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

GUÍA TRIPARTITA ARMONIZADA DE LA ICH

**DISEÑOS DE ANÁLISIS DE EXTREMOS Y DE MATRIZ PARA
PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE NUEVOS FÁRMACOS Y
MEDICAMENTOS**

Q1D

Versión vigente de la *Etapa 4*

con fecha del 7 de febrero de 2002

Un grupo adecuado de expertos de la ICH desarrolló esta Guía, misma que se sometió a la consulta de las partes regulatorias de conformidad con el Proceso de la ICH. En la Etapa 4 del proceso se recomienda utilizar el borrador final a los organismos reguladores de la Unión Europea, Japón y EUA.

Q1D
Historial del Documento

Primera Codificación	Historial	Fecha	Codificación Nueva Noviembre 2005
Q1D	Aprobación por parte del Comité Directivo en la <i>Etapa 2</i> y liberación para consulta pública.	10 de noviembre de 2000	Q1D

Versión vigente de la *Etapa 4*

Q1D	Aprobación por parte del Comité Directivo en la <i>Etapa 4</i> y recomendación de su utilización a los organismos reguladores de la ICH.	7 de febrero de 2002	Q1D
-----	--	----------------------	-----

DISEÑOS DE ANÁLISIS DE EXTREMOS Y DE MATRIZ PARA PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE NUEVOS FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS

Guías Tripartitas Armonizadas de la ICH

Debido a que se alcanzó la *Etapa 4* del encuentro del Comité Directivo de la ICH el 7 de febrero de 2002, se recomienda el uso de esta guía a las tres partes regulatorias de la ICH

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Objetivos de la Guía.....	1
1.2 Antecedentes	1
1.3 Alcance de la Guía	1
2. LINEAMIENTOS.....	1
2.1 Lineamientos Generales	1
2.2 Aplicabilidad de los Diseños Reducidos.....	2
2.3 Análisis de Extremos.....	2
2.4 Análisis de Matriz	4
2.5 Evaluación de los Datos	7

DISEÑOS DE ANÁLISIS DE EXTREMOS Y DE MATRIZ PARA PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE NUEVOS FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Objetivos de la Guía

Esta guía tiene como objetivo abordar las recomendaciones de la solicitud sobre análisis de extremos y de matriz de los estudios de estabilidad llevados a cabo de conformidad con los principios esbozados en la Q1A(R) de la ICH, Guía Tripartita Armonizada sobre las pruebas de estabilidad de nuevos fármacos y medicamentos (en lo sucesivo se hará referencia a la misma como la guía original).

1.2 Antecedentes

La guía original señala que, si se justifica, se puede aplicar el uso de análisis de matriz y de extremos para las pruebas de nuevos fármacos y medicamentos, aunque no proporciona orientación adicional sobre el tema.

1.3 Alcance de la Guía

Este documento proporciona orientación sobre diseños de análisis de extremos y de matriz. En esta guía se definen principios específicos para situaciones en las que se pueden aplicar extremos o matrices. Se proporcionan diseños de muestra para ilustrar los objetivos y no deben considerarse los únicos, o lo más adecuados, diseños en todos los casos.

2. LINEAMIENTOS

2.1 Lineamientos Generales

Un diseño de estudio completo es aquel en el que las muestras para cada combinación de todos los factores de diseño se someten a prueba en todos los momentos de medición. Un diseño reducido es aquel en el que las muestras para cada combinación de factores no se someten a prueba en todos los momentos de medición. Un diseño reducido puede ser una alternativa adecuada a un diseño completo cuando están implicados múltiples factores de diseño. Cualquier diseño reducido debe tener la capacidad de predecir de manera adecuada el periodo de repetición del análisis o de vida útil. Antes de considerar la utilización de un diseño reducido, se deben evaluar y justificar ciertos supuestos. Se debe considerar el riesgo potencial de establecer un periodo de repetición del análisis o vida útil más cortos de los que podrían resultar de un diseño completo debido a la cantidad reducida de datos recabados.

Durante un estudio de diseño reducido, se puede considerar cambiar a un esquema completo de pruebas o a un diseño menos reducido si se proporciona una justificación y si se siguen los principios de los diseños completos y los diseños reducidos. Sin embargo, deben hacerse los ajustes adecuados al análisis estadístico, en su caso, para tener en cuenta el aumento de la cantidad de muestras como resultado del cambio. Una vez que se cambia de diseño, deben llevarse a cabo las pruebas completas o menos reducidas a través de los momentos de medición restantes del estudio de estabilidad.

2.2 Aplicabilidad de los Diseños Reducidos

Los diseños reducidos pueden aplicarse al estudio de estabilidad formal de la mayoría de los tipos de medicamentos, aunque se debe proporcionar la justificación adicional para determinados sistemas de administración de fármacos complejos en los que hay un gran número de interacciones potenciales entre fármaco y dispositivo. Para el estudio de fármacos, el análisis de matriz es de utilidad limitada y el análisis de extremos por lo general no es aplicable.

La decisión de aplicar el análisis de extremos o de matriz depende de las circunstancias; esto se analiza a detalle más adelante. El uso de cualquier diseño reducido se debe justificar. En ciertos casos, la condición descrita en esta guía es una justificación suficiente para su uso, mientras que en otros casos, se debe realizar una justificación adicional. El tipo y el nivel de la justificación en cada uno de estos casos dependerán de los datos de respaldo disponibles. Tal como demuestran los datos de respaldo, la variabilidad de los datos y la estabilidad del producto deben considerarse cuando se aplica un diseño de análisis de matriz.

El análisis de extremos y de matriz son diseños reducidos que se basan en principios diferentes. Por lo tanto, la consideración cuidadosa y la justificación científica deben preceder al uso del análisis de extremos y de matriz en un solo diseño.

2.3 Análisis de extremos

Tal como se define en el glosario de la guía original, el análisis de extremos es el diseño de un programa de estabilidad en el que sólo las muestras en los extremos de ciertos factores de diseño (por ejemplo, la concentración, el tamaño del contenedor y/o del contenido) se someten a prueba en todos los momentos de medición como en un diseño completo. El diseño presupone que la estabilidad de cualquier nivel intermedio está representada por la estabilidad de los extremos que se analizaron.

El uso de un diseño de análisis de extremos no se consideraría adecuado si no se puede demostrar que las concentraciones o tamaños de contenedores y/o de contenidos seleccionados para las pruebas efectivamente son los extremos.

2.3.1 Factores de Diseño

Los factores de diseño son variables (por ejemplo, la concentración, el tamaño del contenedor y/o del contenido) que evaluar en un diseño de estudio para medir su efecto sobre la estabilidad del producto.

2.3.1.1 Concentración

El análisis de extremos se puede aplicar a estudios con concentraciones múltiples de formulaciones idénticas o estrechamente relacionadas. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a (1) cápsulas de diferentes concentraciones hechas con diferentes tamaños de tapones de llenado de la misma mezcla en polvo, (2) tabletas de diferentes concentraciones fabricadas mediante compresión de cantidades variables de la misma granulación, y (3) soluciones orales de diferentes concentraciones con formulaciones que sólo difieren en cuanto a los excipientes menores (por ejemplo, colorantes, saborizantes).

Con la justificación adecuada, el análisis de extremos se puede aplicar a los estudios con múltiples concentraciones en los que las cantidades relativas de fármaco y de excipientes cambian en una formulación. Dicha justificación puede incluir una demostración de perfiles de estabilidad comparables entre las diferentes concentraciones de lotes clínicos o de desarrollo.

En los casos en los que se utilizan diferentes excipientes entre las concentraciones, por lo general no debería aplicarse el análisis de extremos.

2.3.1.2 Tamaños de sistemas de cierre y/o contenidos

El análisis de extremos se puede aplicar a estudios del mismo envase y sistema de cierre en el que el tamaño del contenedor o el tamaño del contenido varían mientras que el otro permanece constante. Sin embargo, si se considera un diseño de análisis de extremos en el que tanto el tamaño del contenedor como del contenido varían, no se debe suponer que los contenedores más grandes y más pequeños representan los extremos de todas las configuraciones de acondicionamiento. Se debe tener cuidado al seleccionar los extremos mediante la comparación de las diversas características del envase y sistema de cierre que pudieran afectar la estabilidad del producto. Estas características incluyen el espesor de las paredes del contenedor, la geometría de cierre, relación de área de la superficie/volumen, relación espacio libre/volumen, índice de permeabilidad del vapor de agua o índice de permeabilidad del oxígeno por unidad de dosificación o volumen de llenado de unidad, según corresponda.

Con una justificación apropiada, el análisis de extremos se puede aplicar a los estudios para el mismo contenedor cuando el sistema de cierre varía. La justificación podría incluir un análisis de los índices de permeabilidad relativa de los envases y sistemas de cierre categorizados.

2.3.2 Consideraciones del diseño y riesgos potenciales

Si después de comenzar los estudios uno de los extremos ya no está previsto para comercializarse, el diseño del estudio se puede mantener para respaldar los productos intermedios que se sometieron a análisis de extremos. Se deberá proporcionar una declaración de compromiso para llevar a cabo estudios de estabilidad en los extremos comercializados después de la aprobación.

Antes de aplicar un diseño de análisis de extremos, se debe evaluar su efecto en el cálculo del periodo de repetición de análisis o de la vida útil. Si se demuestra que la estabilidad de los extremos es diferente, los productos intermedios no deben considerarse como más estables que el extremo menos estable (es decir, la vida útil de los productos intermedios no debe ser superior a la del extremo menos estable).

2.3.3 Ejemplo de diseño

En la Tabla 1 se proporciona un ejemplo de diseño de análisis de extremos. Este ejemplo se basa en un producto disponible en tres concentraciones y tres tamaños de contenedores. En este ejemplo, se debería demostrar que los tamaños de contenedores de polietileno de alta densidad de 15 ml y 500 ml realmente representan los extremos. Los lotes para cada combinación seleccionada se deben analizar en cada momento, al igual que en un diseño completo.

Tabla 1: Ejemplo de un diseño de análisis de extremos

Concentración		50 mg			75 mg			100 mg		
Lote		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Tamaño del contenedor	15 ml	P	P	P				P	P	P
	100 ml									
	500 ml	P	P	P				P	P	P

Abreviatura: P = muestra sometida a prueba

2.4 Análisis de matriz

Tal como se define en el glosario de la guía original, el análisis de matriz es el diseño de un programa de estabilidad en el que un subconjunto seleccionado del número total de muestras posibles para todas las combinaciones de factores se analiza en un momento específico. En un momento posterior, se analizaría otro subconjunto de muestras para todas las combinaciones de factores. El diseño presupone que la estabilidad de cada subconjunto de muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras en un momento dado. Las diferencias en las muestras para el mismo medicamento deben identificarse; por ejemplo, al abarcar diferentes lotes, diferentes concentraciones, diferentes tamaños del mismo envase y sistema de cierre y, posiblemente en algunos casos, diferentes envases y sistemas de cierre.

Cuando un sistema de acondicionamiento secundario contribuye a la estabilidad del medicamento, el análisis de matriz se puede realizar a través de los sistemas de acondicionamiento.

Cada condición de almacenamiento debe tratarse por separado con su propio diseño de análisis de matriz. Éste no debe realizarse a través de los atributos de prueba. Sin embargo, si se proporciona una justificación adecuada, se pueden aplicar los diseños alternativos de matriz para diferentes atributos de prueba.

2.4.1 Factores de diseño

Los diseños de análisis de matriz se pueden aplicar a las concentraciones con formulaciones idénticas o estrechamente relacionadas. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a (1) cápsulas de diferentes concentraciones hechas con diferentes tamaños de tapón de llenado de la misma mezcla en polvo, (2) tabletas de diferentes concentraciones fabricadas mediante la compresión de cantidades variables de la misma granulación, y (3) soluciones orales de diferentes concentraciones con formulaciones que difieren sólo en excipientes menores (por ejemplo, colorantes o saborizantes).

Otros ejemplos de factores de diseño que se pueden someter a análisis de matriz incluyen lotes que se fabricaron mediante el mismo proceso y equipo y tamaños de contenedores y/o de contenido en el mismo envase y sistema de cierre.

Si se proporciona una justificación apropiada, los diseños de análisis de matriz se pueden aplicar, por ejemplo, a diferentes concentraciones en las que las cantidades relativas de fármaco y excipientes cambian o en las que se utilizan diferentes excipientes o en diferentes envases y sistemas de cierre. Por lo general, la justificación debe basarse en datos de respaldo. Por ejemplo, para aplicar el análisis de matriz a través de dos cierres o envases y sistemas de cierre diferentes, podrían proporcionarse datos de respaldo que muestren las velocidades relativas de transmisión de vapor o de una protección similar contra la luz. Como alternativa, se podrían proporcionar datos de respaldo para demostrar que el oxígeno, la humedad o la luz no afectan al medicamento.

2.4.2 Consideraciones de diseño

Un diseño de análisis de matriz debe equilibrarse tanto como sea posible para que cada combinación de factores se someta a prueba en la misma medida durante el periodo previsto del estudio y hasta el último momento de medición antes de su presentación. Sin embargo, debido a la recomendación de llevar a cabo pruebas completas en ciertos momentos, tal como se analizó previamente, puede resultar complicado lograr un equilibrio total en un diseño en el que se realiza el análisis de matriz en los momentos de medición.

En un diseño en el que se realiza el análisis de matriz en los momentos de medición, se deben someter a prueba todas las combinaciones de factores seleccionadas en los momentos iniciales y finales, mientras que sólo ciertas fracciones de las combinaciones designadas se deben analizar en cada momento intermedio. En caso de que los datos completos a largo plazo para la vida útil propuesta no estén disponibles para su revisión antes de la aprobación, todas las combinaciones de lotes, concentraciones, tamaño de contenedor y contenido, entre otros elementos, también deberán analizarse a los 12 meses o en el último momento antes de la presentación. Además, los datos de al menos tres momentos, incluyendo el inicial, deberían estar disponibles para cada combinación seleccionada durante los primeros 12 meses del estudio. Se debe tener cuidado al realizar el análisis de matriz en condiciones de almacenamiento aceleradas o intermedias para garantizar que las pruebas se lleven a cabo en un mínimo de tres momentos, incluyendo el inicial y el final para cada combinación seleccionada de factores.

Cuando se aplica un análisis de matriz en factores de diseño, si una concentración o tamaño de contenedor y/o de contenido ya no está destinado a la comercialización, se puede continuar con las pruebas de estabilidad de dichos elementos para respaldar las otras concentraciones o tamaños de contenedores y/o de contenidos en el diseño.

2.4.3 Ejemplos de diseño

En la Tabla 2 se muestran ejemplos de diseños de análisis de matriz en momentos de medición para un producto con dos concentraciones (C1 y C2). Los términos “reducción de la mitad” y “reducción de un tercio” se refieren a la estrategia de reducción que se aplicó de manera inicial al diseño de estudio completo. Por ejemplo, una “reducción de la mitad” elimina inicialmente uno de cada dos momentos del diseño de estudio completo y una “reducción de un tercio” elimina inicialmente uno de cada tres. En los ejemplos que se muestran en la Tabla 2, las reducciones son menos de la mitad y de un tercio debido a la inclusión de las pruebas completas de todas las combinaciones de factores en algunos momentos, tal como se mencionó en la sección 2.4.2. Estos ejemplos incluyen las pruebas completas en los momentos inicial, final, y de 12 meses. Por lo tanto, la reducción final es menos de la mitad (24/48) o de un tercio (16/48), y en realidad es de 15/48 o 10/48, respectivamente.

Tabla 2: Ejemplos de diseños de análisis de matriz en los momentos de medición para un producto con dos concentraciones

“Reducción de la mitad”

Momentos de medición (meses)			0	3	6	9	12	18	24	36	
Concentración	C1	Lote 1	P	P		P	P		P	P	
		Lote 2	P	P		P	P	P		P	
		Lote 3	P		P		P	P			P
	C2	Lote 1	P		P		P			P	P
		Lote 2	P	P		P	P	P			P
		Lote 3	P		P		P			P	P

Abreviatura: P = muestra sometida a prueba

“Reducción de un tercio”

Momentos de medición (meses)			0	3	6	9	12	18	24	36	
Concentración	C1	Lote 1	P	P		P	P		P	P	
		Lote 2	P	P	P		P	P		P	
		Lote 3	P		P	P	P	P	P	P	P
	C2	Lote 1	P		P	P	P	P	P	P	P
		Lote 2	P	P		P	P			P	P
		Lote 3	P	P	P		P	P			P

Abreviatura: P = muestra sometida a prueba

En las Tablas 3a y 3b se proporcionan ejemplos adicionales de diseños de análisis de matriz para un producto con tres concentraciones y tres tamaños de contenedor. La Tabla 3a muestra un diseño con análisis de matriz únicamente en los momentos de medición y la Tabla 3b presenta un diseño con análisis de matriz en momentos de medición y en los factores. La Tabla 3a muestra que se someten a prueba todas las combinaciones de lotes, concentraciones y tamaños de contenedores, mientras que en la Tabla 3b, no se analizan ciertas combinaciones de lotes, concentraciones y tamaños de contenedores.

Tablas 3a y 3b: Ejemplos de diseños de análisis de matriz para un producto con tres concentraciones y tres tamaños de contenedor.

3a: Análisis de matriz en los momentos de medición

Concentración	C1			C2			C3		
Tamaño de contenedor	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Lote 1	P1	P2	P3	P2	P3	P1	P3	P1	P2
Lote 2	P2	P3	P1	P3	P1	P2	P1	P2	P3
Lote 3	P3	P1	P2	P1	P2	P3	P2	P3	P1

3b: Análisis de matriz en los momentos de medición

Concentración	C1			C2			C3		
Tamaño de contenedor	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Lote 1	P1	P2		P2		P1		P1	P2
Lote 2		P3	P1	P3	P1		P1		P3
Lote 3	P3		P2		P2	P3	P2	P3	

Referencia:

Momento de medición (meses)	0	3	6	9	12	18	24	36
P1	P		P	P	P	P	P	P
P2	P	P		P	P		P	P
P3	P	P	P		P	P		P

C1, C2 y C3 son concentraciones diferentes, mientras que A, B y C son tamaños diferentes de contenedores.

P = muestra que se sometió a prueba

2.4.4 Aplicabilidad y grado de reducción

A pesar de que la siguiente lista no es exhaustiva, debe considerarse cuando se contempla un diseño de análisis de matriz:

- conocimiento de la variabilidad de los datos.
- estabilidad prevista del producto
- disponibilidad de los datos de respaldo
- diferencias de estabilidad en el producto en un factor o entre los factores y/o
- el número de combinaciones de factores en el estudio.

En general, un diseño de análisis de matriz es aplicable si los datos de respaldo apoyo indican la estabilidad predecible del producto. El análisis de matriz es apropiado cuando los datos de respaldo únicamente muestran una variabilidad reducida. Sin embargo, cuando los datos de respaldo presentan variabilidad moderada, se debe justificar estadísticamente el diseño de análisis de matriz. Si los datos de respaldo muestran una gran variabilidad, no debe aplicarse un diseño de análisis de matriz.

Una justificación estadística podría basarse en una evaluación del diseño de análisis de matriz propuesto con respecto a su capacidad de detectar diferencias entre los factores en los índices de degradación o su precisión al calcular la vida útil.

Si un diseño de análisis de matriz se considera aplicable, el grado de reducción que se puede hacer a partir de un diseño completo depende del número de combinaciones de factores a evaluar. Cuantos más factores relacionados con un producto y más niveles en cada factor, mayor será el grado de reducción que puede considerarse. Sin embargo, cualquier diseño reducido debe tener la capacidad de predecir adecuadamente la vida útil del producto.

2.4.5 Riesgo potencial

Debido a la cantidad reducida de datos recopilados, un diseño de análisis de matriz en factores y no en los momentos de medición generalmente es menos preciso al calcular la vida útil y produce una vida útil más corta que el diseño completo correspondiente. Además, tal diseño de análisis de matriz puede tener capacidad insuficiente para detectar ciertos efectos principales o de interacción, lo que por consiguiente conduce a la acumulación incorrecta de los datos de diferentes factores de diseño durante el cálculo de la vida útil. Si hay una reducción excesiva en el número de combinaciones de factores analizados y los datos de las combinaciones de factores analizados no pueden agruparse para establecer una sola vida útil, es probable que calcular las vidas útiles para las combinaciones de factores que faltan resulte imposible.

Un diseño de estudio en el que se lleva a cabo el análisis de matriz en los momentos de medición, a menudo sólo tendría una capacidad similar a la de un diseño completo para detectar diferencias en los índices de cambio entre los factores y al momento de establecer una vida útil fiable. Esta característica existe porque la linealidad se asume y porque las pruebas completas de todas las combinaciones de factores todavía se podría llevar a cabo, tanto en el momento inicial como en el último antes de su presentación.

2.5 Evaluación de los datos

Los datos de estabilidad de los estudios en un diseño reducido deben tratarse de la misma manera que los datos de los estudios de diseño completo.