

C A M E V E T

Cod:

TRÁMITE

FECHA:

Revisión final:

**GUIA PARA LA ELABORACION DE ESTUDIOS DE
ESTABILIDAD DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
VETERINARIOS**



Guía nº 5 - G.B.

AUTORES

Participaron en la confección de la guía las siguientes instituciones (aparición según orden alfabético), que conforman el grupo ad hoc de Biólogos Veterinarios de la Fundación PROSAIA:

- CAPROVE (Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios)
- CLAMEVET (Cámara de Laboratorios Argentinos Medicinales Veterinarios)
- Consultores independientes en investigación y desarrollo y asuntos regulatorios.
- INTA (Instituto de Virología del CICVyA, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria).
- SENASA (Departamento de Control de Vacunas de la Coordinación de Virología. Dirección de Laboratorio Animal. Dirección General de Laboratorio y Control Técnico. Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria)

Coordinación del grupo a cargo de la Fundación PROSAIA.

Tabla de contenidos

Prólogo	4
1. Introducción	6
2. Objetivo	6
3. Antecedentes	6
4. Alcance	7
5. Términos y definiciones	7
6. Procedimiento	7
6.1. Estudios de Estabilidad	7
6.2. Estudios de estabilidad acelerado	8
6.3. Estudios de estabilidad de larga duración	8
6.4. Estudios de estabilidad en progreso	8
6.5. Extensión del vencimiento	9
6.6. Etiquetado	9
6.7. Frecuencia de los ensayos	9
6.8. Envases en que se realiza el estudio	9
6.9. Condiciones de los lotes a usar para estudios de estabilidad	10
6.10. Informe del estudio de estabilidad	10
7. Glosario	11

Prólogo

PROSAIA: La Seguridad Alimentaria y la producción de productos farmacéuticos veterinarios.

“Animales sanos, alimentos sanos, gente sana”.

La Argentina como productora de alimentos de calidad afronta entre otros desafíos el acecho de enfermedades infecciosas emergentes y re-emergentes que, debido a los cambios culturales ocurridos en el mundo en los últimos años, se hallan en continua expansión (BSE, Influenza Aviar, Nipah, West Nile Fever, Rift Valley Fever entre otras). Muchas de estas son zoonosis, lo que ha ocasionado cambios muy profundos en los sistemas de garantías exigidos por las autoridades sanitarias, entre las cuales la seguridad sanitaria de los alimentos es un requisito indispensable. Para alcanzar la seguridad alimentaria de los alimentos es necesario, entre otras condiciones, disponer de productos farmacéuticos veterinarios y biológicos de seguridad y pureza probadas que garanticen, junto con su correcta aplicación, que los productos y subproductos obtenidos de los animales se conviertan en alimentos que no sean causantes de enfermedades por la presencia de contaminantes o agentes patógenos, en forma involuntaria -inocuidad- o deliberada -bioterrorismo- y contribuir así a preservar la salud y protección de los consumidores.

Para eso existen principios fundamentales que se deben tener en cuenta en la formulación de los insumos para los animales de abasto incluidos los alimentos y los productos farmacológicos. Estos principios incluyen el control de la fuente, la manipulación de los materiales utilizados y el diseño de un sistema de elaboración adecuado que contemple:

La normativa, recomendaciones y estándares nacionales e internacionales.

Este es un aspecto primordial que deben cumplir todos los productos farmacéuticos veterinarios ya que, de no ser así, se corre el riesgo de que los productos y subproductos obtenidos de los animales tratados queden fuera de los mercados.

Las Buenas Prácticas de Manufactura.

“Buenas Prácticas de Manufactura es aquella parte del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos sean consistentemente producidos y controlados de acuerdo a los estándares de calidad apropiados al uso al que están destinados y según lo requiera su autorización de comercialización.” WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products.

Por lo tanto, mantenerse y desarrollar un negocio competitivo como proveedores de alimentos dentro de este contexto presupone además cumplir con los requisitos implícitos y explícitos que los consumidores demandan. Entre esos requisitos los atributos de inocuidad involucran la aplicación de sistemas de aseguramiento de la calidad tales como Buenas Prácticas Agrícolas, Buenas Prácticas de Manufactura, HACCP, determinación de niveles o ausencia de residuos, de pesticidas, de antibióticos, garantía de que los productos farmacológicos utilizados en el control de las enfermedades de los animales cumplen con las normas internacionales.

Dentro de este marco de referencia y en cumplimiento de los objetivos de su creación, PROSAIA convocó a los principales referentes en la materia del organismo regulador SENASA, la Academia y las cámaras representativas a conformar un Grupo Ad-Hoc para la Redacción y Actualización de Guías, Protocolos y Normativas para el Correcto Desarrollo de Productos Veterinarios, como un aporte para la adecuación a los tiempos que vivimos.

A handwritten signature in black ink on a light purple background. The signature is stylized and appears to be 'CVG'.

Dr. Carlos Van Gelderen

A handwritten signature in black ink on a light purple background. The signature is cursive and appears to be 'A. Schudel'.

Dr. Alejandro Schudel

GUIA PARA LA ELABORACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS VETERINARIOS

1. INTRODUCCIÓN

Los productos biológicos veterinarios tienen características distintivas que hay que considerar con estudios de estabilidad para confirmar el período de validez.

Esta guía intenta brindar orientación para dar soporte al período de validez de productos biológicos.

2. OBJETIVO:

Proponer lineamientos para la realización de estudios de estabilidad de biológicos veterinarios, con el fin de determinar su período de vida útil. Proveer evidencia de como se ve afectada la calidad de un producto biológico veterinario bajo la influencia de diferentes factores ambientales como la temperatura, luz, etc.

Estos estudios son requeridos en los siguientes casos:

- Registro de un nuevo producto biológico.
- Modificación del periodo de validez.
- En la renovación, cuando el estudio original no se adecue a la presente normativa.
- Cambio o inclusión de nuevos materiales del envase primario.
- Modificación de excipientes.
- Modificaciones del proceso de elaboración.
- Cuando la autoridad sanitaria lo considere necesario.

3. ANTECEDENTES

- Guía VICH n° 73 “Stability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products (Revision).”
- Manual terrestre OIE Capítulo 1.1.8. — Principios de producción de vacunas veterinarias.
- European Pharmacopoeia Capítulo 5,0 Vaccines for Veterinary Use-Code of Federal Regulations 9. Part 114.13.
- VICH GL 17- Stability Testing of New Biotechnological / Biological Veterinary Medicinal Products.
- VICH GL 3 - Stability testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products.
- EMEA-CVMP/I WP/52/97-Final. Requirements for Combined Veterinary Vaccines.

- Resolución N° 482 GMP.
- Guía para la elaboración de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos veterinarios. CAMEVET, Trámite III.

4. ALCANCE

Esta guía está dirigida a los establecimientos elaboradores de productos biológicos veterinarios, a los productores o elaboradores por contrato, y a los organismos regulatorios de control oficial.

5. TERMINOS Y DEFINICIONES

Estudios de estabilidad acelerada: Son estudios diseñados para aumentar la tasa de degradación química o la modificación física de productos biológicos veterinarios, usando condiciones forzadas de almacenamiento, con el propósito de predecir el periodo de validez tentativo en las condiciones normales de almacenamiento y evaluar el impacto de exposiciones cortas a condiciones de almacenamiento por fuera de las recomendadas en el rotulado. Los resultados de los estudios de estabilidad acelerado no siempre son predictivos de alteraciones que puedan afectar la eficacia del producto a la temperatura recomendada de almacenamiento.

Estudios de estabilidad de larga duración: Son estudios realizados bajo las condiciones de almacenamiento especificadas en cada producto biológico veterinario en un período igual o superior al de validez. En este tipo de estudio son evaluadas las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas de un producto biológico veterinario, con el fin de establecer el periodo de validez definitivo.

Lote Piloto: Lote de una vacuna elaborada a través de un procedimiento representativo del que se aplicará a escala industrial. Los métodos de elaboración deben ser idénticos, excepto por la escala de producción.

6. PROCEDIMIENTO:

6.1. Estudios de Estabilidad

En términos generales se considera que los objetivos principales de los estudios de estabilidad son:

OBJETIVO	TIPO DE ESTUDIO	USO
Determinar el tiempo de vida útil y las condiciones de almacenamiento.	Acelerado o Largo Plazo	Desarrollo del producto y para el expediente de registro.

Sustentar el tiempo de vida útil declarado o autorizado.		Renovación de registro.
Verificar si los cambios que se hayan introducido en la formulación o en el proceso de manufactura afectan o no la estabilidad del producto.		Modificación en el proceso de elaboración que puedan afectar la estabilidad.
Extender el vencimiento	Largo Plazo	Prolongar la vida útil del producto

Los estudios de estabilidad deben realizarse sobre el biológico veterinario en su presentación comercial.

Los ensayos de estabilidad deben realizarse en el mismo tipo de envase, mismo volumen y mismo tipo de cierre que el producto comercial.

Los estudios de estabilidad deben incluir el análisis de atributos del producto que sean susceptibles de modificarse durante el almacenamiento y afectar la calidad, la seguridad y eficacia del producto. El estudio debería cubrir parámetros físicos, químicos, biológicos y/o microbiológicos. Se define como cambio significativo del producto a todo aquel cambio que implique un desvío respecto de las propiedades definidas en la especificación.

6.2. Estudios de estabilidad acelerado

Pueden considerarse estudios de estabilidad acelerada para determinar una fecha de caducidad provisional, utilizando temperaturas de almacenamiento mayores a la indicada para el producto (por ej: 37°C por 1 semana).

Las condiciones de los estudios serán seleccionadas para cada caso en particular.

6.3. Estudios de estabilidad de larga duración

Las condiciones del estudio deben ser como mínimo:

- Almacenamiento a la temperatura establecida en el rótulo del producto.
- La frecuencia de análisis durante el estudio de estabilidad se recomienda cada tres meses durante el 1º año, cada seis meses en el segundo año y luego anualmente.

Se pueden omitir intervalos de evaluación cuando se disponga de estudios que lo avalen.

6.4. Estudios de Estabilidad en progreso

Una vez registrado el producto, el laboratorio elaborador deberá realizar pruebas de potencia al tiempo de vencimiento.

La cantidad de series a testear por año dependerá del número de series producidas por el laboratorio elaborador.

Se establecerá un programa de estabilidad para los productos registrados.

6.5. Extensión del vencimiento

Para obtener períodos de validez mayores se deben realizar pruebas de estabilidad que acrediten potencia satisfactoria del biológico.

Se establecerá una nueva fecha de vencimiento basada en resultados de pruebas válidas de potencia realizadas por el laboratorio productor. Las mismas podrán ser verificadas por los Servicios Oficiales correspondientes.

La nueva fecha de expiración debe ser calculada a partir de la fecha del inicio de la última prueba de potencia satisfactoria.

6.6. Etiquetado (Indicaciones de las condiciones de almacenamiento)

La fecha de vencimiento determinada por los estudios de estabilidad del producto debe ser indicada siempre en el envase primario y opcionalmente en el envase secundario junto a la recomendación en la cual mantener el producto, ya sea refrigerado o congelado.

Se deben incluir siempre las informaciones adicionales tales como: proteger de la luz, mantener en lugar seco, protéjase de congelación si aplica. Los términos tal como almacenamiento a temperatura ambiente deben evitarse.

6.7. Frecuencia De Los Ensayos

Como mínimo debe contar con 3 puntos de muestreo distribuidos proporcionalmente, tanto para los estudios de estabilidad acelerada como para los de largo plazo.

Para períodos mayores a 24 meses, se continuará haciendo determinaciones una vez al año.

El ensayo de esterilidad o recuento microbiológico como mínimo debe realizarse al comienzo y final del estudio.

Los parámetros a evaluar en todos los tiempos de muestreo serán: la cuantificación de la concentración de antígenos y/o potencia del producto, los aspectos físicos y otros ensayos que figuren en el registro (o autorización de comercialización) o en normas internacionales para ese biológico y que sean indicadores de estabilidad.

Cuando se trate de compuestos con más de un antígeno, la cuantificación debe realizarse en todos los componentes.

En caso de vacunas con varias fracciones, la vida útil del producto final corresponderá al período del componente menos estable.

El cambio de la frecuencia debe ser justificado técnicamente.

6.8. Envases en que se realiza el estudio

Los estudios se deben desarrollar en los mismos envases en los cuales se comercializará el producto. Para productos cuya presentación comercial sean de gran tamaño podrá realizarse en un envase de menor capacidad, siempre y cuando sea del mismo material y características al que se comercializará.

En el caso de productos que se comercializan en varias presentaciones con envases de un mismo material, el estudio de estabilidad se realizará en el envase de menor tamaño

ya que éste es el que presenta las condiciones más desfavorables en cuanto a la relación superficie del envase en contacto con el producto.

Si existen dos o más envases de diferente material se deben realizar estudios en cada material de envase, salvo que se entreguen pruebas técnicas del material de envase que represente mayor riesgo de deterioro del producto, en cuyo caso el estudio debe ser realizado sobre este último.

6.9. Condiciones de los lotes a usar para estudios de estabilidad

- Para estudios de estabilidad acelerada mínimo 3 lotes piloto o industriales. O bien un lote piloto y dos lotes producidos en escala industrial, todos realizados con graneles diferentes de antígeno y excipientes.
- Para estudios de estabilidad a largo plazo mínimo 3 lotes piloto o industriales. O bien un lote piloto y dos lotes producidos en escala industrial, todos realizados con graneles diferentes de antígeno y excipientes.
- El proceso de manufactura aplicado para los lotes piloto debe simular la preparación a nivel industrial, y suministrar al producto la misma calidad y cumplir con las mismas especificaciones propuestas para el producto que se va a comercializar.
- Cuando se trate de productos para reconstituir se deben presentar estudios de estabilidad del solvente que se va a utilizar y del liofilizado por separado. El período de validez estará determinado por el de menor vida útil. En el caso de presentaciones multidosis se deberá establecer la estabilidad del producto reconstituido.

6.10. Informe del Estudio de Estabilidad.

Debe contener:

- Título.
- Nombre del producto.
- Nombre de la instalación o laboratorio
- Nombre y firma del profesional responsable
- N° de los lotes estudiados.
- Tamaño de los lotes estudiados con respecto a los de producción.
- Fecha de elaboración de los lotes.
- Condiciones de almacenamiento.
- Composición cualicuantitativa del producto.
- Tipo de material y especificaciones del envase primario utilizado.
- Método de muestreo empleado.
- Tabla de resultados a los diferentes tiempos.
- Métodos analíticos utilizados en todos los ensayos.
- De acuerdo a las referencias bibliográficas que respalden la metodología propuesta, podrá ser requerida la validación de la misma.

- Los métodos analíticos deben permitir distinguir cuantitativamente cada componente antigénico.
- Conclusiones del estudio, indicando claramente el periodo de validez.
- En el caso en que el ensayo se realice en laboratorios de terceros, el informe deberá incluir también: nombre de la empresa que realizó el estudio, contrato o certificación de la misma.
- Los registros instrumentales de los diferentes análisis no son parte del informe pero pueden ser exigidos por la autoridad competente. Los registros instrumentales, de control de condiciones ambientales de almacenamiento y registros de fabricación de los lotes de productos objeto del estudio, deben existir como respaldo del mismo.

7. GLOSARIO

Accelerated testing:

Studies designed to increase the rate of chemical degradation or physical change of a drug substance or medicinal product by using exaggerated storage conditions as part of the formal stability studies. Data from these studies, in addition to long-term stability studies, should be used to assess longer term chemical effects at non-accelerated conditions and to evaluate the effect of short-term excursions outside the label storage conditions such as might occur during shipping. Results from accelerated testing studies are not always predictive of physical changes.

Bracketing:

The design of a stability schedule such that only samples on the extremes of certain design factors, e.g., strength, package size, are tested at all time points as in a full design. The design assumes that the stability of any intermediate levels is represented by the stability of the extremes tested. Where a range of strengths is to be tested, bracketing is applicable if the strengths are identical or very closely related in composition (e.g., for a tablet range made with different compression weights of a similar basic granulation, or a capsule range made by filling different plug fill weights of the same basic composition into different size capsule shells). Bracketing may be applied to different container sizes or different fills in the same container closure system.

Climatic zones:

The four zones in the world that are distinguished by their characteristic, prevalent annual climatic conditions. This is based on the concept described by W. Grimm (*Drugs Made in Germany*, 28:196-202, 1985 and 29:39-47, 1986).

Commitment batches:

Production batches of a drug substance or medicinal product for which the stability studies are initiated or completed postapproval through a commitment made in the registration application.

Container closure system:

The sum of packaging components that together contain and protect the dosage form. This includes primary packaging components and secondary packaging components if

the latter are intended to provide additional protection to the medicinal product. A packaging system is equivalent to a container closure system.

Dosage form:

A pharmaceutical product type (e.g., tablet, capsule, solution, cream) that contains a drug substance generally, but not necessarily, in association with excipients.

Excipient:

Anything other than the drug substance in the dosage form.

Page 17 Contains Non-Binding Recommendations

Expiration date:

The date placed on the container label of a medicinal product designating the time prior to which a batch of the product is expected to remain within the approved shelf life specification, if stored under defined conditions, and after which it should not be used.

Formal stability studies:

Long-term and accelerated (and intermediate) studies undertaken on primary and/or commitment batches according to a prescribed stability protocol to establish or confirm the re-test period of a drug substance or the shelf life of a medicinal product.

Impermeable containers:

Containers that provide a permanent barrier to the passage of gases or solvents, e.g., sealed aluminum tubes for semi-solids, sealed glass ampoules for solutions.

Intermediate testing:

Studies conducted at 30°C/65% RH and designed to moderately increase the rate of chemical degradation or physical changes for a drug substance or medicinal product intended to be stored long term at 25°C.

Long-term testing:

Stability studies under the recommended storage condition for the re-test period or shelf life proposed (or approved) for labeling.

Mass balance:

The process of adding together the assay value and levels of degradation products to see how closely these add up to 100% of the initial value, with due consideration of the margin of analytical error.

Matrixing:

The design of a stability schedule such that a selected subset of the total number of possible samples for all factor combinations is tested at a specified time point. At a subsequent time point, another subset of samples for all factor combinations is tested. The design assumes that the stability of each subset of samples tested represents the stability of all samples at a given time point. The differences in the samples for the same medicinal product should be identified as, for example, covering different batches, different strengths, different sizes of the same container closure system, and, possibly in some cases, different container closure systems.

Mean kinetic temperature:

A single derived temperature that, if maintained over a defined period of time, affords the same thermal challenge to a drug substance or medicinal product as would be experienced over a range of both higher and lower temperatures for an equivalent defined period. The mean kinetic temperature is higher than the arithmetic mean temperature and takes into account the Arrhenius equation.

Page 18 Contains Non-Binding Recommendations

When establishing the mean kinetic temperature for a defined period, the formula of J. D. Haynes (*J. Pharm. Sci.*, 60:927-929, 1971) may be used.

New Veterinary Drug Substance (also referred to as "drug substance" in this guidance):

The designated therapeutic moiety that has not been previously registered in a region or member state for use in a veterinary medicinal product (also referred to as a new molecular entity or new chemical entity). It may be a complex, simple ester, or salt of a previously approved substance.

New Veterinary Medicinal Product (also referred to as "medicinal product" in this guidance): A pharmaceutical product type, for example, tablet, capsule, solution, cream, etc., containing a new or existing drug substance which has not previously been registered in a region or member state, and which contains a drug ingredient generally, but not necessarily, in association with excipients.

Pilot scale batch:

A batch of a drug substance or medicinal product manufactured by a procedure fully representative of and simulating that to be applied to a full production scale batch. For solid oral dosage forms, a pilot scale is generally, at a minimum, one-tenth that of a full production scale.

Primary batch:

A batch of a drug substance or medicinal product used in a formal stability study, from which stability data are submitted in a registration application for the purpose of establishing a re-test period or shelf life, respectively. A primary batch of a drug substance should be at least a pilot scale batch. For a medicinal product, two of the three batches should be at least pilot scale batch, and the third batch may be smaller if it is representative with regard to the critical manufacturing steps. However, a primary batch may be a production batch.

Production batch:

A batch of a drug substance or medicinal product manufactured at production scale by using production equipment in a production facility as specified in the application.

Re-test date:

The date after which samples of the drug substance should be examined to ensure that the material is still in compliance with the specification and thus suitable for use in the manufacture of a given medicinal product.

Re-test period:

The period of time during which the drug substance is expected to remain within its specification and, therefore, may be used in the manufacture of a given medicinal product, provided that the drug substance has been stored under the defined conditions. After this period, a batch of drug substance destined for use in the manufacture of a

medicinal product should be re-tested for compliance with the specification and then used immediately. A batch of drug substance may be re-tested multiple times and a different portion of the batch used after each re-test, as long as it continues to comply with the specification. For most biotechnological/biological substances known to be labile, it is more appropriate to establish a shelf life than a re-test period. The same may be true for certain antibiotics.

Page 19 Contains Non-Binding Recommendations

Semi-permeable containers:

Containers that allow the passage of solvent, usually water, while preventing solute loss. The mechanism for solvent transport occurs by absorption into one container surface, diffusion through the bulk of the container material, and desorption from the other surface. Transport is driven by a partial pressure gradient. Examples of semipermeable containers include plastic bags and semirigid, low-density polyethylene (LDPE) pouches for large volume parenterals (LVPs), and LDPE ampoules, bottles, and vials.

Shelf life (also referred to as expiration dating period):

The time period during which a medicinal product is expected to remain within the approved shelf life specification, provided that it is stored under the conditions defined on the container label.

Specification:

See VICH GL39 and GL40.

Specification - Release:

The combination of physical, chemical, biological, and microbiological tests and acceptance criteria that determine the suitability of a medicinal product at the time of its release.

Specification - Shelf life:

The combination of physical, chemical, biological, and microbiological tests and acceptance criteria that determine the suitability of a drug substance throughout its re-test period, or that a medicinal product should meet throughout its shelf life.

Storage condition tolerances:

The acceptable variations in temperature and relative humidity of storage facilities for formal stability studies. The equipment should be capable of controlling the storage condition within the ranges defined in this guidance. The actual temperature and humidity (when controlled) should be monitored during stability storage. Short term spikes due to opening of doors of the storage facility are accepted as unavoidable. The effect of excursions due to equipment failure should be addressed and reported if judged to affect stability results. Excursions that exceed the defined tolerances for more than 24 hours should be described in the study report and their effect assessed.

Stress testing (drug substance):

Studies undertaken to elucidate the intrinsic stability of the drug substance. Such testing is part of the development strategy and is normally carried out under more severe conditions than those used for accelerated testing.

Stress testing (medicinal product):

Studies undertaken to assess the effect of severe conditions on the medicinal product. Such studies include photostability testing (see VICH GL5) and specific testing of certain products (e.g., metered dose inhalers, creams, emulsions, refrigerated aqueous liquid products).

Page 20 *Contains Non-Binding Recommendations* Page 21

Supporting data:

Data, other than those from formal stability studies, that support the analytical procedures, the proposed re-test period or shelf life, and the label storage statements. Such data include (1) stability data on early synthetic route batches of drug substance, small-scale batches of materials, investigational formulations not proposed for marketing, related formulations, and product presented in containers and closures other than those proposed for marketing; (2) information regarding test results on containers; and (3) other scientific rationales.