



## GENERALIDADES DE ANÁLISIS DE DATOS

### 1. ANÁLISIS DE LOS DATOS E INTERPRETACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD (1,2,3)

Este documento tiene por objeto proporcionar recomendaciones sobre cómo utilizar los datos de estabilidad generados de acuerdo con los principios detallados en el Anexo Técnico de la Resolución 3157 de 2018, para proponer el tiempo de vida útil en una solicitud de registro o modificaciones que afecten la estabilidad del producto. Adicional a esto, describe cuándo y cómo se puede considerar la extrapolación, cuando se propone un período de reanálisis o vida útil que se extiende más allá del período cubierto por los datos disponibles del estudio de estabilidad, bajo condiciones de almacenamiento a largo plazo.

Este documento es una ampliación de la guía presentada en la sección de Evaluación del Anexo Técnico y provee recomendaciones sobre el establecimiento de periodos de reanálisis y vida útil para los IFAs y los PFTs destinados a ser almacenados a las condiciones establecidas para la Zona climática IVb ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $75\% \pm 5\%$  H.R.) y cuando aplique, para otras condiciones (p.ej. refrigeración, congelación, etc.). Abarca los estudios de estabilidad que utilizan diseños de uno o varios factores y diseños completos o reducidos.

Aunque se esperan variaciones normales de fabricación y procesos analíticos, es importante que el producto farmacéutico se formule con la intención de proporcionar el 100% de la cantidad etiquetada del IFA en el momento de la liberación del lote. Si los valores de ensayo de los lotes utilizados para soportar la solicitud de registro son superiores al 100% de lo indicado en la etiqueta en el momento de la liberación del lote, se puede sobrestimar la vida útil propuesta en la solicitud. Por otra parte, si el valor de ensayo de un lote es inferior al 100% de lo indicado en la etiqueta en el momento de la liberación del lote, podría caer por debajo del criterio de aceptación inferior antes del final de la vida útil propuesta.

Debe adoptarse un enfoque sistemático en la presentación y evaluación de la información sobre estabilidad. La información de estabilidad debe incluir, según proceda, los resultados de las pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, incluidas las relacionadas con atributos particulares de la forma farmacéutica (p.ej. la disolución). Se debe evaluar la adecuación del balance de masa. Se deben considerar los factores que pueden causar una aparente falta de balance de masa 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 datos de estabilidad son los mismos para los estudios de un solo factor frente a los multifactores y para los estudios de diseño completo o de diseño reducido. Los datos de los estudios de estabilidad y, cuando proceda, los datos de soporte, deben evaluarse para determinar los atributos críticos que puedan influir en la calidad y el desempeño del IFA o el PFT. Cada atributo debe evaluarse por separado y debe hacerse una evaluación general de los hallazgos con el fin de proponer



un período de reanálisis o de vida útil. El periodo de reanálisis o de vida útil propuesto no debe exceder el predicho para ningún atributo individual.

El árbol de decisiones del Apéndice 1 describe un enfoque escalonado para la evaluación de los datos de estabilidad, así como cuándo y cuánto se puede considerar la extrapolación para un periodo de reanálisis o una vida útil propuestos. El numeral 2 proporciona:

- a) Información sobre cómo analizar los datos a largo plazo para los atributos de prueba cuantitativos apropiados de un estudio con un diseño multifactor, completo o reducido.
- b) Información sobre cómo usar el análisis de regresión para la estimación del periodo de reanálisis o vida útil.
- c) Ejemplos de procedimientos estadísticos para determinar la capacidad de agrupación de datos de diferentes lotes u otros factores. Sin embargo, los ejemplos y referencias no cubren todos los enfoques estadísticos aplicables.

En general, se puede suponer que ciertos atributos químicos cuantitativos (por ejemplo, valoración, productos de degradación, contenido de preservante) para un IFA o PFT siguen una cinética de orden cero durante el almacenamiento a largo plazo. Los datos de estos atributos son, por lo tanto, susceptibles al tipo de análisis estadístico descrito en el numeral 2, incluyendo la regresión lineal y la prueba de agrupación. Aunque la cinética de otros atributos cuantitativos (por ejemplo, pH, disolución) generalmente no se conoce, puede aplicarse el mismo análisis estadístico, si es apropiado. Los atributos cualitativos y los atributos microbiológicos no son susceptibles de este tipo de análisis estadístico.

Las recomendaciones sobre métodos estadísticos no pretenden implicar que se prefiera el uso de la evaluación estadística cuando se pueda justificar que no es necesario. Sin embargo, el análisis estadístico puede ser útil para respaldar la extrapolación de los periodos de reanálisis o de la vida útil en determinadas situaciones y puede ser necesario para verificar los periodos de reanálisis o las vidas útiles propuestas en otros casos.

### 1.1. EXTRAPOLACIÓN

La extrapolación es la práctica de utilizar un conjunto de datos conocidos para inferir información sobre datos futuros. En la aplicación se puede proponer una extrapolación para extender el período de reanálisis o la vida útil más allá del período cubierto por datos a largo plazo, en particular si no se observa ningún cambio significativo en la condición acelerada. Si la extrapolación de los datos de estabilidad es apropiada depende del grado de conocimiento sobre el patrón de cambio, la bondad de ajuste de cualquier modelo matemático y la existencia de datos de soporte relevantes. Cualquier extrapolación debe realizarse de tal manera que el periodo de reanálisis extendido o la vida útil, sean válidos para un lote futuro liberado con resultados de prueba cercanos a los criterios de aceptación de liberación.

A manera de ejemplo, supóngase que se ha inferido que la relación entre el logaritmo de la potencia y/o concentración y el tiempo es una línea recta, pero en realidad la verdadera relación es una curva. Puede ser que, dentro del rango de los datos observados, la verdadera curva está tan cerca de la línea recta de modo que no se comete un error



significativo al aproximar la relación de descomposición a la línea recta. Sin embargo, entre los últimos datos observados y el período de vida útil estimado, la verdadera curva puede desviarse lo suficiente de la línea recta, como para tener un efecto significativo importante sobre el período de vida útil estimado.

Una extrapolación de los datos de estabilidad presupone que el mismo patrón de cambio continuará aplicándose más allá del período cubierto por los datos a largo plazo. La corrección del supuesto patrón de cambio es crítica cuando se considera la extrapolación. Cuando se estima una línea o curva de regresión para ajustarse a los datos a largo plazo, los datos mismos proporcionan una verificación de la corrección del supuesto patrón de cambio y pueden aplicarse métodos estadísticos para probar la bondad de ajuste de los datos a la línea supuesta o curva. Este control interno no es posible más allá del período cubierto por los datos a largo plazo. Por lo tanto, un período de reanálisis o una vida útil concedida sobre la base de la extrapolación, siempre debe verificarse mediante datos adicionales de estabilidad a largo plazo tan pronto como estos datos estén disponibles.

## 1.2. EVALUACIÓN DE LOS DATOS PARA EL PERÍODO DE REANÁLISIS O LA ESTIMACIÓN DE LA VIDA ÚTIL BAJO LAS CONDICIONES DE LA ZONA CLIMÁTICA ESTABLECIDA

Se debe realizar una evaluación sistemática de los datos de los estudios de estabilidad como se ilustra en este numeral. Los datos de estabilidad para cada atributo se deben evaluar secuencialmente. Para los IFAs o los PFTs destinados a ser almacenados bajo las condiciones de la Zona climática establecida, la evaluación debe comenzar con cualquier cambio significativo en la condición acelerada y progresar a través de las tendencias y la variabilidad de los datos a largo plazo. Se describen las circunstancias en las que puede resultar apropiada la extrapolación del período de reanálisis o de vida útil más allá del período cubierto por los datos a largo plazo. En el Apéndice 1 se proporciona un árbol de decisión para este fin.

### 1.2.1. *No hay cambios significativos en condiciones aceleradas*

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

#### 1.2.1.1. *Datos a largo plazo y acelerados que muestran poco o ningún cambio en el tiempo y poca o ninguna variabilidad*

Cuando los datos a largo plazo y los datos acelerados de un atributo muestran poco o ningún cambio en el tiempo y poca o ninguna variabilidad, podría resultar evidente que el IFA o el PFT permanecerá dentro de los criterios de aceptación de ese atributo durante el período de reanálisis o de vida útil propuesto. En estas circunstancias, normalmente se considera innecesario un análisis estadístico, pero se debe justificar la omisión. La justificación puede incluir una discusión sobre el patrón de cambio o la falta de cambio, la relevancia de los datos acelerados y/u otros datos de soporte. Se puede proponer una extrapolación del período de reanálisis o de vida útil más allá del período cubierto por



datos a largo plazo. El periodo de reanálisis o la vida útil puede ser hasta dos veces, pero no debe ser superior a 12 meses más allá, del período cubierto por datos a largo plazo.

#### *1.2.1.2. Datos a largo plazo o acelerados que muestran cambio en el tiempo y / o la variabilidad*

Si los datos a largo plazo o acelerados de un atributo muestran cambios en el tiempo y/o la variabilidad dentro de un factor o entre factores, el análisis estadístico de los datos a largo plazo puede ser útil para establecer un período de reanálisis o vida útil. Cuando hay diferencias en la estabilidad observada entre lotes o entre otros factores (por ejemplo, concentración, tamaño y/o llenado del envase) o combinaciones de factores (por ejemplo, concentración por tamaño y/o llenado por envase) que excluyen la combinación de datos, el período de reanálisis o la vida útil no debe exceder el período más corto soportado por cualquier lote, otro factor o combinación de factores. Alternativamente, cuando las diferencias se atribuyen fácilmente a un factor particular (por ejemplo, concentración), pueden asignarse diferentes vidas útiles a diferentes niveles dentro del factor (por ejemplo, diferentes concentraciones). Debería proporcionarse una discusión para tratar la causa de las diferencias y la significancia general de tales diferencias en el producto. Se puede proponer una 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 de análisis estadístico.

##### a) Datos no susceptibles de análisis estadístico

Cuando los datos a largo plazo no sean susceptibles de análisis estadístico, pero se faciliten datos de soporte relevantes, el periodo de reanálisis o la vida útil puede ser hasta una vez y media, pero no debe exceder de 6 meses, el período cubierto por los a datos a largo plazo.

##### b) Datos susceptibles de análisis estadístico

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

#### *1.2.2. Cambio significativo en condiciones aceleradas*

Cuando se produce un cambio significativo en la condición acelerada, el período de reanálisis o la vida útil dependerá del resultado de los estudios de estabilidad en la condición a largo plazo.



### 1.3. EVALUACIÓN DE DATOS PARA LA ESTIMACIÓN DEL PERÍODO DE REANÁLISIS O VIDA ÚTIL PARA IFAs O PFTs DESTINADOS AL ALMACENAMIENTO POR DEBAJO DE LAS CONDICIONES DE LA ZONA CLIMÁTICA ESTABLECIDA

#### 1.3.1. IFAs o PFTs destinados al almacenamiento en refrigeración.

Los datos de sustancias farmacéuticas o productos destinados a ser almacenados en un refrigerador deben evaluarse de acuerdo con los mismos principios que se describen en el numeral 1.2 para IFAs o PFTs destinados a almacenamiento bajo condiciones de la Zona climática establecida, excepto cuando aplique lo que se indica explícitamente en la sección siguiente. El árbol de decisiones del Apéndice 1 puede utilizarse como ayuda.

##### 1.3.1.1. No hay cambios significativos en condiciones aceleradas

Cuando no se produzca un cambio significativo en la condición acelerada, se podrá proponer una extrapolación del período de reanálisis o de vida útil más allá del período cubierto por los datos a largo plazo, sobre la base de los principios expuestos en el numeral 1.2.1, excepto que el alcance de la extrapolación debería ser más limitado.

Si los datos a largo plazo y acelerados muestran poco cambio con el tiempo y poca variabilidad, el período de reanálisis o vida útil puede ser hasta una vez y media, pero no debe exceder de 6 meses, el período cubierto por los datos a largo plazo normalmente sin el soporte del análisis estadístico.

Cuando los datos a largo plazo o acelerados muestren cambios en el tiempo y/o la variabilidad, el período de reanálisis o vida útil propuestos puede ser de hasta 3 meses más allá del período cubierto por datos a largo plazo si:

- a) Los datos a largo plazo son susceptibles de análisis estadístico, pero no se realiza un análisis estadístico
- b) Los datos a largo plazo no son susceptibles de análisis estadístico, pero se proporcionan datos de soporte relevantes.

Cuando los datos a largo plazo o acelerados muestren cambios en el tiempo y/o la variabilidad, el período de reanálisis o vida útil propuestos puede ser hasta una vez y media, pero no debe exceder de seis meses, el período cubierto por los datos a largo plazo si:

- a) Los datos a largo plazo son susceptibles de análisis estadístico y se realiza un análisis estadístico
- b) La propuesta está respaldada por el resultado del análisis y los datos de soporte relevantes.

##### 1.3.1.2. Cambio significativo en condición acelerada

Si se produce un cambio significativo entre las pruebas de 3 y 6 meses en la condición de almacenamiento acelerado, el período de reanálisis o vida útil propuestos debe basarse en los datos a largo plazo. La extrapolación no se considera apropiada. Además, podría



requerirse un periodo de reanálisis o una vida útil menor al período cubierto por los datos a largo plazo. Si los datos a largo plazo muestran variabilidad, puede ser apropiada la verificación del periodo de reanálisis o de vida útil por medio de análisis estadístico.

Si se produce un cambio significativo en los primeros 3 meses de prueba en la condición de almacenamiento acelerado, el periodo de reanálisis o vida útil propuestos debe basarse en datos a largo plazo. La extrapolación no se considera apropiada. Podría requerirse un período de reanálisis o una vida útil menor al período cubierto por los datos a largo plazo. Si los datos a largo plazo muestran variabilidad, puede ser apropiada la verificación del periodo de reanálisis o de vida útil con análisis estadístico. Además, se debe proporcionar una evaluación para tratar el efecto de las excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenamiento etiquetada (por ejemplo, durante el envío o la manipulación). Esta evaluación puede ser apoyada, si es apropiado, mediante pruebas adicionales en un solo lote de IFA o PFT en la condición acelerada durante un período menor a 3 meses.

#### *1.3.2. IFAs o PFTs destinados al almacenamiento en un congelador*

Para IFAs o PFTs destinados a ser almacenados en un congelador, el período de reanálisis o la vida útil debe basarse en datos a largo plazo. En ausencia de una condición de almacenamiento acelerado, el ensayo en un solo lote a una temperatura elevada (por ejemplo,  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  o  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) se debe llevar a cabo en un período de tiempo adecuado para evaluar el efecto de las excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenamiento etiquetada (por ejemplo, durante la distribución o la manipulación).

#### *1.3.3. IFAs o PFTs destinados a almacenamiento por debajo de $-20^{\circ}\text{C}$*

En el caso de IFAs o PFTs destinados a almacenamiento por debajo de  $-20^{\circ}\text{C}$ , el período de reanálisis o vida útil debe basarse en datos a largo plazo y debe evaluarse caso por caso.

### 1.4. ENFOQUES ESTADÍSTICOS GENERALES

Cuando proceda, debería emplearse un método estadístico apropiado para analizar los datos primarios de estabilidad a largo plazo en la solicitud original. El objetivo de este análisis es establecer, con un alto grado de confianza, un período de reanálisis o de vida útil, durante el cual un atributo cuantitativo permanecerá dentro de los criterios de aceptación para todos los futuros lotes fabricados, envasados y almacenados en circunstancias similares.

El análisis de regresión se considera un enfoque apropiado para evaluar los datos de estabilidad para un atributo cuantitativo y establecer un período de reanálisis o de vida útil. 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 puede ser representada por 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 apropiado para reevaluar el periodo o la estimación de la vida útil es analizar un atributo cuantitativo (por ejemplo, ensayo, productos de degradación) determinando el



primer tiempo al cual el límite de confianza del 95% para la media cruza el criterio de aceptación propuesto.

Para un atributo que se sabe que disminuye con el tiempo, el límite de confianza inferior unilateral del 95% debe compararse con el criterio de aceptación. Para un atributo que se sabe que aumenta con el tiempo, el límite de confianza superior unilateral del 95% debe compararse con el criterio de aceptación. Para un atributo que puede aumentar o disminuir o cuya dirección de cambio no se conoce, deben calcularse límites de confianza de dos lados del 95% y compararse con los criterios de aceptación superior e inferior.

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 estimado de reanálisis o vida útil. El método descrito anteriormente se puede utilizar para estimar el periodo de reanálisis o vida útil de un solo lote o para lotes múltiples cuando los datos se combinan después de una prueba estadística apropiada. En el numeral 2 se incluyen ejemplos de enfoques estadísticos para el análisis de datos de estabilidad a partir de estudios de diseño único o multifactor, de diseño completo o reducido.

## **2. EJEMPLOS DE ENFOQUES ESTADÍSTICOS PARA EL ANÁLISIS DE DATOS DE ESTABILIDAD (1,2,3)**

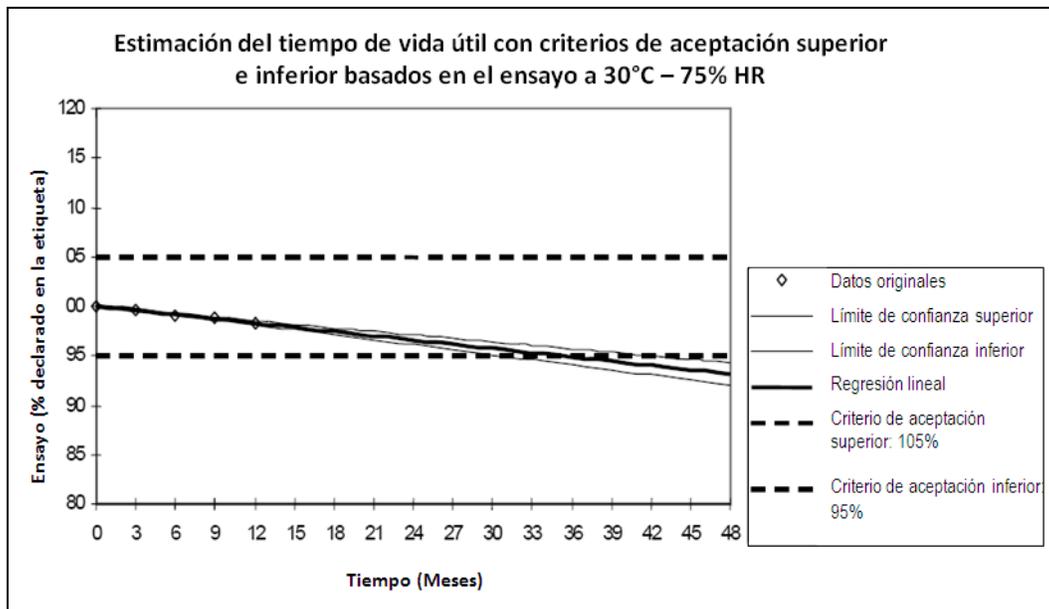
La regresión lineal, las pruebas de agrupación y el modelo estadístico, que se describen a continuación, son ejemplos de métodos y procedimientos estadísticos que se pueden utilizar en el análisis de datos de estabilidad que son susceptibles de análisis estadístico, para un atributo cuantitativo para el cual existe un criterio de aceptación propuesto.

### **2.1. ANÁLISIS DE DATOS PARA UN SOLO LOTE**

En general, se supone que la relación entre ciertos atributos cuantitativos y el tiempo es lineal. La Figura 2 muestra la línea de regresión para el ensayo de un medicamento con criterios de aceptación superior e inferior del 105% y 95% de lo etiquetado, respectivamente, con 12 meses de datos a largo plazo y una vida útil propuesta de 24 meses. En este ejemplo, se aplican límites de confianza del 95% de dos colas para la media porque no se sabe con antelación si el ensayo aumentaría o disminuiría con el tiempo (por ejemplo, en el caso de un producto de base acuosa envasado en un recipiente semipermeable). El límite de confianza inferior cruza el criterio de aceptación inferior a los 30 meses, mientras que el límite de confianza superior no cruza con el criterio de aceptación superior hasta más tarde. Por lo tanto, la vida útil propuesta de 24 meses puede ser apoyada por el análisis estadístico del ensayo, siempre que se sigan las recomendaciones de los numerales 1.2 y 1.3.



Figura 2.

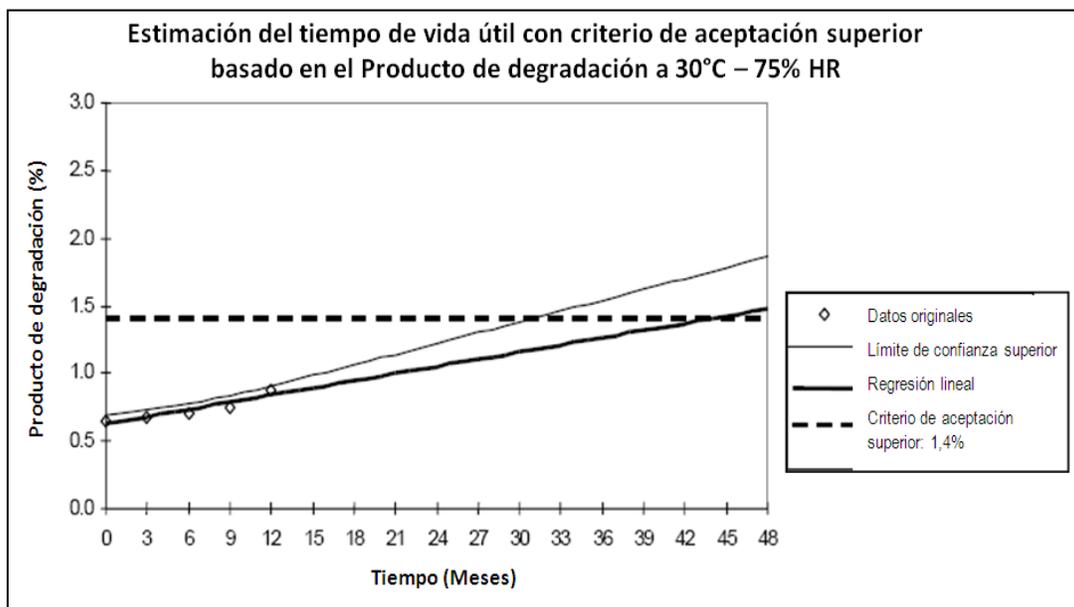


Como un ejemplo, supóngase de una parte que la característica de interés del fármaco en solución es la concentración del IFA inalterado y por lo tanto, la degradación química del IFA disminuiría la concentración. De otra parte, la evaporación del solvente (posiblemente resultante de las características del cierre) aumentará la concentración. Puesto que ambas posibilidades deben ser consideradas, es apropiado utilizar límites de confianza de dos colas. Si ambos mecanismos están actuando, la concentración podría disminuir inicialmente y luego aumentar. En este caso, el patrón de descomposición no sería lineal y serían necesarios métodos estadísticos más complicados.

Cuando se analizan los datos de un atributo con un criterio de aceptación superior o inferior, se recomienda el límite de confianza de una sola cola del 95% para la media. La Figura 3 muestra la línea de regresión para un producto de degradación en un producto farmacéutico con 12 meses de datos a largo plazo y una vida útil propuesta de 24 meses, donde el criterio de aceptación no es más del 1,4%. El límite superior de confianza de un lado del 95% para la media cruza el criterio de aceptación a los 31 meses. Por lo tanto, la vida útil propuesta de 24 meses puede ser apoyada por el análisis estadístico de los datos del producto de degradación, siempre que se sigan las recomendaciones de los numerales 1.2 y 1.3.



Figura 3.



Si se utiliza el procedimiento 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 final del periodo de reanálisis o de la vida útil a un nivel de confianza del 95%.

El método descrito anteriormente se puede utilizar para estimar el período de reanálisis o la vida útil de un solo lote, lotes individuales o lotes múltiples cuando se combinan después de las pruebas estadísticas apropiadas descritas en los numerales 2.2 a 2.5.

## 2.2. ANÁLISIS DE DATOS PARA ESTUDIOS DE UN SOLO FACTOR Y DE DISEÑO COMPLETO

Para un IFA o para un PFT disponible en una sola concentración y un único tamaño de envase y/o llenado, el periodo de reanálisis o la vida útil se estima generalmente basándose en los datos de estabilidad de un mínimo de tres lotes. Cuando se analizan los datos de esos estudios de un solo factor y un solo lote, se pueden considerar dos enfoques estadísticos.

- El objetivo del primer enfoque es determinar si los datos de todos los lotes son compatibles con el periodo de reanálisis o la vida útil propuestos.
- El objetivo del segundo enfoque, que consiste en probar la capacidad de agrupación, es determinar si los datos de diferentes lotes se pueden combinar para obtener una estimación global de un único período de reanálisis o de vida útil.



### *2.2.1. Evaluar si todos los lotes son compatibles con el periodo de reanálisis o la vida útil*

El objetivo de este enfoque es evaluar si los períodos estimados de reanálisis o vida útil de todos los lotes son más largos que lo propuesto. Los períodos de reanálisis o vida útil de lotes individuales deben estimarse primero utilizando el procedimiento descrito en el numeral 2.1 con interceptos individuales, pendientes individuales y el error cuadrático medio agrupado calculado de todos los lotes. Si cada lote tiene un período estimado de reanálisis o una vida útil mayor a la propuesta, se considerará que el período de reanálisis o vida útil propuesta es adecuado, siempre que se siga la guía para la extrapolación en los numerales 1.2 y 1.3. En general, no es necesario realizar pruebas de capacidad de agrupación o identificar el modelo más reducido. Sin embargo, si uno o más de los períodos de reanálisis o vida útil estimados son más cortos que los propuestos, se pueden realizar ensayos de capacidad de agrupación para determinar si los lotes pueden combinarse para estimar un periodo de reanálisis o vida útil mayor.

Alternativamente, el enfoque anterior puede tomarse durante el proceso de agrupación descrito en el numeral 2.2.2. Si las líneas de regresión para los lotes se encuentran con una pendiente común y los períodos estimados de reanálisis o la vida de útil están basadas en la pendiente común y los interceptos individuales son mayores que el período de reanálisis o la vida útil estimada, generalmente no hay necesidad de continuar las pruebas de interceptos y la capacidad de agrupación.

### *2.2.2. Prueba de capacidad de agrupación de lotes*

#### *2.2.2.1. Análisis de covarianza*

Antes de agrupar los datos de varios lotes para estimar un período de reanálisis o 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 a tiempo cero común. Se puede emplear el análisis de covarianza (ANCOVA), donde el tiempo se considera la covariable, para probar las diferencias en pendientes e interceptos de las líneas de regresión entre lotes. Cada una de estas pruebas debe realizarse utilizando un nivel de significancia de 0,25 para compensar la baja potencia esperada del diseño debido a un tamaño de muestra relativamente limitado en un estudio de estabilidad típico.

Si la prueba rechaza la hipótesis de igualdad de pendientes (es decir, si hay una diferencia significativa en pendientes entre lotes), no se considera apropiado combinar los datos de todos los lotes. Los periodos de reanálisis o vida útil de los lotes individuales en el estudio de estabilidad se pueden estimar aplicando el método descrito en el numeral 2.1, utilizando interceptos individuales y pendientes individuales y el error cuadrático total agrupado calculado a partir de todos los lotes. La menor estimación entre los lotes se debe elegir como el período de reanálisis o vida útil para todos los lotes.

Si la prueba rechaza la hipótesis de igualdad de interceptos pero no rechaza que las pendientes sean iguales (es decir, si hay una diferencia significativa en los interceptos pero no hay diferencia significativa entre las pendientes de los lotes), los datos pueden ser combinados con el propósito de estimar una pendiente común. Los periodos de reanálisis o vida útil de los lotes individuales en el estudio de estabilidad deben estimarse aplicando



el método descrito en el numeral 2.1, utilizando la pendiente común y los interceptos individuales. La menor estimación entre los lotes se debe elegir como el período de reanálisis o vida útil para todos los lotes.

Si las hipótesis de igualdad de pendientes e igualdad de interceptos no resultan en rechazo a un nivel de significancia de 0,25 (es decir, si no hay diferencia significativa en pendiente e interceptos entre los lotes), los datos de todos los lotes se pueden combinar. Se puede estimar un único período de reanálisis o vida útil a partir de los datos combinados utilizando el método descrito en el numeral 2.1 y aplicarlo a todos los lotes. El período estimado de reanálisis o vida útil de los datos combinados suele ser más largo que el de los lotes individuales, debido a que la amplitud del límite de confianza para la media se hará más estrecha a medida que la cantidad de datos aumenta cuando se combinan los lotes.

Las pruebas de agrupamiento descritas anteriormente deben realizarse en un orden adecuado tal que los valores de pendiente se prueban antes que los valores de intercepto. El modelo más reducido (es decir, pendientes individuales, pendiente común con interceptos individuales o pendiente común con intercepto común, según corresponda) puede seleccionarse para estimación del periodo de reanálisis o vida útil.

#### 2.2.2.2. Otros métodos

Los procedimientos estadísticos distintos de los descritos anteriormente pueden utilizarse en la estimación del período de reanálisis o vida útil. Por ejemplo, si es posible decidir de antemano la diferencia aceptable de pendiente o promedio del periodo de reanálisis o vida útil entre los lotes, se puede utilizar un procedimiento apropiado para evaluar la equivalencia en la pendiente o promedio del periodo de reanálisis o vida útil para determinar la agrupación de datos. Sin embargo, dicho procedimiento debe ser definido, evaluado y justificado prospectivamente y cuando proceda, debatido con la autoridad regulatoria.

### 2.3. ANÁLISIS DE DATOS PARA ESTUDIOS DE DISEÑO COMPLETO Y MULTIFACTOR

La estabilidad del PFT podría diferir en cierto grado entre las diferentes combinaciones de factores en un estudio de diseño factorial de diseño completo. Se pueden considerar dos enfoques al analizar tales datos.

- a) El objetivo del primer enfoque es determinar si los datos de todas las combinaciones de factores soportan la vida útil propuesta.
- b) El objetivo del segundo enfoque, que consiste en probar la capacidad de agrupación, es determinar si los datos de diferentes combinaciones de factores pueden combinarse para obtener una estimación global de una vida útil única.

#### 2.3.1. *Evaluar si todas las combinaciones de factores soportan la vida útil propuesta*

El objetivo de este enfoque es evaluar si la vida útil estimada de todas las combinaciones de factores es mayor que la propuesta. Debe construirse un modelo estadístico que incluya todos los factores y combinaciones de factores apropiados como se describe en el



numeral 2.3.2.2.1, y la vida útil debería estimarse para cada nivel de cada factor y combinación de factores.

Si todas las vidas útiles estimadas por el modelo original son mayores que la vida útil propuesta, se considera innecesario construir otro modelo y la vida útil propuesta será generalmente apropiada siempre que se siga la guía de los numerales 1.2 y 1.3. Si una o más de las vidas útiles estimadas no alcanzan la vida útil propuesta, se puede emplear la construcción del modelo como se describe en el numeral 2.3.2.2.1. Sin embargo, se considera innecesario identificar el modelo final antes de evaluar si los datos respaldan la vida útil propuesta. Las vidas útiles pueden estimarse en cada etapa del proceso de construcción del modelo y si todas las vidas útiles en cualquier etapa son mayores que las propuestas, se consideran innecesarios los intentos adicionales de reducir el modelo.

Este enfoque puede simplificar el análisis de datos de un complicado estudio de estabilidad multifactorial en comparación con el análisis de datos descrito en el numeral 2.3.2.2.1.

### *2.3.2. Comprobación de la capacidad de agrupación*

Los datos de estabilidad de diferentes combinaciones de factores no deben ser combinados a menos que sean apoyados por pruebas estadísticas de capacidad de agrupación.

#### *2.3.2.1. Pruebas de capacidad de agrupación solo para el factor lote*

Si cada combinación de factores se considera por separado, los datos de estabilidad se pueden probar sólo para la capacidad de agrupación de lotes y la vida útil de cada combinación de factores, diferentes a lote, se puede estimar por separado aplicando el procedimiento descrito en el numeral 1.2. Por ejemplo, para un producto farmacéutico disponible en dos concentraciones y cuatro tamaños de envase, se pueden analizar ocho conjuntos de datos de las 2x4 combinaciones de tamaño-concentración y en consecuencia se pueden estimar ocho vidas útiles separadas. Si se desea una vida útil única, la menor vida útil estimada entre todas las combinaciones de factores debería convertirse en la vida útil del producto. Sin embargo, este enfoque no aprovecha los datos disponibles de todas las combinaciones de factores, lo que generalmente resulta en vidas útiles más cortas que las obtenidas según lo descrito en el numeral 2.3.2.2.

#### *2.3.2.2. Pruebas de capacidad de agrupación de todos los factores y combinaciones de factores*

Si los datos de estabilidad se evalúan para agrupación de los factores y combinaciones de factores y los resultados muestran que los datos pueden combinarse, generalmente se puede obtener una vida útil mayor que la estimada basándose en combinaciones de factores individuales. La vida útil es mayor debido a que la amplitud del límite de confianza para la media se hará más estrecho a medida que la cantidad de datos aumenta cuando se combinan lotes, resistencias, tamaños de envases y/o llenados, etc.



#### 2.3.2.2.1. Análisis de covarianza

Se puede emplear un análisis de covarianza para probar la diferencia de pendientes e interceptos de las líneas de regresión entre factores y combinaciones de factores. El propósito del procedimiento es determinar si los datos de múltiples combinaciones de factores pueden ser combinados para la estimación de un único tiempo de vida útil.

El modelo estadístico completo debe incluir los valores de intercepto y pendiente de todos los efectos principales y efectos de interacción y un valor que refleja el error aleatorio de medición. Si se puede justificar que las interacciones de orden superior son muy pequeñas, generalmente no es necesario incluir estos términos en el modelo. En los casos en que los resultados analíticos del tiempo inicial se obtienen del producto farmacéutico antes de su empaque, el valor de intercepto del envase puede excluirse del modelo completo porque los resultados son comunes entre los diferentes tamaños de envases y/o llenado.

Las pruebas de agrupación deben especificarse para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre factores y combinaciones de factores. Por lo general, las pruebas de agrupación deben realizarse en un orden adecuado tal que los valores de pendiente se evalúen antes de los valores de intercepto y los efectos de interacción se evalúen antes de los efectos principales. Por ejemplo, las pruebas pueden comenzar con la pendiente y luego los valores de intercepto de la interacción de mayor orden y proceder a la pendiente y luego a los valores de intercepto de los efectos principales simples. El modelo más reducido, obtenido cuando todos los términos restantes son estadísticamente significativos, puede utilizarse para estimar las vidas útiles.

Todas las pruebas deben realizarse utilizando los niveles adecuados de significancia. Se recomienda que se utilice un nivel de significancia de 0,25 para los términos relacionados con los lotes y que se utilice un nivel de significancia de 0,05 para términos no relacionados con los lotes. Si las pruebas de compatibilidad muestran que los datos de diferentes combinaciones de factores pueden combinarse, la vida útil se puede estimar de acuerdo con el procedimiento descrito en el numeral 2.1 utilizando los datos combinados.

Si las pruebas de agrupación muestran que los datos de ciertos factores o combinaciones de factores no deben combinarse, puede aplicarse cualquiera de las dos alternativas siguientes:

- a) Se puede estimar una vida útil separada para cada nivel de los factores y de las combinaciones de factores restantes en el modelo.
- b) Se puede estimar una vida útil única con base en la vida útil estimada más corta entre todos los niveles de factores y combinaciones de factores que permanecen en el modelo.

#### 2.3.2.2.2. Otros métodos

Pueden aplicarse procedimientos estadísticos alternativos a los descritos anteriormente. Por ejemplo, se puede utilizar un procedimiento apropiado para evaluar la equivalencia en pendiente o en la vida útil media para determinar la capacidad de agrupación de datos.



Sin embargo, dicho procedimiento debería definirse prospectivamente, evaluarse, justificarse debidamente y, cuando proceda, debatirse con la autoridad reguladora. Un estudio de simulación puede ser útil, si procede, para demostrar que las propiedades estadísticas del procedimiento alternativo seleccionado son apropiadas.

#### 2.4. ANÁLISIS DE DATOS PARA ESTUDIOS DE DISEÑO DE EXTREMOS

Los procedimientos estadísticos descritos en el numeral 2.3 pueden aplicarse al análisis de los datos de estabilidad obtenidos de un estudio de diseño de extremos. Por ejemplo, para un PFT disponible en tres concentraciones (S1, S2 y S3) y tres tamaños de envase (P1, P2 y P3) y estudiado de acuerdo con un diseño de extremos donde sólo los dos extremos de los tamaños de envase (P1 y P3) son evaluados, se obtendrán seis conjuntos de datos de las combinaciones 3x2 de concentración-tamaño. Los datos pueden analizarse por separado para cada una de las seis combinaciones para la estimación de la vida útil de acuerdo con el numeral 2.3.2.1, o probado para agrupación antes de la estimación de la vida útil de acuerdo con el numeral 2.3.2.2.

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

#### 2.5. ANÁLISIS DE DATOS PARA ESTUDIOS DE DISEÑO DE MATRICES

Un diseño de matriz tiene sólo una fracción del número total de muestras probadas en cualquier punto de tiempo especificado. Por lo tanto, es importante comprobar que todos los factores y combinaciones de factores que pueden tener un impacto en la estimación de la vida útil se han probado adecuadamente. Para una interpretación significativa de los resultados del estudio y la estimación de la vida útil, se deben hacer y justificar ciertos supuestos. Por ejemplo, debe ser válido el supuesto 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. Además, para que los distintos niveles de combinaciones de factores puedan ser agrupados, puede ser necesario suponer que las interacciones de los factores de mayor orden son insignificantes. Debido a que por lo general es imposible probar estadísticamente la suposición de que los términos de orden superior son despreciables, un diseño de matriz sólo debe usarse cuando es razonable suponer que estas interacciones son realmente muy pequeñas, basadas en datos de soporte.

El procedimiento estadístico descrito en el numeral 2.3 puede aplicarse al análisis de los datos de estabilidad obtenidos de un estudio de diseño de matrices. El análisis estadístico debe identificar claramente el procedimiento y los supuestos utilizados. Por ejemplo, los supuestos subyacentes al modelo en los que los términos de interacción son insignificantes deben ser declarados. Si se realiza una prueba preliminar con el fin de eliminar las interacciones de factores del modelo, se debe proporcionar y justificar el



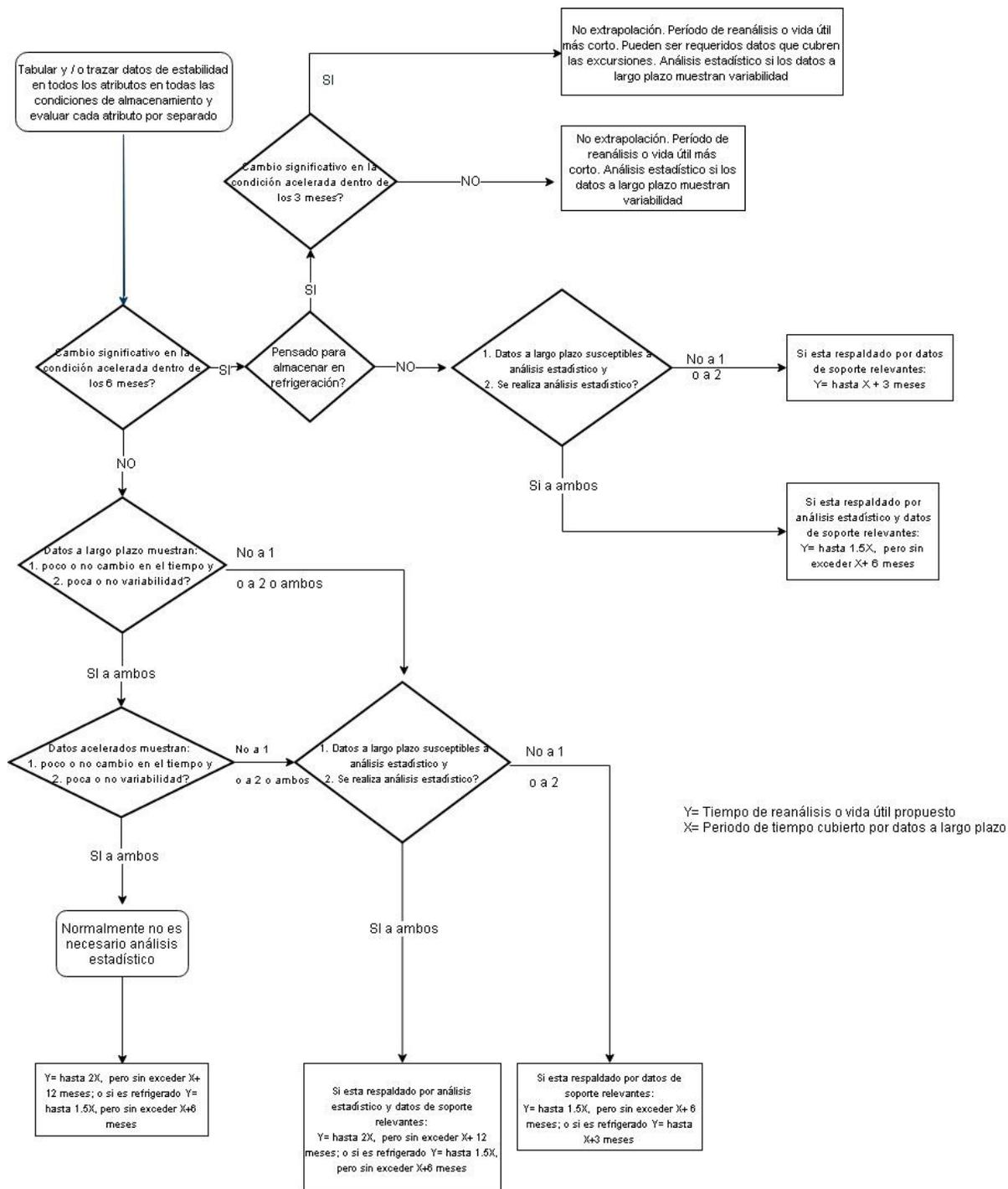
procedimiento utilizado. El modelo final sobre el que se basará la estimación de la vida útil debería indicarse. La estimación de la vida útil se debe realizar para cada uno de los términos restantes en el modelo. El uso de un diseño de matriz puede resultar en una vida útil estimada más corta que la resultante de un diseño completo.

Cuando se combinan el extremo y la matriz en un diseño, se puede aplicar el procedimiento estadístico descrito en el numeral 2.3.



### 3. APÉNDICE 1. Árbol De Decisión

#### Árbol de decisión para la evaluación de datos para la estimación del periodo de reanálisis o la vida útil para IFAs y PFTs (excepto para los productos congelados)





### APÉNDICE 2. Ejemplo de un procedimiento estadístico para establecer la similitud de lotes sometidos a estudios de estabilidad

El procedimiento empleado para verificar la igualdad de modelos que sigue la tendencia del deterioro de los lotes, depende del diseño estadístico experimental empleado.

#### Diseños estadísticos experimentales de un solo punto final de muestreo:

Cuando se efectúan diseños con muestreo de un solo punto, se comparan las medias de los porcentajes remanentes o degradados (según decida el experimentador), desde el inicio, hasta el tiempo de muestreo indicado, con sus correspondientes desviaciones estándar.

Si se comparan solamente dos lotes se emplea una prueba de t y partiendo de la hipótesis nula de igualdad de medias,  $H_0: \bar{X}_{Lote1} = \bar{X}_{Lote2}$ .

Cuando se comparan tres o más lotes se utiliza una prueba de Fisher para igualdad de medias y varianzas, partiendo de la hipótesis nula de igualdad de medias,  $H_0: \bar{X}_{Lote1} = \bar{X}_{Lote2} = \bar{X}_{Lote3}$ .

#### Diseños estadísticos experimentales con una serie de muestreos en función del tiempo.

En este caso, se parte de la hipótesis de que la concentración remanente o la concentración degradada o si es del caso la concentración formada, es una función del tiempo y en esta situación, debe existir una relación de funcionalidad entre la concentración (variable dependiente y) y el tiempo (variable independiente x) y esa relación se debe ajustar a un cierto modelo matemático ( $y = f_x$ ).

Por lo tanto, nos encontramos frente a una regresión y la prueba a ejecutar es la prueba de Fisher para demostrar igualdad de modelos, mediante el cálculo de la F de Fisher a partir de las sumas de cuadrados de las regresiones individuales y conjuntas.

La hipótesis nula planteada en este caso es:

$$H_0: M_{Lote 1} = M_{Lote 2} = M_{Lote 3} \dots$$

La que va acompañada de sus correspondientes hipótesis alternas a saber:

$$H_{01}: M_{Lote 1} = M_{Lote 2} \neq M_{Lote 3}$$

$$H_{02}: M_{Lote 1} \neq M_{Lote 2} = M_{Lote 3}$$

$$H_{03}: M_{Lote 1} \neq M_{Lote 2} \neq M_{Lote 3}$$

La suma de cuadrados de la regresión SCR se calcula de acuerdo con la ecuación:

$$SCR_{Lote n} = \sum y^2 - A \sum y - B \sum xy$$

La  $\hat{F}$ , se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\hat{F} = \frac{[SCR_{Total} - (SCR_{Lote 1} + SCR_{Lote 2} + \dots)] / gl_n}{(SCR_{Lote 1} + SCR_{Lote 2} + \dots) / gl_d}$$

Si la  $\hat{F} < F_c$ , con  $\alpha=0,05$  y  $gl_n, gl_d$ , se dispone de la evidencia suficiente para aceptar la  $H_0$  y declarar la igualdad de modelos.



Si la  $\hat{F} > F_c$ , con  $\alpha=0,05$  y  $gl_n; gl_d$ , se rechaza la  $H_0$  y no se puede declarar la igualdad de modelos y se debe establecer si la causa se debe a una diferencia de interceptos o de pendientes. Para ello se deben emplear los grados de libertad correspondientes en cada caso, para el ensayo de Modelos, el de Interceptos y el de Pendientes.

Tabla 1.

Grados de libertad	Modelos	Interceptos	Pendientes
Numerador ( $gl_n$ )	$=2(L-1)$	$=(L-1)$	$=(L-1)$
Denominador ( $gl_d$ )	$=(n-2*L)$	$=(n-2*L)$	$=(n-L-1)$

L: número de lotes. n: número de parejas de datos involucrados.

Si el rechazo de la  $H_0$  es por una diferencia en los Interceptos, la situación es manejable, pues basta con efectuar un ajuste con el porcentaje de exceso admitido a tiempo cero y se acepta la tesis de igualdad de modelos.

Si el rechazo de la  $H_0$  es por una diferencia en las pendientes, no hay manera de solucionar la situación y los lotes diferentes deben ser manejados en forma independiente. En estos casos, tiene más peso o importancia para el cálculo de la vida útil probable, el lote o los lotes que se degradan con mayor velocidad.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

1. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products. ICHQ1A(R2), February 2003
2. ICH Harmonized Tripartite Guideline Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1D, February 2002.
3. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Evaluation for Stability Data Q1E, February 2003.