

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

**GUÍA TRIPARTITA ARMONIZADA DE LA ICH**

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD:  
ESTUDIO DE FOTOESTABILIDAD DE NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y  
FÁRMACOS  
Q1B**

Versión actual *Fase 4*  
de fecha 6 de noviembre de 1996

*Esta guía ha sido elaborada por el correspondiente Grupo de trabajo de expertos de la ICH y se ha sometido a consulta de las partes reguladoras competentes, de acuerdo con el Proceso de la ICH. En la Fase 4 del Proceso se recomienda la adopción del borrador final por los organismos reguladores de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos.*

## Q1B

### Historial del documento

Primera codificación	Historial	Fecha	Nueva codificación <b>Noviembre de 2005</b>
Q1B	Aprobación por el Comité directivo de la <i>Fase 2</i> y liberación para consulta pública.	28 de noviembre de 1995	Q1B

### Versión actual *Fase 4*

Q1B	Aprobación por el Comité directivo de la <i>Fase 4</i> y recomendación de adopción a los tres organismos reguladores de la ICH.	6 de noviembre de 1996	Q1B
-----	---	------------------------	-----

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD:  
ESTUDIO DE FOTOESTABILIDAD DE NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y FÁRMACOS**

**Guía tripartita armonizada de la ICH**

Habiendo alcanzado la *Fase 4* del Proceso de la ICH en la reunión del Comité Directivo de la ICH el 6 de noviembre de 1996, se recomienda la adopción de esta guía a los tres organismos reguladores de la ICH

1. GENERAL .....	1
A. Preámbulo.....	1
B. Fuentes de luz .....	1
C. Procedimiento .....	2
2. PRINCIPIO ACTIVO .....	4
A. Presentación de las muestras .....	4
B. Análisis de las muestras .....	4
C. Valoración de los resultados .....	5
3. FÁRMACO .....	5
A. Presentación de las muestras .....	5
B. Análisis de las muestras .....	6
C. Valoración de los resultados .....	6
4. ANEXO .....	7
A. Actinometría química de la quinina.....	7
5. GLOSARIO .....	8
6. BIBLIOGRAFÍA .....	8



**ESTUDIO DE ESTABILIDAD:**  
**ESTUDIO DE FOTOESTABILIDAD DE NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y FÁRMACOS**

## **1. GENERAL**

La Guía tripartita armonizada de la ICH que aborda el Estudio de estabilidad de nuevos principios activos y fármacos (en lo sucesivo denominada Guía original) señala que el estudio de fotoestabilidad debe formar parte del estudio en condiciones aceleradas. Este documento es un anexo a la Guía original y aborda las recomendaciones relacionadas con el estudio de fotoestabilidad.

### **A. Preámbulo**

Las características de fotoestabilidad de los nuevos principios activos y fármacos deberían evaluarse para demostrar que, dado el caso, la exposición a la luz no tiene como resultado un cambio inaceptable. Normalmente, el estudio de fotoestabilidad se lleva a cabo en un único lote de material seleccionado como se describe en el apartado Selección de lotes de la Guía original. En algunas circunstancias, estos estudios deberían repetirse si se han hecho determinadas variaciones y cambios en el producto (por ej., formulación, acondicionamiento). La necesidad de repetir estos estudios viene dada por las características de fotoestabilidad determinadas en el momento de la presentación inicial de registro y del tipo de variación y/o cambio realizado.

La guía aborda fundamentalmente la generación de datos de fotoestabilidad para la presentación de las Solicitudes de registro de nuevas entidades moleculares y fármacos asociados. La directriz no contempla la fotoestabilidad de fármacos después de la administración (es decir, en condiciones de uso) y ni la de aquellas aplicaciones no contempladas en la Guía original. Se pueden usar enfoques alternativos si estos tienen una base científica sólida y se justifican adecuadamente.

Se recomienda que un enfoque sistemático del estudio de fotoestabilidad abarque, según proceda, estudios tales como:

- i) Estudios del principio activo;
  - ii) Estudios del fármaco expuesto fuera del acondicionamiento primario y, si procede,
  - iii) Estudios del fármaco en el acondicionamiento inmediato;
- y si procede ;
- iv) Estudios del fármaco en el envase comercial.

El alcance del estudio del fármaco debe establecerse evaluando si se ha producido o no un cambio aceptable al final del estudio de exposición a la luz como se describe en el Diagrama de flujo de decisión para el estudio de fotoestabilidad de fármacos. Un cambio aceptable es un cambio dentro de los límites justificados por el solicitante.

Los requisitos formales de etiquetado de los principios activos y fármacos fotolábiles están establecidos dentro de los requisitos nacionales/regionales.

### **B. Fuentes de luz**

Las fuentes de luz descritas a continuación pueden usarse para el estudio de fotoestabilidad. El solicitante deberá mantener un control adecuado de la temperatura para reducir al mínimo el efecto de los cambios de temperatura localizados o bien incluir un control oscuro en el mismo entorno, salvo que esté justificada otra acción. Para ambas opciones 1 y 2, el fabricante farmacéutico/solicitante puede basarse en la especificación de distribución espectral del fabricante de la fuente de luz.

### ***Opción 1***

Cualquier fuente de luz destinada a producir una emisión similar a la emisión D65/ID65 estándar, tal como una lámpara fluorescente de luz de día artificial que combine radiación visible y ultravioleta (UV), lámpara de xenón o de haluro metálico. D65 es el estándar internacionalmente reconocido para la luz de día exterior, tal como se define en la norma ISO 10977 (1993). ID65 es el estándar de luz de día indirecta interior equivalente. Para una fuente de luz que emite una radiación significativa por debajo de los 320 nm, se puede adaptar un filtro(s) apropiado para eliminar dicha radiación.

### ***Opción 2***

Para la opción 2, se expondrá la misma muestra a la luz fluorescente blanca fría y a la lámpara que emite en el ultravioleta cercano.

1. Una lámpara fluorescente de luz blanca fría diseñada para producir una radiación similar a la especificada en la norma ISO 10977(1993); y
2. Una lámpara que emite en el ultravioleta cercano con una distribución espectral desde 320 nm hasta 400 nm con una emisión máxima de energía entre 350 nm y 370 nm; debe existir un porcentaje significativo de radiación UV en ambas bandas de 320 a 360 nm y de 360 a 400 nm.

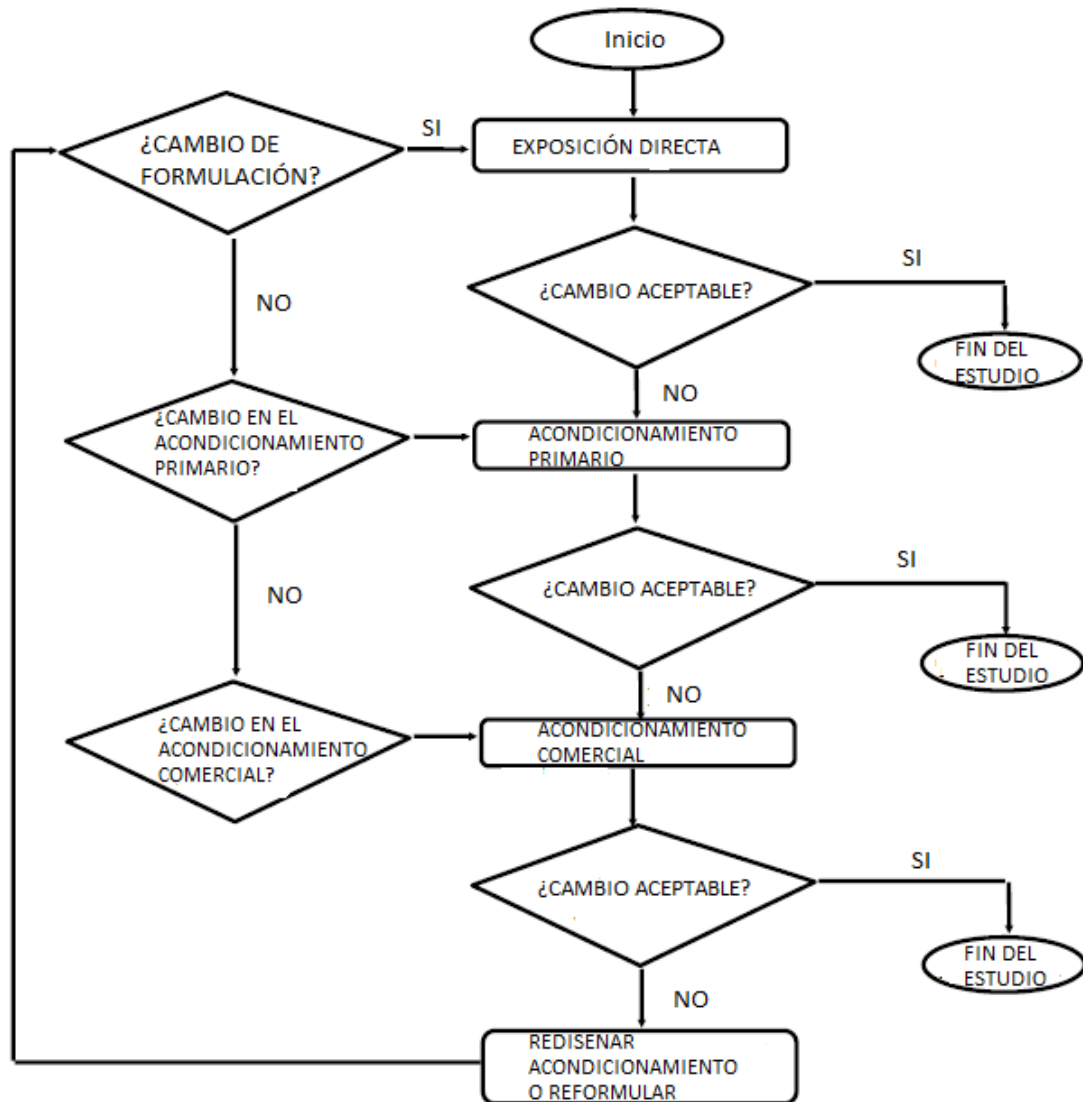
### **C. Procedimiento**

Para los estudios confirmatorios, las muestras deberán ser expuestas a la luz, proporcionando una iluminación global de no menos 1,2 millones de lux-hora y una energía en el ultravioleta cercano integrada de no menos de 200 vatios horas/metro cuadrado con el fin de poder hacer comparaciones directas entre el principio activo y el fármaco.

Las muestras se deben exponer una al lado de la otra mediante un sistema actinométrico químico validado con el fin de garantizar la exposición a la luz especificada o durante el período de tiempo adecuado cuando las condiciones se han controlado usando radiómetros/luxómetros calibrados. En el Anexo se incluye un ejemplo de procedimiento actinométrico.

Si se usan muestras protegidas (por ej., envueltas en papel de aluminio) como controles oscuros para evaluar la contribución del cambio inducido químicamente respecto al cambio total observado, estas se colocarán al lado de la muestra auténtica.

**DIAGRAMA DE FLUJO DE DECISIÓN PARA  
LOS ESTUDIOS DE FOTOESTABILIDAD  
DE FÁRMACOS**



## **2. PRINCIPIO ACTIVO**

Para los principios activos, el estudio de fotoestabilidad debe constar de dos partes: estudio de degradación forzada y estudio confirmatorio.

El objetivo de los estudios de degradación forzada es evaluar la fotosensibilidad global del material para fines de desarrollo del método y/o elucidación de la vía de degradación. Para la validación de los procedimientos analíticos, este estudio se puede realizar en el principio activo solo y/o en soluciones/suspensiones simples. En estos estudios, las muestras deberán estar en envases químicamente inertes y transparentes. En estos estudios de degradación forzada, se pueden usar diferentes condiciones de exposición, dependiendo de la fotosensibilidad del principio activo en cuestión y de la intensidad de las fuentes de luz utilizadas. Para fines de desarrollo y validación, es adecuado limitar la exposición y finalizar los estudios si se produce una descomposición rápida. Para los estudios de materiales fotoestables, los estudios se terminarán después de haber utilizado un nivel de exposición apropiado. El diseño de estos experimentos se deja a discreción del solicitante, aunque se deberán justificar los niveles de exposición utilizados.

En condiciones forzadas, se pueden observar productos de descomposición que con muy pocas probabilidades se formarán en las condiciones usadas para los estudios confirmatorios. Esta información puede ser útil a la hora de desarrollar y validar métodos analíticos adecuados. Si en la práctica se ha demostrado que no se forman en los estudios confirmatorios, ya no es necesario seguir examinando estos productos de degradación.

Los estudios de confirmación se retomarán con posterioridad con el fin de proporcionar la información necesaria para la manipulación, acondicionamiento y etiquetado (ver sección I.C., Procedimiento y II.A., Presentación, para más información sobre el diseño de estos estudios).

Normalmente, durante la fase de desarrollo sólo se analiza un lote del fármaco y, posteriormente, si el producto es claramente fotoestable o fotolábil, se deben confirmar las características de fotoestabilidad en un único lote seleccionado como se escribe en la Guía original. Si los resultados del estudio confirmatorio son dudosos, se deberá realizar el análisis de dos lotes adicionales. Las muestras se deben seleccionar según lo descrito en la Guía original.

### **A. Presentación de las muestras**

Se tomarán todas las precauciones necesarias para garantizar que se tienen en cuenta las características físicas de las muestras en estudio y se tomarán todas las medidas necesarias, tales como enfriar y/o colocar las muestras en envases cerrados, para garantizar que se reducen al mínimo los efectos de los cambios en los estados físicos, tales como sublimación, evaporación o fusión. Todas estas precauciones deben ir destinadas a proporcionar la mínima interferencia con la exposición de las muestras de estudio. También se deberán considerar las posibles interacciones entre las muestras y cualquier material utilizado para los envases o para la protección general de la muestra, y dichas interferencias se eliminarán siempre que no sean relevantes para la realización del estudio.

Como exposición directa para las muestras de principios activos sólidos, se deberá colocar una cantidad apropiada de muestra en una placa de vidrio o plástico apropiado y, en caso necesario, se protegerá con una cubierta transparente adecuada. Los principios activos sólidos deberán estar esparcidos por todo el envase de modo que el grosor no supere generalmente los 3 milímetros. Los principios activos que son líquidos deberán exponerse en envases químicamente inertes y transparentes.

### **B. Análisis de las muestras**

Al final del período de exposición, las muestras se deben examinar para detectar cualquier cambio en las propiedades físicas (por ej., aspecto, claridad o color de la solución) y para valoración y análisis de los productos de degradación mediante un método adecuadamente validado para los posibles productos originados en los procesos de degradación fotoquímica.



En el caso de muestras de principios activos sólidos, la recogida de muestras debe garantizar que en los análisis individuales se utiliza una fracción representativa. Consideraciones similares en cuanto a la recogida de muestras, tales como la homogeneización de la muestra completa, se aplican a otros materiales que pueden no ser homogéneos tras la exposición. Si en el análisis se utilizan controles oscuros, el análisis de la muestra expuesta debería realizarse simultáneamente con el de cualquier muestra protegida usada como control oscuro.

### **C. Valoración de los resultados**

Los estudios de degradación forzada deberán diseñarse para proporcionar información adecuada para desarrollar y validar los métodos de estudio para los estudios confirmatorios. Estos métodos de estudio deberán ser capaces de resolver y detectar los degradantes fotolíticos que aparecen durante los estudios confirmatorios. Cuando se evalúan los resultados de estos estudios, es importante reconocer que forman parte de los estudios en condiciones aceleradas y, por consiguiente, no están diseñados para establecer límites cualitativos o cuantitativos para el cambio.

Los estudios confirmatorios deberían identificar las medidas de precaución necesarias en la fabricación o en la formulación del fármaco y si es necesario un acondicionamiento resistente a la luz. Cuando se evalúan los resultados de los estudios confirmatorios para determinar si el cambio debido a la exposición a la luz es aceptable, es importante considerar los resultados de otros estudios formales de estabilidad con el fin de garantizar que el fármaco estará dentro de los límites justificados en el momento del uso (véase las correspondientes Guías sobre Estabilidad e Impurezas de la ICH).

## **3. FÁRMACO**

Normalmente, los estudios realizados en fármacos deberían llevarse a cabo de manera secuencial, comenzando con el estudio del producto totalmente expuesto, prosiguiendo a continuación, si es necesario, con el producto en el acondicionamiento inmediato y seguidamente en el acondicionamiento comercial. El análisis debe proseguir hasta que los resultados demuestren que el fármaco está adecuadamente protegido de la luz. El fármaco debería exponerse a las condiciones de luz descritas en el procedimiento de la sección I.C.

Normalmente, durante la fase de desarrollo sólo se analiza un lote del fármaco y, posteriormente, si el producto es claramente fotoestable o fotolábil, se deben confirmar las características de fotoestabilidad en un único lote seleccionado como se escribe en la Guía original. Si los resultados del estudio confirmatorio son dudosos, se deberá realizar el análisis de dos lotes adicionales.

Para algunos productos, donde se ha demostrado que el acondicionamiento primario es completamente impenetrable a la luz, tales como tubos o latas de aluminio, el estudio normalmente sólo se realizará en el fármaco expuesto directamente.

Podría ser adecuado analizar determinados productos tales como líquidos para perfusión, cremas para la piel, etc., para validar su fotoestabilidad durante el uso. El alcance de este análisis dependerá y estará relacionado con las instrucciones de uso y se deja a discreción del solicitante.

Los procedimientos analíticos usados deben ser adecuadamente validados.

### **A. Presentación de las muestras**

Se tomarán todas las precauciones necesarias para garantizar que se tienen en cuenta las características físicas de las muestras de estudio y se tomarán todas las medidas necesarias, tales como enfriar y/o colocar las muestras en envases cerrados, para garantizar que se reducen al mínimo los efectos de los cambios en los estados físicos, tales como sublimación, evaporación o fusión. Todas estas precauciones deben ir destinadas a proporcionar la mínima interferencia con la irradiación de las muestras de estudio. También se deberán considerar las posibles interacciones entre las muestras y cualquier material utilizado para los envases o para la protección general de la muestra, y dichas interferencias se eliminarán siempre que no sean relevantes para la realización del estudio.

Siempre que sea posible, cuando se analicen las muestras del fármaco fuera del acondicionamiento primario, estas deberán presentarse en una forma similar a las condiciones mencionadas para el principio activo. Las muestras deberán colocarse de forma que se ofrezca la máxima área de exposición a la fuente de luz. Por ejemplo, los comprimidos, cápsulas, etc. se extenderán en una única capa.

Si no es posible la exposición directa (por ej., debido a la oxidación de un producto), la muestra debería colocarse en un envase transparente inerte protector adecuado (por ej., cuarzo).

Si se necesita analizar el fármaco en el acondicionamiento inmediato o en el formato comercial, las muestras se colocarán horizontalmente o transversalmente con respecto a la fuente de luz, lo que proporcione la exposición más uniforme de las muestras. Cuando se analicen envases de gran volumen, puede que sea necesario realizar algunos ajustes de las condiciones del análisis (por ej., envases para dispensación).

### **B. Análisis de las muestras**

Al final del período de exposición, las muestras se deben examinar para detectar cualquier cambio en las propiedades físicas (por ej., aspecto, claridad o color de la solución, disolución/disgregación en formas farmacéuticas, tales como cápsulas, etc.) y para valoración y análisis de los productos de degradación mediante un método adecuadamente validado para los posibles productos originados en los procesos de degradación fotoquímica.

Cuando se analizan muestras de polvo, la recogida de muestras debe garantizar que en los análisis individuales se utiliza una fracción representativa. En el caso de fármacos en formas farmacéuticas orales sólidas, el análisis se realizará en una mezcla de tamaño apropiado de, por ejemplo, 20 comprimidos o cápsulas. Consideraciones similares en cuanto a la recogida de muestras, tales como la homogeneización o la solubilización de la muestra completa, se aplican a otros materiales que pueden no ser homogéneos tras la exposición (por ej., cremas, pomadas, suspensiones, etc.). Si en el análisis se utilizan controles oscuros, el análisis de la muestra expuesta debería realizarse simultáneamente con el de cualquier muestra protegida usada como control oscuro.

### **C. Valoración de los resultados**

Dependiendo del alcance del cambio, podría ser necesario un etiquetado o acondicionamiento especial con el fin de mitigar la exposición a la luz. Cuando se evalúan los resultados de los estudios confirmatorios para determinar si el cambio debido a la exposición a la luz es aceptable, es importante considerar los resultados obtenidos en otros estudios formales de estabilidad con el fin de garantizar que el fármaco estará dentro de las especificaciones propuestas durante el período de validez (véase las correspondientes Guías sobre Estabilidad e Impurezas de la ICH).

## 4. ANEXO

### A. Actinometría química de la quinina

A continuación se presentan los detalles de un procedimiento actinométrico para el control de la exposición a una lámpara fluorescente que emite en el UV cercano (basado en un estudio de la FDA/Instituto Nacional de Normas y Tecnología). Este mismo procedimiento se puede usar para otras fuentes de luz/sistemas actinométricos, aunque cada sistema actinométrico debería calibrarse para la fuente de luz utilizada.

Preparar una cantidad suficiente de una solución acuosa de monoclóhidrato de quinina dihidrato al 2 por ciento peso/volumen (disolver calentando si es necesario).

#### Opción 1

Añadir 10 mililitros (ml) de la solución a una ampolla incolora de 20 ml, cerrar herméticamente y usar como muestra. Por otro lado, añadir 10 ml de la solución a una ampolla incolora de 20 ml (véase nota 1), cerrar herméticamente, envolver en una lámina de aluminio para protegerla completamente de la luz y usar esta como control. Exponer la muestra y el control a la fuente de luz durante un número adecuado de horas. Después de la exposición, determinar las absorbancias de la muestra (AT) y del control (Ao) a 400 nm usando una longitud de recorrido de 1 centímetro (cm). Calcular el cambio en la absorbancia,  $\Delta A = AT - Ao$ . La duración de la exposición debe ser suficiente como para garantizar un cambio en la absorbancia de al menos 0,9.

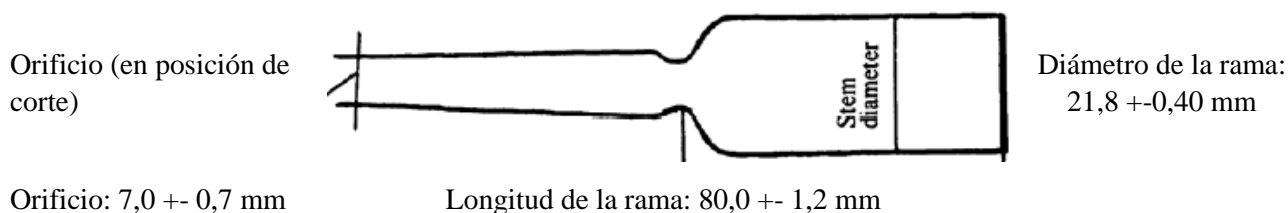
#### Opción 2

Llenar una celda de cuarzo de 1 cm y usar como muestra. Por otro lado, llenar una celda de 1 cm de cuarzo, envolver con una lámina de aluminio para protegerla completamente de la luz y usar esta como control. Exponer la muestra y el control a la fuente de luz durante un número adecuado de horas. Después de la exposición, determinar las absorbancias de la muestra (AT) y del control (Ao) a 400 nm. Calcular el cambio en la absorbancia,  $\Delta A = AT - Ao$ . La duración de la exposición debe ser suficiente como para garantizar un cambio en la absorbancia de al menos 0,5.

Se pueden usar configuraciones de acondicionamiento alternativas si están adecuadamente validadas.

Se pueden usar actinómetros químicos alternativos validados.

**Nota 1:** Forma y Dimensiones (Véase la Norma de la industria japonesa (JIS) R3512 (1974) para las especificaciones de una ampolla)



## **5. GLOSARIO**

El acondicionamiento inmediato (primario) es la parte constituyente del acondicionamiento que está en contacto directo con el principio activo o el fármaco e incluye cualquier etiquetado apropiado.

El acondicionamiento comercial es la combinación del acondicionamiento inmediato y de otro acondicionamiento secundario como una caja de cartón.

Los estudios de degradación forzada son aquellos que se llevan a cabo para degradar deliberadamente la muestra. Estos estudios, que se pueden llevar a cabo normalmente en la fase de desarrollo de los principios activos, se usan para evaluar la fotosensibilidad global del material para fines de desarrollo del método y/o para la elucidación de la vía de degradación.

Los estudios confirmatorios son aquellos que se llevan a cabo para establecer las características de fotoestabilidad en condiciones normalizadas. Estos estudios se utilizan para identificar las medidas de precaución necesarias en la fabricación o formulación y si es necesario un acondicionamiento resistente y/o etiquetado especial para mitigar la exposición a la luz. Para los estudios confirmatorios, el lote(s) se debe seleccionar de acuerdo con la selección del lote para los análisis a largo plazo y en condiciones aceleradas que se describen en la Guía original.

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

Quinine Actinometry as a method for calibrating ultraviolet radiation intensity in light-stability testing of pharmaceuticals.

Yoshioka S. et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (13), 2049 - 2062 (1994).