos<sup>2-6</sup> a los descritos anteriormente. Por ejemplo, un procedimiento adecuado para evaluar la equivalencia en la pendiente o en la vida útil media se puede utilizar para determinar la capacidad de combinación de los datos. Sin embargo, este procedimiento se debe definir, evaluar y justificar de forma prospectiva y, en su caso, discutirse con la autoridad regulatoria. Puede ser útil un estudio de simulación, si aplica, para demostrar que las propiedades estadísticas de la alternativa seleccionada procedimiento son apropiadas<sup>7</sup>.

#### **B.4 Análisis de datos para estudios con un diseño de agrupación de datos (bracketing)**

Los procedimientos estadísticos descritos en la sección B.3 se pueden aplicar al análisis de los datos de estabilidad obtenidos de un estudio con diseño de agrupación. Por ejemplo, para un medicamento disponible en tres concentraciones (S1, S2 y S3), y tres tamaños de envase (P1, P2 y P3), y se estudiaron conforme al diseño de agrupación donde solo se estudian los dos extremos de los tamaños de envase (P1 y P3), se obtendrán seis conjuntos de datos de 3x2 combinaciones de concentración-tamaño. Los datos se pueden analizar por separado para cada una de las seis combinaciones para la estimación de la vida útil conforme a la sección B.3.2.1, o probarse en cuanto a la capacidad de combinación antes de la estimación de la vida útil conforme a la sección B.3.2.2.

El diseño de agrupación asume que la estabilidad de las concentraciones o de los tamaños intermedios está representada por la estabilidad en los extremos. Si el análisis estadístico indica que la estabilidad de las concentraciones o los tamaños extremos es diferente, las concentraciones o los tamaños intermedios no se deben considerar más estables que los extremos menos estables. Por ejemplo, si se encuentra que P1 del diseño de agrupación anterior es menos estable que P3, la vida útil para P2 no debe exceder la indicada para P1. No se debe considerar la interpolación entre P1 y P3.

#### **B.5 Análisis de datos para estudios con un diseño usando matrices**

El diseño por matrices solo tiene una fracción del número total de muestras probadas en cualquier tiempo especificado. Por lo tanto, es importante cerciorarse que todos los factores y combinaciones de factores que puedan tener un impacto en la estimación de la vida útil se hayan probado de manera apropiada. Para una interpretación significativa de los resultados del estudio y la estimación de la vida útil, se deben hacer y justificar ciertas suposiciones. Por ejemplo, debe ser válida la suposición de que la estabilidad de las muestras probadas representa la estabilidad de todas las muestras. Además, si el diseño no está equilibrado, algunos factores o interacciones de factores

pueden no ser estimables. Por otra parte, para los diferentes niveles de las combinaciones de factores a ser combinados, puede ser que se tenga que asumir que las interacciones de los factores de orden superior son insignificantes. Debido a que por lo general es imposible probar estadísticamente la suposición de que los términos de orden superior son insignificantes, se debe usar un diseño de matriz solamente cuando es razonable suponer que estas interacciones son muy reducidas, con base en los datos de apoyo.

Se puede aplicar el procedimiento estadístico descrito en la sección B.3 para el análisis de los datos de estabilidad obtenidos a partir de un estudio con diseño de matrices. El análisis estadístico debe identificar claramente el procedimiento y las hipótesis empleadas. Por ejemplo, se deben indicar las hipótesis subyacentes del modelo en el que los términos de interacción son insignificantes. Si se realiza una prueba preliminar con el objetivo de eliminar interacciones de factores, se debe proporcionar y justificar el procedimiento. Se debe indicar el modelo final en el que se basará la estimación de la vida útil. La estimación de la vida útil se debe realizar para cada uno de los términos restantes en el modelo. El uso de un diseño con matrices puede genera una vida útil estimada más corta que la resultante de un diseño completo.

Cuando el uso la agrupación o matriz se combina en un diseño, se puede aplicar el procedimiento estadístico descrito en la sección B.3.

## B.6 Referencias

1. Carstensen, J.T., "Stability and Dating of Solid Dosage Forms" *Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms*, Wiley-Interscience, 182-185, 1977
2. Ruberg, S.J. and Stegeman, J.W., "Pooling Data for Stability Studies: Testing the Equality of Batch Degradation Slopes" *Biometrics*, 47:1059-1069, 1991
3. Ruberg, S.J. and Hsu, J.C., "Multiple Comparison Procedures for Pooling Batches in Stability Studies" *Technometrics*, 34:465-472, 1992
4. Shao, J. and Chow, S.C., "Statistical Inference in Stability Analysis" *Biometrics*, 50:753-763, 1994
5. Murphy, J.R. and Weisman, D., "Using Random Slopes for Estimating Shelf-life" *Proceedings of American Statistical Association of the Biopharmaceutical Section*, 196-200, 1990
6. Yoshioka, S., Aso, Y., and Kojima, S., "Assessment of Shelf-life Equivalence of Pharmaceutical Products" *Chem. Pharm. Bull.*, 45:1482-1484, 1997
7. Chen, J.J., Ahn, H., and Tsong, Y., "Shelf-life Estimation for Multifactor Stability Studies" *Drug Inf. Journal*, 31:573-587, 1997
8. Fairweather, W., Lin, T.D., and Kelly, R., "Regulatory, Design, and Analysis Aspects of Complex Stability Studies" *J. Pharm. Sci.*, 84:1322-1326, 1995

## B.7 Figuras

### Figura 1

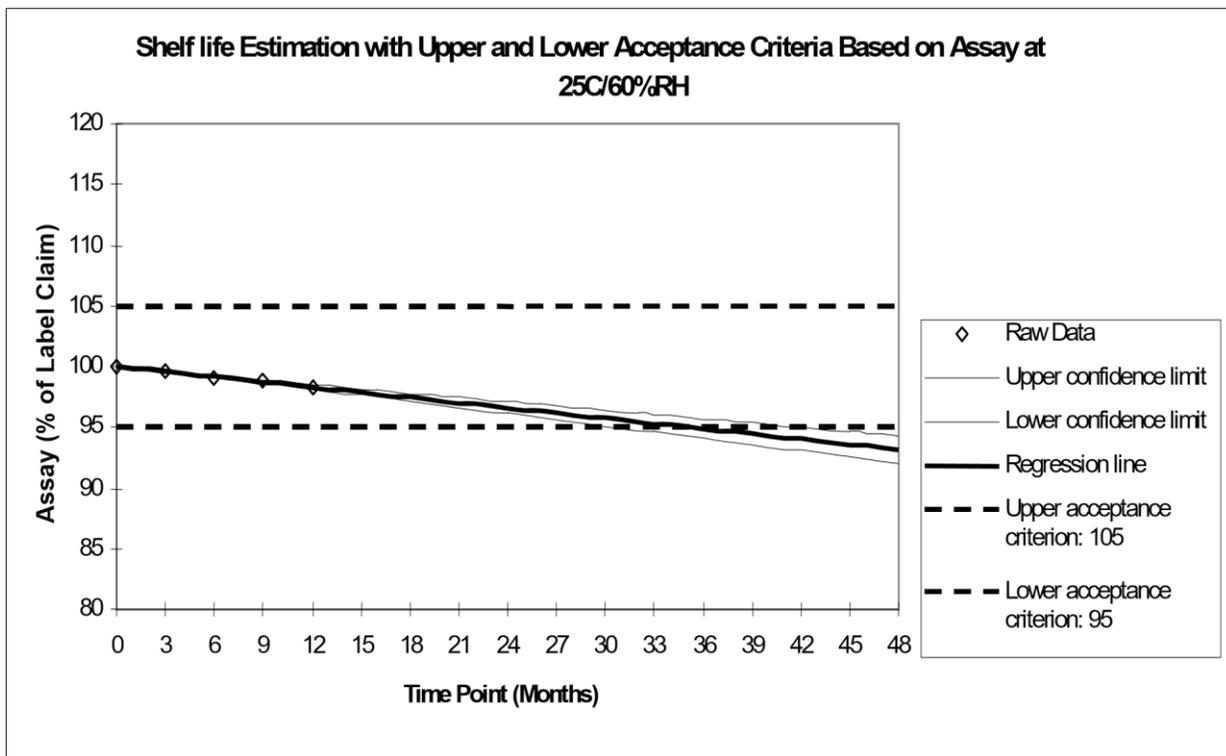


Figura 2

