



Aspectos Regulatorios de los Estudios de Estabilidad en Europa

M^a del Val Bermejo Sanz, Ph.D.
Associate Professor of Pharmaceutics
Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia
España

Tipos de normativas en la EU

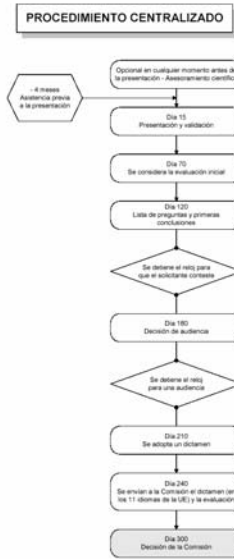
- Reglamentos (Regulations)
- Directivas.
- Decisiones
- Recomendaciones, consejos y resoluciones

Legislación de Productos Farmacéuticos en Europa

- Directiva 65/65/EEC: se define el concepto de medicamento y los datos necesarios para su aprobación.
- Directiva 75/318/EEC: establece los estándares analíticos, farmacológicos y clínicos para los ensayos de los medicamentos
- Reglamento del Consejo ECCN°2309/93: EMEA.
- Reglamento 2309/93: procedimiento de registro centralizado
- Directiva 93/39/ECC: procedimientos de registro descentralizado

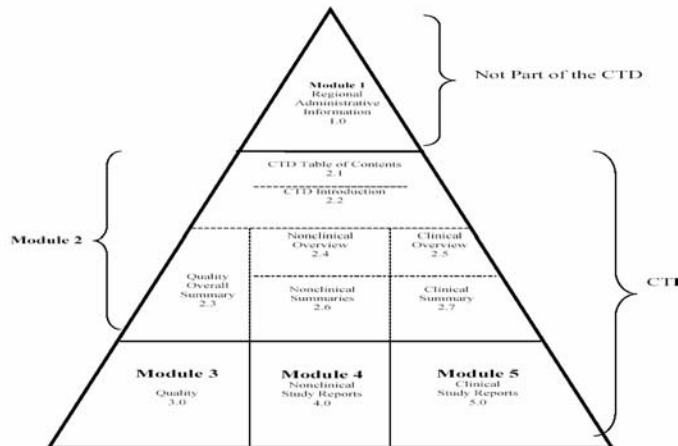
Procedimientos de Registro

- Centralizado: autorización válida en toda la EU
 - Obligatorio para productos biotecnológicos
 - Opcional para nuevos principios activos, nuevas indicaciones, nuevos derivados de plasma y sangre.
- Descentralizado, o de “Mutuo reconocimiento”.
 - Solicitud de autorización que afecte a dos o más estados miembros.
 - Estado Miembro de Referencia (RMS) autoriza y solicita el reconocimiento por otros Estados (CMS).



Documentación

Diagrammatic Representation of the Organization of the CTD
Common Technical Document



ICH

- La ICH (**I**nternational **C**onference on **H**armonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)) se estableció formalmente en 1990 como un proyecto conjunto de los organismos reguladores y la industria. Su objetivo es mejorar, a través de la armonización de sus reglamentos, el proceso de desarrollo y registro de nuevos medicamentos en Europa, Japón y Estados Unidos.

ICH

- Los seis componentes de la ICH corresponden a los organismos reguladores de los medicamentos en EU, Japón y USA y a las principales asociaciones de industrias farmacéuticas de estas mismas zonas.
- **European Commission - European Union (EU)**
- **European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)**
- **Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (MHLW)**
- **Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)**
- **US Food and Drug Administration (FDA)**
- **Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)**

ICH

- El éxito de la ICH se fundamenta en el consenso con fundamentos científicos establecido entre agencias reguladoras y la industria y en el compromiso de las primeras de implementar o incorporar como propias las guías y recomendaciones armonizadas.
- Además de los miembros, existen organizaciones observadoras (con voz, sin voto) como la OMS (who), Health Canada o la Asociación Europea de libre comercio (EFTA).

Pasos en el proceso de armonización. Steps in the ICH Process .

- **Step 1: Consensus building**
- **Step 2: Start of Regulatory Action**
- **Step 3: Regulatory Consultation**
- **Step 4: Adoption of a Tripartite Harmonised Text**
- **Step 5: Implementation**

ICH Calidad. Q1 :Estabilidad Estado actual

- Q1A-R *Stability Testing of New Drug Substances and Products* - **Step 5**
- Q1B *Photostability Testing of New Drug Substances and Products* - **Step 5**
- Q1C *Stability Testing of New Dosage Forms* - **Step 5**
- Q1D *Bracketing and Matrixing Designs* - **Step 5**
- Q1E *Evaluation of Stability Data* - **Step 3**
- Q1F *Stability Testing for Climatic Zones III/IV* - **Step 3**
- Q5C *Stability of Biotechnological products*- **Step 5**

ICH Quality Topics: Q1 Stability /Current Status

- *Q1A-R Stability Testing of New Drug Substances and Products* - **Step 5:**
 - Note for guidance on stability testing: Stability testing of **existing active substances** and related finished products. CPMP/QWG/556/96 (98- draft2002)
 - Note for guidance on stability testing: Stability testing of **new drug** substances and products. CMP/ICH/380/95. (2001)

ICH Quality Topics: Q1 Stability /Current Status

- **Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products - Step 5**
 - Note for guidance CMPP/QWG/4104/00. (2002). Proporciona consejos para la aplicación de los conceptos de “bracketing” y “matrixing” en los ensayos de estabilidad y constituye un anexo de la guía Q1A-R
- **Q1E Evaluation of Stability Data - Step 3**
 - Se ocupa del tratamiento estadístico de los resultados de los ensayos de estabilidad y proporciona ejemplos en un anexo.

Zonas Climáticas

Zona climática	Temperatura (MKT)	Humedad
I. Templada	21°C	45%HR
II. Subtropical y mediterranea	25°C	60%HR
III. Cálido y seco	30°C	35%HR
IV. Cálido y húmedo	30°C	70%HR

W. Grimm (*Drugs made in Germany*, 28:196-202 (1985) y 29:39-47 (1986))

Temperatura cinética media

Temperatura isotérmica que simula los efectos no isotérmicos de las variaciones de temperatura durante el almacenamiento

Las temperaturas de almacenamiento se obtienen con los dispositivos de registro automático adecuados.

La temperatura cinética media es ligeramente mayor que la temperatura media de manera que en su cálculo se da más peso a los posibles efectos de las temperaturas superiores

Temperatura cinética media: Mean Kinetic temperature

- Su expresión deriva de la ecuación de Arrhenius

$$T_{mkt} = \frac{-Ea/R}{\ln((e^{-Ea/RT_1} + \dots e^{-Ea/RT_n}) / 2n)}$$

- Ea: 20-30 Kcal/mol

J.D. Haynes. J. Pharm Sci 60:927-929, (1971)

Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWG/556/96

- Principios activos
 - No descritos en una Farmacopea oficial:
Estudios de estabilidad obligatorios
 - Descritos en una Farmacopea oficial pero sin definición de periodo de re-ensayo:
 - A) Garantizar el cumplimiento de las especificaciones antes de la fabricación del medicamento
 - B) Establecer el periodo de re-ensayo en base a ensayos de estabilidad a largo plazo.

Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWG/556/96

- Principios activos
- Ensayos en condiciones extremas (Stress Testing).
 - Temperatura. ($\Delta 10^{\circ}\text{C}$ sobre la T^{a} en ensayos acelerados)
 - Humedad (75% HR o superior)
 - Oxidación
 - Fotólisis (ICHQ1B)
 - Hidrólisis en ambito amplio de pH.
- Medicamento: Estudios fotoestabilidad si procede en un lote primario (ICHQ1B)

ICH Q1AR Stability testing of new drug substances and products. CMP/ICH/380/95.

- Principios activos (1 lote)
- Ensayos en condiciones extremas (Stress Testing).
 - Temperatura. ($\Delta 10^{\circ}\text{C}$ sobre la T^{a} en ensayos acelerados)
 - Humedad (75% HR o superior)
 - Oxidación
 - Fotólisis (ICHQ1B)
 - Hidrólisis en ambito amplio de pH.
- Medicamentos:
 - Estudio fotoestabilidad (1 lote) ICHQ1B

Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWG/556/96

- Frecuencia de muestreo (principios activos y medicamento)
- Ensayos a largo plazo
 - Cada 3 meses el primer año
 - Cada 6 meses en el 2º año
 - Anualmente después
- Ensayos de envejecimiento acelerado
 - Mínimo 3 puntos p ej. 0,3,6 meses
 - 4º punto si se esperan cambios sinificativos.
- Ensayos en condiciones intermedias
 - 4 puntos p ej. 0,6,9,12 meses

ICH Q1AR Stability testing of **new drug substances and products. CMP/ICH/380/95.**

- Frecuencia de muestreo (principios activos y medicamento)
- Ensayos a largo plazo
 - Cada 3 meses el primer año
 - Cada 6 meses en el 2º año
 - Anualmente después
- Ensayos de envejecimiento acelerado
 - Mínimo 3 puntos p ej. 0,3,6 meses
 - 4º punto si se esperan cambios sinificativos.
- Ensayos en condiciones intermedias
 - 4 puntos p ej. 0,6,9,12 meses

Stability testing of **existing active substances and related finished products. CPMP/QWG/556/96**

- Datos en la fecha de presentación solicitud
- Principio activo
 - Opción a. **Dos** lotes de escala de producción
 - Opcion b. **Tres** lotes escala piloto.
- Medicamento
 - Para formas farmacéuticas convencionales (IR-soluciones):
Datos de estabilidad en **dos** lotes de escala piloto. **Opcion a**
 - Formas farmacéuticas especiales (p.ej de cesión prolongada) o principios activos inestables. Datos de **tres** lotes (dos de escala piloto, uno opcionalmente menor).
Opción b

ICH Q1AR Stability testing of new drug substances and products. CMP/ICH/380/95.

- Datos en la fecha de presentación solicitud
- Principio activo
 - Tres lotes escala piloto.*
- Medicamento
 - Datos de tres lotes (dos de escala piloto, uno opcionalmente menor).*

Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWG/556/96

- Principio activo
 - Envase destinado al almacenamiento y distribución
- Medicamento
 - Envase y embalaje definitivo
 - Todas las dosis y presentaciones
 - Matrixing, bracketing

Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWG/556/96

■ Caso general

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo antes de la presentación de la solicitud
Largo Plazo	25°C±2°C/60%HR±5%HR	6 meses (a) 12 meses (b)
Intermedio	30°C±2°C/60%HR±5%HR	6 meses
Acelerado	40°C±2°C/75%HR±5%HR	6 meses

(a) dos lotes de escala de producción PA. Dos lotes piloto M

(b) tres lotes de escala piloto PA. Tres lotes M

ICH Q1AR Stability testing of new drug substances and products. CMP/ICH/380/95.

■ Caso general

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo antes de la presentación de la solicitud
Largo Plazo	25°C±2°C/60%HR±5%HR	12 meses
Intermedio	30°C±2°C/60%HR±5%HR	6 meses
Acelerado	40°C±2°C/75%HR±5%HR	6 meses

Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWG/556/96

- Caso general: Cambio significativo
 - Principios activos: fallo en cumplimiento especificaciones
 - Medicamento
 - 5% de cambio sobre el valor inicial
 - Producto de degradación excediendo el límite
 - Fallo especificaciones: apariencia, atributos físicos, funcionalidad
 - Fallo criterio aceptación disolución 12 unidades

ICH Q1AR Stability testing of new drug substances and products. CMP/ICH/380/95.

- Caso general: Cambio significativo
 - Principios activos: fallo en cumplimiento especificaciones
 - Medicamento
 - 5% de cambio sobre el valor inicial
 - Producto de degradación excediendo el límite
 - Fallo especificaciones: apariencia, atributos físicos, funcionalidad
 - Fallo criterio aceptación disolución 12 unidades

Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWG/556/96

- Medicamentos: líquidos y semisólidos en envases semipermeables

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo antes de la presentación de la solicitud
Largo Plazo	25°C±2°C/40%HR±5%HR	6 meses (a) 12 meses (b)
Intermedio	30°C±2°C/60%HR±5%HR	6 meses
Acelerado	40°C±2°C/ No más de 25%HR±5%HR	6 meses

ICH Q1AR Stability testing of new drug substances and products. CMP/ICH/380/95.

- Medicamentos: líquidos y semisólidos en envases semipermeables

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo antes de la presentación de la solicitud
Largo Plazo	25°C±2°C/40%HR±5%HR	12 meses
Intermedio	30°C±2°C/60%HR±5%HR	6 meses
Acelerado	40°C±2°C/ No más de 25%HR±5%HR	6 meses

Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWG/556/96

■ Almacenamiento en nevera

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo antes de la presentación de la solicitud
Largo Plazo	5°C±3°C	6 meses (a) 12 meses (b)
Acelerado	25°C±2°C/60%HR±5%HR	6 meses

ICH Q1AR Stability testing of new drug substances and products. CMP/ICH/380/95.

■ Almacenamiento en nevera

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo antes de la presentación de la solicitud
Largo Plazo	5°C±3°C	12 meses
Acelerado	25°C±2°C/60%HR±5%HR	6 meses

Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWG/556/96

■ Almacenamiento en congelador

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo antes de la presentación de la solicitud
Largo Plazo	-20°C±5°C	6 meses (a) 12 meses (b)

Principios activos y medicamentos destinados a almacenamiento bajo -20°C, deben estudiarse caso por caso.

ICH Q1AR Stability testing of new drug substances and products. CMP/ICH/380/95.

■ Almacenamiento en congelador

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo antes de la presentación de la solicitud
Largo Plazo	-20°C±5°C	12 meses

Principios activos y medicamentos destinados a almacenamiento bajo -20°C, deben estudiarse caso por caso.

Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWG/556/96

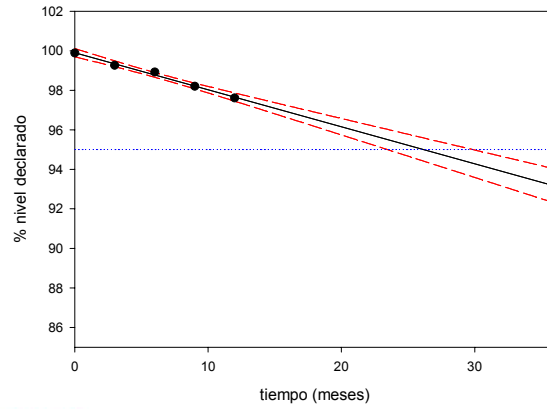
- Compromiso de estabilidad:
 - Principios activos.(*medicamento*)
 - Tres lotes de producción: continuar hasta plazo propuesto (*y completar 6 meses ensayos acelerados*).
 - Menos de tres lotes de producción: incluir un tercer lote y continuar hasta plazo propuesto *y completar 6 meses ensayos acelerados*)
 - No datos en lotes de producción (opción b): incluir tres lotes de producción y continuar ensayo hasta plazo propuesto *y completar 6 meses ensayos acelerados*

ICH Q1AR Stability testing of new drug substances and products. CMP/ICH/380/95.

- Compromiso de estabilidad: Stability Commitment
 - Principios activos.(*medicamento*)
 - Tres lotes de producción: continuar hasta plazo propuesto (*y completar 6 meses ensayos acelerados*).
 - Menos de tres lotes de producción: incluir un tercer lote y continuar hasta plazo propuesto *y completar 6 meses ensayos acelerados*)
 - No datos en lotes de producción (opción b): incluir tres lotes de producción y continuar ensayo hasta plazo propuesto *y completar 6 meses ensayos acelerados*

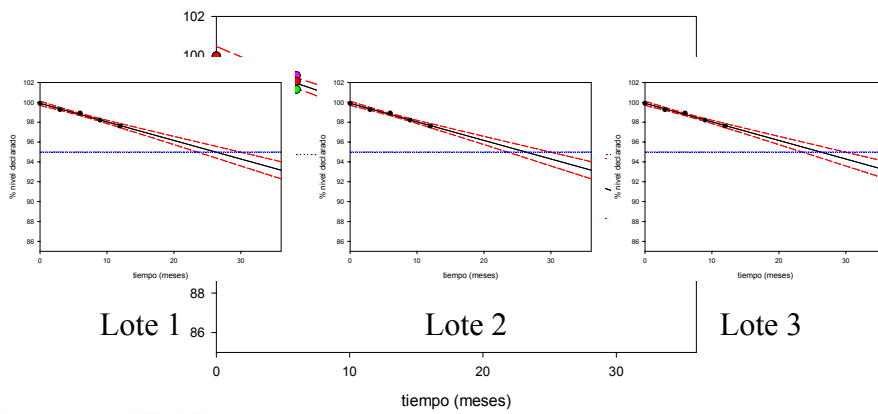
ICHQ1E Evaluation of Stability Data CPMP/420/02/ Step 3

Evaluación



ICHQ1E Evaluation of Stability Data CPMP/420/02/ Step 3

Evaluación: combinabilidad de los datos



ICHQ1E Evaluation of Stability Data CPMP/420/02/ Step 3

Periodo de validez máximo: ejemplos

- No cambios significativos ensayos acelerados: X+12 meses
- Si hay cambio en largo plazo o acelerados: X+12 meses
- Cambios **significativos** en condiciones aceleradas
- a) No hay cambio significativo en condiciones intermedias
 - a) No posible analisis estadístico: X+3 meses
 - b) Posible analisis estadístico: X+6 meses
- b) Hay cambio significativo en condiciones intermedias: X

- X= tiempo con datos para ensayos a largo plazo.

Note for guidance on bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products (CPMP/ICH/4104/00) Step5.

- Diseño completo vs Diseño reducido
- Diseño factorial completo*= análisis del efecto de todos los factores y sus combinaciones
- Ej 3 dosis y 3 envases $3 \times 3 = 9$ ensayos
- Diseño reducido*
- *Bracketing: Reducción por acotamiento*
 - *Matrixing: Reducción Matricial*

Note for guidance on bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products (CPMP/ICH/4104/00) Step5.

- Bracketing: Acotamiento

Diseño de estudio en el que sólo los extremos de determinado factor se muestrean a todos los tiempos (p.ej. Dosis o tamaño del envase).

Condiciones de aplicación:ejemplos

- Misma o parecida composición de la mezcla/granulado.
- Se puede aplicar para envases de diferente tamaño o diferente volumen de llenado en el mismo envase con el mismo cierre.

Ejemplo de Reducción por Acotamiento: Bracketing

Dosis		50mg			75 mg			1000 mg		
Lote		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Envase	15 mL									
	100 mL									
	500 mL									

Ejemplo de Reducción por Acotamiento: Bracketing

Dosis		50mg			75 mg			1000 mg		
Lote		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Envase	15 mL									
	100 mL									
	500 mL									

Note for guidance on bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products (CPMP/ICH/4104/00) Step5.

- Matrixing: Reducción matricial

Diseño de estudio en el que un subconjunto de factores o sus combinaciones se muestrean a determinado tiempo. En el siguiente tiempo se toman muestras del conjunto no muestreado en el tiempo anterior.

Condiciones de aplicación:ejemplos

- Misma o parecida composición de la mezcla/granulado.
- Se puede aplicar para envases de diferente tamaño o diferente volumen de llenado en el mismo envase con el mismo cierre.

Matrixing. Reducción matricial. Ejemplos

			0	3	6	9	12	18	24	36
dosis	D1	L1								
		L2								
		L3								
	D2	L1								
		L2								
		L3								

Ejemplo de reducción matricial en los tiempos de muestreo, en un producto con dos dosificaciones. Reducción “Un medio”

Matrixing. Reducción matricial. Ejemplos

			0	3	6	9	12	18	24	36
dosis	D1	L1								
		L2								
		L3								
	D2	L1								
		L2								
		L3								

Ejemplo de reducción matricial en los tiempos de muestreo, en un producto con dos dosificaciones. Reducción “Un medio”

Curso Internacional de Estabilidad de Medicamentos. Santiago de Chile, abril 2003 Estudios Estabilidad Europa


Matrixing: tiempos de muestreo

Dosis	D1			D2			D3		
Vol.	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Lote 1	T1	T2	T3	T2	T3	T1	T3	T1	T2
Lote 2	T2	T3	T1	T3	T1	T2	T1	T2	T3
Lote 3	T3	T1	T2	T1	T2	T3	T2	T3	T1

Matrixing: tiempos de muestreo y factores

Dosis	D1			D2			D3		
Vol.	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Lote 1	T1	T2		T2		T1		T1	T2
Lote 2		T3	T1	T3	T1		T1		T3
Lote 3	T3		T2		T2	T3	T2	T3	


tiempo	0	3	6	9	12	18	24	36
T1	X		X	X	X	X	X	X
T2	X	X		X	X		X	X
T3	X	X	X		X	X		X

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA  Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 47

Curso Internacional de Estabilidad de Medicamentos. Santiago de Chile, abril 2003 Estudios Estabilidad Europa

Otros documentos EMEA QWP/

- Fecha de caducidad: mes y año
 - Liberación del lote+periodo validez (si menos 30 días producción-liberación)
 - Producción+periodo validez

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA  Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 48

Envases multidosis

- 2 lotes piloto, cerca de su fecha caducidad
- Diseño del ensayo: simular condiciones uso. i.e. muestras a los tiempos de apertura en la práctica.
- Analizar prop. físicas, químicas, microbiológicas
- Utilizar resultados para indicar en la etiqueta la fecha de uso

Variaciones post-comercialización

- Síntesis sust activa.
 - Misma vía
 - Estable* 1 lote 3 meses LT+AC
 - No estable 3 lotes 6 meses LT+AC
 - Diferente vía
 - 3 lotes 6 meses comparación estabilidad LT+AC
 - Si cambio especificaciones. Estabilidad medicamento 2 lotes LT+AC

* Cumple espec. 2 años LT 6 meses Ac

Variaciones post-comercialización

- Composición medicamento. Cambio Tipo II
 - Formas convencionales (IR) y sust. estable
 - Estudio comparativo 2 lotes 6 meses LT+AC
 - Formas no convencionales o sust. inestable
 - Estudio comparativo 3 lotes 6 meses LT+AC
- Cambio envase primario. Cambio Tipo II
 - Estudio comparativo 3 lotes 6 meses LT+AC
- Compromiso estabilidad:
 - Tres primeros lotes (variación) LT

Cambios tipo I: EU guideline III/5783/93

Direcciones de interés

- <http://www.emea.eu.int>
- <http://www.fda.gov/cder/>
- <http://www.ich.org>