



Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos

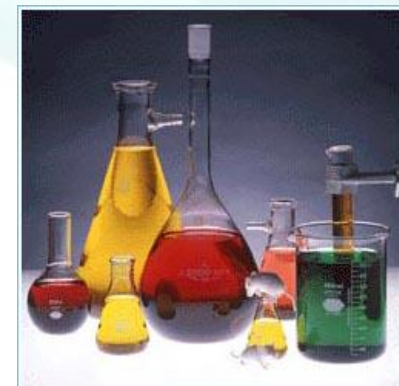
XXXI Congreso Centroamericano y El Caribe
XXIV Congreso Nacional de Ciencias
Farmacéuticas




Lic. Daysi de Miranda
San Salvador, noviembre 2009

Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos

- Introducción
- Definiciones
- Condiciones de Almacenamiento
- Factores que influyen en la estabilidad
- Niveles Aceptables de Estabilidad
- Elementos necesarios
- Zonas Climáticas en el Mundo / MKT
- Sistema Envase / Cierre
- Diseños Reducidos
- Cambios Posteriores al Registro
- Responsabilidad del Fabricante
- Responsabilidad del Químico Farmacéutico
- Referencias Bibliográficas





Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos

• Introducción

Los medicamentos pueden estar sujetos a diversas alteraciones durante su fabricación, almacenamiento, transporte y distribución

Las alteraciones pueden ser de tipo física, química y biológica

Estas alteraciones pueden traducirse en pérdida de potencia y en ocasiones en formación de productos de degradación con aumento de la toxicidad

El propósito de los estudios de estabilidad es evaluar estos cambios y establecer:

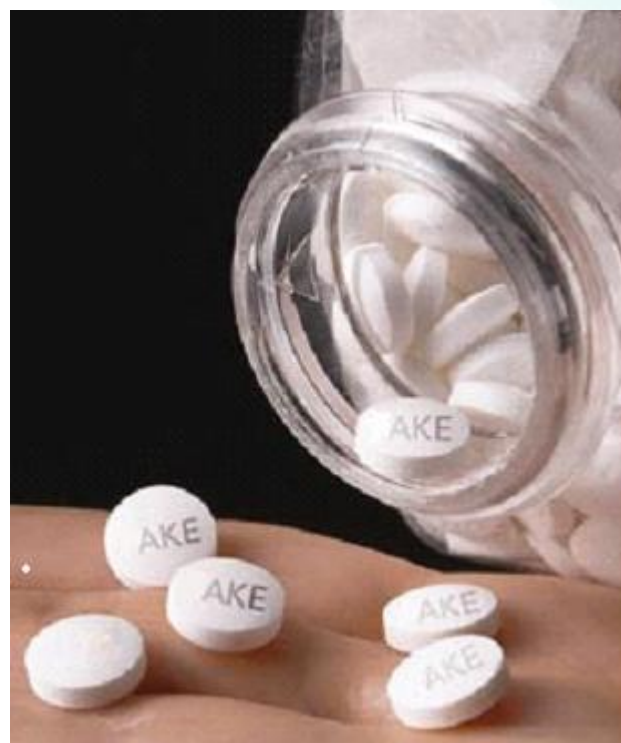
- período de vida útil
- condiciones de almacenamiento y transporte



Definiciones

- Estabilidad

Capacidad de un medicamento de mantener por un tiempo definido, sus propiedades originales dentro de especificación (química, física, microbiológica, toxicológica, terapéutica)



Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos

- **Estabilidad Acelerada**
Estudios para aumentar la degradación química ó física usando condiciones extremas (temperatura, luz, humedad) para predecir la vida útil
- **Estudio Long Term /Tiempo Real**
Estudios bajo la condición rotulada de almacenamiento para evaluar las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas durante el almacenamiento en su envase primario; se usa para establecer, comprobar, extender o reducir la vida útil de un medicamento hasta un máximo de 5 años
- **Período de Vida Útil**
Período de tiempo durante el cual un producto debe mantenerse dentro de especificaciones si se almacena en la condición rotulada
- **Estabilidad On Going**
La estabilidad de los productos comercializados debe monitorearse para detectar cualquier evento que comprometa la estabilidad durante la vida útil
- **Estabilidad después de abrir / reconstituir**
Se evalúa la estabilidad para determinar el período aceptable para la administración del producto abierto / reconstituido

Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos



<u>Condición de Almacenamiento (General)</u>	<u>Frecuencia de Análisis ICH</u>
Acelerada $40 \pm 2^{\circ} \text{ C}$, $75 \pm 5 \text{ HR}$	0, 3 y 6 meses
ZC IVa: $30 \pm 2^{\circ} \text{ C}$, $70 \pm 5 \% \text{ HR}$	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 meses
ZC IVb: $30 \pm 2^{\circ} \text{ C}$, $75 \pm 5 \% \text{ HR}$	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 meses
ZC II: $25 \pm 2^{\circ} \text{ C}$, $60\% \pm 5 \text{ HR}$	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 meses

Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos



<u>Productos que requieren refrigeración para su almacenamiento</u>	<u>Duración de estudios</u>
Acelerada $25 \pm 2^{\circ} \text{ C} / 60 \pm 5 \% \text{ HR}$	6 meses
Natural $5 \pm 2^{\circ} \text{ C}$	12 meses

Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos



Factores que influyen en la estabilidad:

- Estabilidad del ingrediente activo
- Interacción entre los componentes de la fórmula
- Proceso de fabricación
- Forma farmacéutica
- Envase / cierre
- Condiciones ambientales durante el transporte y almacenamiento

Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos



Tipo Estabilidad / Niveles Aceptables

Química	Cada API conserva su integridad química y potencia dentro de límites especificados
Física	Conservación de propiedades físicas originales (aspecto, uniformidad, disolución, suspendibilidad, etc.)
Microbiológica	Conservación de esterilidad o resistencia a proliferación microbiana dentro de límites. Eficacia de preservativos dentro de límites
Terapéutica	No se altera el efecto terapéutico
Toxicológica	No aumento significativo de toxicidad

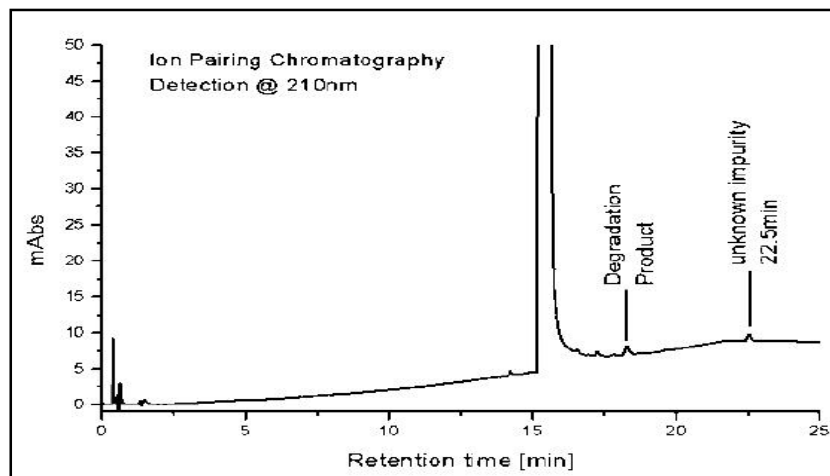
Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos



- **Inestabilidad Química**

Degradación del ingrediente activo con pérdida de potencia del medicamento y aparición de productos de degradación (hidrólisis, oxidación, fotólisis, etc.)

Agentes catalíticos, ej. temperatura, humedad, luz, aire, pH



Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos

- **Inestabilidad Microbiológica**

Los microorganismos (bacterias, Hongos, levaduras) pueden producir aumento de toxicidad e intolerancia, así como inestabilidad física y química



Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos



Parámetros Relevantes de Estabilidad

- Aspecto
- Cuadro microscópico
- pH
- Índice de refracción
- Desintegración
- Disolución
- Agua
- Contenido
- Productos de degradación
- Preservativos
- Pureza microbiana o esterilidad

Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos



Elementos:

- Estufas calificadas
- Métodos de análisis validados
- Especificaciones de estabilidad
- Estándares de referencia

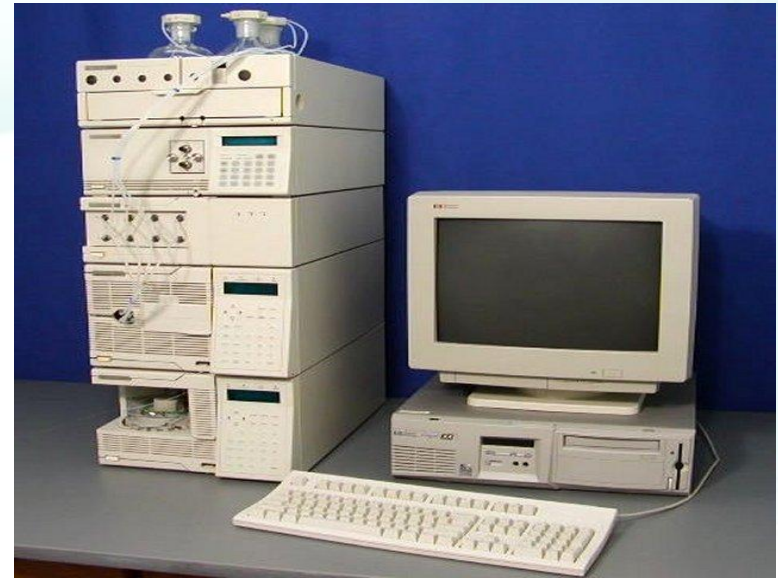


Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos

Elementos:

- Equipos analíticos Calificados

- Muestras suficientes acorde al diseño de estabilidad, 3 lotes en el envase primario a comercializar





Zonas Climáticas en el Mundo

<u>Zona Climática</u>	<u>T°C / MKT/ %HR (calculada)</u>	<u>Derivado</u> oC / % HR
<u>I. Templada</u> (Japón, UK, Norte Europa, Canadá)	20 / 20 / 42	21 / 45
<u>II Mediterránea, Subtropical</u> (Sur Eur., US, Japón)	21.6 / 22 / 52	25 / 60
<u>III Caliente, Seca</u> (Irán, Irak)	26.4 / 27.9 / 35	30 / 35
<u>IV Caliente, Húmeda</u> (Brasil, Nicaragua, Indonesia) WHO: IVa	26.7 / 27.4 / 76	30 / 70
WHO:IVb		30 / 75



Mean Kinetic Temperature (MKT)

USP 32 <1150>

Temperature calculada a la cual la cantidad total de degradación en un período determinado es igual a la suma de las degradaciones individuales que ocurrirían a diversas temperaturas

Calculo con base en la ecuación de Arrhenius / Haynes a partir de temperaturas del lugar de almacenamiento, ej. Uso de termómetros de alta / baja temperatura por 52 semanas

$$T_k = \frac{\frac{\Delta H}{R}}{-\ln \left(\frac{e^{-\frac{\Delta H}{RT_1}} + e^{-\frac{\Delta H}{RT_2}} + \dots + e^{-\frac{\Delta H}{RT_n}}}{n} \right)}$$

Controlled Room Temperature,
MKT máx 25°C, con picos permitidos entre 15 y 30°C

Controlled Cold Temperature:
MKT máx 8°C, picos permitidos entre 0 y 15°C



Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos



Sistema Envase /Cierre

Suma de componentes primarios y secundarios que en conjunto y protegen al medicamento, las muestras de estabilidad deben corresponder al sistema envase /cierre en que se va a comercializar y que se ha registrado ante las Autoridades Sanitarias

- **Envase primario:** material en contacto con el medicamento.
 - La selección es en función del grado de protección necesario
 - Debe proporcionar un adecuado nivel de protección preservando de los factores adversos del medio que lo rodean, debe mantener su integridad frente al contenido



- Vidrio

Responde a las necesidades de conservación de las características del producto, ya sea en estado sólido o líquido.

- Cualidades derivan de sus propiedades intrínsecas, variando su composición se ajusta su conducta química, ej. disminuir la transmisión de radiaciones.

Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos



Plástico



- Uno de los problemas es la reacción entre el medicamento y el plástico empleado en el envase.
- Adsorción, por retener sobre la superficie agentes solubles del medicamento. Esto adquiere mayor significado en el caso de las drogas que se encuentran a baja concentración, pues de esta manera puede reducirse un alto porcentaje de la sustancia y perder el medicamento sus propiedades terapéuticas

Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos



-Blisters

- Amplia gama de diseños
- selección en función del grado de protección a la humedad (nominal, media, alta, extrema)
- PVC, barrera nominal cero contra la humedad, se usa cuando el producto no requiere una protección eficaz contra la humedad
- PVC / PVDC (PVC recubierto con película de Cloruro de Polivinilideno y de cuyo espesor (60, 90 g/m²) depende la barrera de protección contra la humedad: media, alta; se ofrece con /sin una capa intermedia de PE como sellante

Diseños Reducidos

Bracketing

Diseño reducido de estabilidad en el cual solo las muestras de los extremos se analizan

Potencia		50 mg			75 mg			100 mg		
Lote		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Tamaño del Contenedor	5 mL	T	T	T				T	T	T
	100 mL									
	500 mL	T	T	T				T	T	T

Diseños Reducidos Matrixing



En cada tiempo solo se analiza una fracción del total de muestras, seleccionando otro grupo en el siguiente tiempo

Tiempo en meses			0	3	6	9	12	18	24	36
Potencia	S1	L1	T	T		T	T		T	T
		L2	T	T		T	T	T		T
		L3	T		T		T	T		T
	S2	L1	T		T		T		T	T
		L2	T	T		T	T			T
		L3	T		T		T	T	T	T

Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos



Cambios Posteriores al Registro

(FDA/ Guidance for Industry: Scale up and postapproval changes)

Cambios asociados con la fabricación de un producto debe evaluarse respecto a su impacto potencial sobre la estabilidad y si se requieren estudios de estabilidad adicionales:

1. Fórmula

Nivel 1, long- term: excipientes con improbable impacto en la calidad, ej. Colores, sabores

Nivel 2, 1 lote acelerada 3 meses + on-going: posible impacto significativo en la calidad

2. Tamaño de lote

Nivel 1, $< \text{ó} =$ factor 10: 1 lote long term

Nivel 2, $>$ factor 10: 1 lote acelerada 3 meses + long term

Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos



Cambios Posteriores al Registro (FDA/ Guidance for Industry: Scale up and postapproval changes)

3. Proceso de fabricación
4. Lugar de fabricación
5. Fabricante de materias primas
6. Envase primario
7. Reproceso

Entre los lineamientos internacionales aplicables a cambios post - registro:

- US FDA, Guidance for Industry, SUPAC-IR: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls; In vitro release testing and in vivo Bioequivalence, Nov. 1995
- EU commission, Notice to Applicants Vol.2C, Guideline on Dossier Requirements (July 2006)
- EMEA CPMP Guideline on Stability Testing: Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products (march 2004)

Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos



Responsabilidad del Fabricante al liberar productos al mercado:

- Las condiciones de almacenamiento / transporte recomendadas, con base en estudios de estabilidad, deben garantizar el mantenimiento de la calidad, seguridad y eficacia a lo largo de la vida útil
- Fórmula y empaque primario apropiados al producto
- Métodos de análisis validados
- Asegurar que los productos mantengan sus especificaciones hasta el final de la vida útil, acorde a lo registrado
- Investigar cualquier evidencia de inestabilidad



"We are responsible for the things we are doing, but we are also responsible for the things we are not doing"

(Moliere)

Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos

Responsabilidad del Químico Farmacéutico

- Que los productos en el mercado cumplan criterios apropiados de estabilidad
- Asignar períodos de vida útil y condiciones de almacenamiento acorde a datos de estabilidad validos
- Almacenar los productos acorde a la condición de almacenamiento rotulada
- Reportar cualquier evidencia de inestabilidad
- Observar FEFO / FIFO
- Instruir al paciente sobre adecuado almacenamiento y uso de los medicamentos



“We are responsible for the things we are doing, but we are also responsible for the things we are not doing”

(Moliere)

Asuntos Regulatorios Sobre Estabilidad de Medicamentos



- Referencias Bibliográficas

- ICH (International Conference Of Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use) (Harmonised Tripartite Guideline: EU, Japon, USA)

- ICH Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and Products

- ICH Q1B: Photostability Testing of New Drug Substances and Products

- ICH Q1C: Stability Testing of New Dosage Form

- ICH Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing

- ICH Q1E: Evaluation for Stability Data

- WHO/Annex 5, Guidelines for Stability Testing of Pharmaceutical Products containing well established drug substances in conventional dosage forms

- Guidance for Industry, Stability Testing of Drug Substances and Drug Products, FDA

Asuntos Regulatorios Sobre
Estabilidad de Medicamentos



¡Muchas Gracias!

XXXI congreso C.A. y El Caribe,
XXIV Congreso Nacional de
Ciencias Farmacéuticas