



CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

1 **REQUISITOS PARA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**
2 **DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS TERMINADOS NUEVOS Y CONOCIDOS**

Esta propuesta de Disposición Reguladora (DR), responde a lo establecido en el CECMED mediante el procedimiento normalizado de operación (PNO), del Proceso de Reglamentación 07.001 Metodología para el Proceso de Reglamentación, en su versión vigente, para las consultas de las disposiciones reguladoras (DDRR), en las etapas de elaboración correspondientes a la Circulación Interna (CI) y **Circulación Externa (CE) (Actual)**. En cuanto a su forma, sigue lo establecido en el PNO vigente del mencionado proceso, 07.003 Forma y contenido de las disposiciones reguladoras.

Las circulaciones o consultas se realizan en dos momentos de la elaboración, con el objetivo de familiarizar a los involucrados dentro y fuera del CECMED, según corresponda, con la futura implementación de la DR, así como para brindar a todos la oportunidad de participar en el proceso de construcción de la misma, aportando criterios, opiniones, sugerencias, observaciones, preguntas y recomendaciones a favor o en contra de la propuesta.

Las observaciones pueden reflejarse como comentarios en la línea correspondiente del documento.

Al final de la propuesta encontrará un apartado para expresar su opinión sobre el cumplimiento de dos aspectos esenciales de las Buenas Prácticas Reguladoras, en el proyecto circulado.

En todos los casos se requiere la respuesta mediante correo electrónico con el criterio del especialista o institución clave consultado, la que puede ser (marque con una X):

- ESTOY DE ACUERDO CON LA PROPUESTA TAL Y COMO HA SIDO CIRCULADA.**
 ESTOY DE ACUERDO CON LA PROPUESTA Y ADJUNTO OBSERVACIONES.
 NO ESTOY DE ACUERDO CON LA PROPUESTA Y ADJUNTO OBSERVACIONES.

El documento se encuentra disponible en Disposiciones Reguladoras en Consulta Pública en la WEB del CECMED, siguiendo la ruta:

<https://www.cecmed.cu/reglamentacion/en-circulacion>

Las contribuciones deben enviarse a Ana Laura Ferrer Hernández al siguiente correo electrónico ana.laura@cecmed.cu

Fecha de inicio de la circulación del proyecto de DR: **24-04-2023**

Fecha tope de envío de las observaciones: **26-05-2023**

SECCIÓN DE POLÍTICAS Y ASUNTOS REGULATORIOS (SPAR)



3
4
5
6
7 **REPÚBLICA DE CUBA**
8 **MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA**
9 **CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE**
10 **MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS**
11 **CECMED**
12

13 **OLGA LIDIA JACOBO CASANUEVA**
14 **DIRECTORA**
15

16 **RESOLUCIÓN No. ____ /2023**
17

18 **POR CUANTO:** Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, emitida por el
19 Ministerio de Salud Pública, en lo adelante MINSAP, se creó el Centro para el Control Estatal
20 de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en lo adelante CECMED, donde se
21 dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las Unidades
22 Presupuestadas que se autorizaron fusionar dígase, Buró Regulatorio para la Protección de la
23 Salud, en lo adelante BRPS, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y
24 Centro de Control Estatal de Equipos Médicos, se transfieren al CECMED, la cual se subroga
25 en su lugar y grado a todos los efectos legales, según corresponda.
26

27 **POR CUANTO:** Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, emitida por el
28 MINSAP, se aprobaron y pusieron en vigor la misión y las funciones que rigen el
29 funcionamiento del CECMED, disponiendo en su RESUELVO SEGUNDO, apartado 1
30 Establecer las disposiciones legales, técnicas y administrativas para el ejercicio de las funciones
31 de regulación, fiscalización y vigilancia de productos y servicios para la salud humana así como
32 su implementación, revisión y actualización sistemática en correspondencia con la política
33 nacional y la práctica internacional.
34

35 **POR CUANTO:** Por Resolución No. 34/2000 de fecha 28 de septiembre del año 2000,
36 dispuesta por el Director del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos,
37 se aprobó y puso en vigor la Regulación No. 23-2000 *Requerimientos de los estudios de*
38 *estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos*, con el objetivo de
39 establecer los requisitos y procedimientos que debían cumplir los fabricantes nacionales para
40 realizar los estudios de estabilidad de sus productos y poder someterlos a la Autoridad Nacional
41 Reguladora para su aprobación y comercialización en el territorio nacional.
42

43 **POR CUANTO:** Teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde la aprobación de la
44 mencionada Regulación No. 23-2000, la experiencia acumulada en su aplicación por parte de
45 la industria biofarmacéutica nacional y el CECMED, así como los cambios y transformaciones

46 ocurridas en las guías y normativas sobre estudios de estabilidad a nivel internacional, resulta
47 necesario actualizar dicha regulación.

48

49 **POR TANTO:** En el ejercicio de las funciones y atribuciones inherentes que me están
50 conferidas como Directora del CECMED, por Resolución No. 2 de fecha 6 de enero del año
51 2021, emitida por el MINSAP,

52

RESUELVO

53

54 **PRIMERO:** Aprobar y poner en vigor la Regulación M 116-23 *Requisitos para los estudios*
55 *de estabilidad de productos farmacéuticos terminados nuevos y conocidos*, en su Edición 2,
56 que se adjunta a la presente Resolución como Anexo Único y forma parte integrante de la
57 misma.

58

59 **SEGUNDO:** Derogar la Resolución No. 34/2000 de fecha 28 de septiembre del año 2000, que
60 aprobó y puso en vigor la Regulación No. 23-2000 *Requerimientos de los estudios de*
61 *estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos*, dispuesta por el
62 Director del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos.

63 **TERCERO:** El CECMED queda encargado de ejecutar y controlar el cumplimiento de lo
64 dispuesto en la presente Regulación y al propio tiempo facultado para disponer de cuantas
65 disposiciones complementarias sean menester declarar, así como para proponer su periódica
66 actualización.

67 **CUARTO:** Los productos farmacéuticos que se encuentren en proceso de evaluación, como
68 parte de solicitudes de trámites de Registro Sanitario de Medicamentos, en el momento de
69 entrar en vigor estos requisitos, se continuarán tramitando por el procedimiento vigente al que
70 se encontraban sujetos.

71 **QUINTO:** La presente Resolución será aprobada a partir de la fecha de su firma y entrará en
72 vigor a partir de los 120 días posteriores a la fecha de su publicación en el Boletín Ámbito
73 Regulator.

74 **NOTIFÍQUESE** al Departamento de Medicamentos y Biológicos del CECMED.

75 **COMUNÍQUESE** al Presidente del Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica,
76 BioCubaFarma; directores de los centros y empresas fabricantes de medicamentos y productos
77 biológicos nacionales; Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, CIDEM;
78 Centro de Isótopos, CENTIS; Centro Nacional de Sanidad Animal, CENSA; titulares y
79 fabricantes de medicamentos y productos biológicos extranjeros; a las estructuras
80 correspondientes del CECMED y a cuantas personas naturales o jurídicas proceda conocer de
81 lo aquí establecido.

82 **PUBLÍQUESE** en el Ámbito Regulator, órgano oficial del CECMED, para su general
83 conocimiento.

84

85 **ARCHÍVESE** el original de la presente disposición en el registro de resoluciones del Grupo de
86 Asesoría Jurídica del Centro.

87

88

89 DADA en la sede del CECMED, en La Habana a los _____ días del mes de _____

90 del año 2023.

91 “Año 65 de la Revolución”.

92

93

94

95

96 **MsC. Olga Lidia Jacobo Casanueva**

97 **Directora**

98

PROYECTO

99

ANEXO ÚNICO



100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

Proyecto para Circulación Externa

114

REGULACIÓN M 116- 23

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

REQUISITOS PARA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS TERMINADOS NUEVOS Y CONOCIDOS Edición 2

| | | |
|-----|--|-----|
| 137 | Tabla de contenido | |
| 138 | 1. Generalidades | 6 |
| 139 | 2. Términos y definiciones | 7 |
| 140 | 3. Disposiciones generales de los estudios de estabilidad de los productos farmacéuticos | |
| 141 | | 10 |
| 142 | 4. Protocolo de los estudios de estabilidad..... | 14 |
| 143 | 5. Características de los estudios de estabilidad..... | 15 |
| 144 | 5.1. Diseño del estudio de estabilidad | 15 |
| 145 | 5.1.1. General. | 15 |
| 146 | 5.1.2. Estudios de fotoestabilidad..... | 16 |
| 147 | 5.1.3. Selección de los lotes. | 16 |
| 148 | 5.1.4. Sistema de envase– cierre. | 17 |
| 149 | 5.1.5. Especificaciones de estabilidad..... | 17 |
| 150 | 5.1.6. Frecuencia de análisis..... | 18 |
| 151 | 5.1.7. Condiciones de almacenamiento del estudio. | 19 |
| 152 | 5.1.8. Compromisos de estabilidad. | 22 |
| 153 | 5.1.9. Evaluación..... | 23 |
| 154 | 5.1.10. Informe del estudio de estabilidad..... | 243 |
| 155 | 5.1.11. Rotulado de las condiciones de almacenamiento. | 25 |
| 156 | 5.1.12. Periodo de validez..... | 26 |
| 157 | 5.1.13. Periodo de utilización para preparaciones estériles después de abiertas o | |
| 158 | reconstituidas. | 27 |
| 159 | 5.1.14. Estudio de estabilidad en uso..... | 27 |
| 160 | 5.1.15. Estudios de estabilidad continuos (<i>ongoing</i>). | 28 |
| 161 | 6. Control de cambios..... | 29 |
| 162 | 7. Bibliografía..... | 30 |
| 163 | Anexo I. Relación de ingredientes farmacéuticos activos inestables..... | 33 |
| 164 | Anexo II. Índices que como mínimo deben estudiarse en cada forma farmacéutica..... | 35 |
| 165 | | |
| 166 | | |

167 1. Generalidades

168 La estabilidad de los productos farmacéuticos terminados (PFTs) depende de factores ambientales,
169 tales como temperatura, humedad y luz y de factores relacionados con el producto, entre los que
170 sobresalen las propiedades físico-químicas del ingrediente farmacéutico activo (IFA) y de los
171 excipientes, la forma farmacéutica y su composición, los procesos de fabricación y la naturaleza y
172 propiedades del envase utilizado.

173 La seguridad y la eficacia de los PFTs están influenciadas no solo por sus propiedades intrínsecas
174 sino por la estabilidad que presenten. Sobre estas premisas los fabricantes y la Autoridad Nacional
175 Reguladora de Medicamentos de Cuba (CECMED) deben trabajar de manera mancomunada para
176 que todo PFT puesto a circular en el mercado disponga del estudio de estabilidad mediante el cual
177 se establezcan periodo de validez y condiciones de almacenamiento.

178 Es responsabilidad del fabricante, como parte del desarrollo de un PFT, diseñar y realizar los
179 estudios de estabilidad adecuados que permitan obtener una información segura y que demuestren
180 cómo varía su calidad con una formulación y un envase determinado durante el tiempo y bajo la
181 influencia de las condiciones de almacenamiento a que es sometido. Esta información le permitirá
182 proponer el periodo de validez durante el cual pueda utilizarse con absoluta seguridad, en
183 condiciones de almacenamiento especificadas. El fabricante es el responsable de que el PFT
184 mantenga su calidad durante la permanencia en el mercado, por el tiempo de vencimiento y en las
185 condiciones de envase y almacenamiento declarados, por lo que debe garantizar que los estudios
186 de estabilidad realizados sean precisos y confiables.

187 El CECMED debe solicitar al fabricante los datos sobre la estabilidad del PFT que avale el periodo
188 de validez solicitado. Esta información debe ser presentada en los trámites de Registro Sanitario y
189 evaluada a la luz de la experiencia y los conocimientos científicos actuales lo que le permitirá
190 aprobar el periodo de validez y las condiciones de almacenamiento.

191 Además, el CECMED debe establecer regulaciones y normativas sobre la realización de los
192 estudios de estabilidad y el etiquetado y velar porque los fabricantes las cumplan y cuenten con
193 programas adecuados para su realización.

194 El objetivo de la presente Regulación es, actualizar los requisitos que deben cumplimentarse en la
195 realización de los estudios de estabilidad de los PFTs nuevos y conocidos, para obtener la
196 información que permita hacer propuestas sobre el tiempo de vida útil del medicamento (periodo
197 de validez) y recomendar las condiciones de almacenamiento, durante el cual éste conserva su
198 calidad, seguridad y eficacia.

199 Esta Regulación aplica para los siguientes PFTs nuevos y conocidos:

- 200 a) Medicamentos producidos con IFAs, obtenidos por síntesis química o por aislamiento de
201 fuentes naturales.
- 202 b) Medicamentos de origen natural producidos como especialidades farmacéuticas a escala
203 industrial.
- 204 c) En general para productos biológicos/biotecnológicos; sin embargo, para dichos productos
205 hay que cumplimentar requisitos adicionales específicos, que se describen en la *Regulación*
206 *No. 25-2000 Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos*
207 *biológicos y biotecnológicos* o en la guía *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality of*
208 *biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological Products ICH*
209 *Q5C. International Conference on Harmonization (ICH, por sus siglas en inglés).*

- 210 Esta Regulación no aplica para los siguientes productos:
- 211 a) Medicamentos producidos en centros de fabricación local para cubrir necesidades regionales.
 - 212 b) Plantas medicinales, productos apícolas y otros productos naturales elaborados localmente
 - 213 para cubrir necesidades regionales.
 - 214 c) Medicamentos elaborados en farmacias o centros dispensariales.
 - 215 d) Medicamentos homeopáticos.
 - 216 e) Medios de diagnóstico para uso *in vitro* (Diagnosticadores).
 - 217 f) Dispositivos médicos.

218 2. Términos y definiciones

219 A los efectos de esta regulación se entiende por:

- 220 2.1 **Condiciones de almacenamiento:** Características de temperatura, humedad, luz y otras a las
- 221 que debe ser almacenado un medicamento para garantizar su calidad en toda la extensión del
- 222 plazo de validez declarado en sus impresos.
- 223 2.2 **Datos de apoyo de estabilidad:** Datos complementarios, tales como los de estabilidad de
- 224 lotes de pequeña escala, formulaciones relacionadas y productos presentados en envases
- 225 diferentes a los propuestos para el mercado. Son también los elementos científicos que
- 226 respaldan los procedimientos analíticos, los periodos de re-análisis propuestos o la vida
- 227 media y condiciones de almacenamiento.
- 228 2.3 **Envase impermeable:** Envase que proporciona una barrera permanente al paso de gases o
- 229 solventes, por ejemplo, tubos de aluminio sellados para semisólidos, ampollas de vidrio
- 230 selladas y blísteres de aluminio/aluminio para formas farmacéuticas sólidas.
- 231 2.4 **Envase semi-permeable:** Recipiente que permite el paso del disolvente, generalmente agua,
- 232 evitando la pérdida de soluto. El mecanismo para el transporte del solvente ocurre por
- 233 adsorción sobre la superficie de un recipiente, difusión a través de la mayor parte del material
- 234 del recipiente y desorción desde la otra superficie. El transporte es impulsado por un
- 235 gradiente de presión parcial. Los ejemplos de envases semipermeables incluyen bolsas de
- 236 plástico y bolsas semirrígidas de polietileno de baja densidad (LDPE) para parenterales de
- 237 gran volumen y ampollas, frascos y bulbos de LDPE y polietileno de alta densidad (HDPE).
- 238 2.5 **Estabilidad:** Propiedad de cualquier forma farmacéutica para mantener las especificaciones
- 239 señaladas y aceptadas en la monografía que aseguren sus características físicas, químicas,
- 240 microbiológicas y biofarmacéuticas desde su preparación y durante todo el tiempo de vida
- 241 útil.
- 242 2.6 **Estudio de estabilidad:** Serie de ensayos que permiten obtener información para establecer
- 243 el periodo de validez de un medicamento en su envase original y en las condiciones de
- 244 almacenamiento especificadas.
- 245 2.7 **Estudio de estabilidad a tiempo real o de vida de estante:** Estudios de las características
- 246 físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas de un medicamento durante el periodo
- 247 de validez propuesto y en las condiciones de almacenamiento y en el sistema envase-cierre
- 248 en que se propone circular, o con el que circula en el mercado. Sus resultados permiten
- 249 confirmar o establecer el periodo de validez y las condiciones de almacenamiento.

- 250 2.8 **Estudio de estabilidad acelerada:** Estudio diseñado para lograr el incremento de la
251 velocidad de degradación química y los cambios físicos de la sustancia mediante condiciones
252 de almacenamiento extremas o exageradas con el propósito de monitorear las reacciones de
253 degradación y predecir el periodo de validez bajo condiciones normales de almacenamiento.
254 Los datos que de ellos se obtienen, junto con los derivados de los estudios de estabilidad a
255 tiempo real pueden emplearse para evaluar los efectos químicos bajo condiciones aceleradas,
256 así como el impacto de incursiones cortas fuera de las condiciones declaradas, como pueden
257 ocurrir durante la transportación. Los resultados de los estudios acelerados no son siempre
258 predictivos de los cambios físicos.
- 259 2.9 **Estudio de estabilidad continuo (ongoing, por su término en inglés):** Estudio realizado por
260 el fabricante sobre los lotes de producción de acuerdo con un programa predeterminado con
261 el fin de monitorear, confirmar y extender el periodo de validez o vida útil del producto
262 farmacéutico terminado.
- 263 2.10 **Fecha de fabricación:** Fecha en que se completa la fabricación de los lotes individuales.
264 Puede establecerse también como la fecha en la que el lote se libera, siempre que no exceda
265 los 30 días de la fecha de producción del lote. Se expresa normalmente en mes y año, aunque
266 también puede incluir el día.
267 Para productos biológicos indica la fecha en la que se completa la preparación y formulación
268 de los lotes individuales o en la que se inicia el último ensayo de potencia válido.
- 269 2.11 **Fecha de vencimiento:** Fecha que se declara en el rotulado del medicamento dentro de la
270 cual se espera que el producto mantiene sus especificaciones si es almacenado correctamente
271 y después de la cual no debe utilizarse. La misma se establece sumando a la fecha de
272 fabricación el plazo o periodo de validez.
- 273 2.12 **Forma farmacéutica:** Forma o estado físico en la cual se presenta un producto para facilitar
274 su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.
- 275 2.13 **Impresos:** Cualquier leyenda, escrito, marca o prospecto que se adjunta, se incluye dentro,
276 se acompaña o pertenece a cualquier medicamento o se adhiere a cualquiera de los envases.
277 Nótese que esta definición incluye al prospecto.
- 278 2.14 **Ingrediente farmacéutico activo (IFA):** Es cualquier sustancia o mezcla de sustancias
279 utilizada en un medicamento, para ejercer actividad farmacológica u otros efectos directos
280 en el diagnóstico, cura, atenuación, tratamiento o prevención de enfermedades o para tener
281 un efecto directo en la restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas
282 en el humano. Sinónimo: principio activo.
- 283 2.15 **Lote industrial:** Es el que se fabrica a escala industrial, bajo el mismo proceso, instalación
284 y equipos de producción que se describen en la documentación para el Registro Sanitario.
- 285 2.16 **Lote piloto:** Es el que se fabrica con la formulación y los materiales de envase propuestos,
286 pero de menor tamaño que el industrial, por procedimientos que representan y simulan la
287 escala industrial. En general para formas de dosis sólidas son aceptables como
288 representativos los lotes pilotos de escala correspondiente a 1/10 del tamaño del de
289 producción o de 100 000 tabletas o cápsulas cuando es mayor.
- 290 2.17 **Medicamento conocido:** Es aquel compuesto por uno o más de un ingrediente farmacéutico
291 activo cuyo tiempo de uso establecido en el mercado es mayor de cinco años.

- 292 2.18 **Medicamento nuevo:** Es aquel compuesto por un nuevo ingrediente farmacéutico activo
293 obtenido por síntesis química, fermentación, aislamiento de fuentes naturales, biotecnología
294 y nuevos ésteres o sales de sustancias activas existentes en el mercado o por una nueva
295 asociación de ingredientes farmacéuticos activos conocidos en nuestro país o en el extranjero
296 y cuyo tiempo de uso establecido en el mercado es menor de cinco años.
- 297 2.19 **Medicamento multiorigen o de fuentes múltiples:** Medicamento que se puede obtener de
298 múltiples fabricantes y puede tener, con relación al innovador, la misma o diferente forma
299 farmacéutica y fortaleza, concentración (%) o dosis, ser equivalente farmacéutico o una
300 alternativa, pudiendo ser o no equivalentes terapéuticos.
- 301 2.20 **Medicamento de uso humano:** Toda sustancia natural o sintética o mezcla de éstas que se
302 destine a la administración en el hombre con fines de curación, alivio, tratamiento,
303 prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas; para el restablecimiento, la
304 corrección o la modificación de funciones orgánicas en el hombre. Su acción generalmente
305 se logra por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos.
- 306 2.21 **Periodo de utilización:** Periodo de tiempo durante el cual puede usarse una preparación
307 reconstituida o una forma de dosis terminada en un contenedor multidosis abierto. Puede
308 expresarse también como plazo o periodo de validez del producto en uso o reconstituido.
- 309 2.22 **Periodo de validez o vida útil:** Periodo de tiempo durante el cual un medicamento, si se
310 almacena correctamente, cumple con las especificaciones establecidas y que se determina
311 mediante el correspondiente estudio de estabilidad. El periodo de validez es usado para
312 establecer la fecha de vencimiento de cada lote.
- 313 2.23 **Periodo de validez definitivo:** Es aquel que se aprueba en la etapa postregistro para
314 confirmar o ampliar el periodo de validez provisional, a partir de los resultados obtenidos en
315 los estudios de estabilidad de vida de estante o estabilidad en tiempo real.
- 316 2.24 **Periodo de validez provisional o tentativo:** Es aquel que se aprueba al otorgarse la
317 Inscripción en el Registro Sanitario, a partir de los resultados obtenidos mediante la
318 combinación de estudios de estabilidad acelerado y de vida de estante o de vida de estante
319 exclusivamente.
- 320 2.25 **Plan de muestreo de estabilidad reducido:**
- 321 A. De corchetes (*bracketing*, por su término en inglés). El diseño estadístico de este plan
322 implica que, en cualquier tiempo de muestreo, la estabilidad de las muestras de condición
323 intermedia, por ejemplo, de tamaño del contenedor o de la fortaleza, concentración (%)
324 o dosis, está representada por la estabilidad de las muestras de los extremos. Este plan
325 se aplica solamente bajo determinadas condiciones.
- 326 B. De matrices (*matrixing*, por su término en inglés) El diseño estadístico de este plan
327 implica que solamente se ensaya una fracción del número total de muestras en un punto
328 de muestreo especificado, es decir, diferentes fracciones de muestra se ensayan en
329 diferentes puntos de muestreo. El diseño asume que la estabilidad de las muestras
330 ensayadas, es representativa de la estabilidad de todas las muestras. Este plan se aplica
331 solamente bajo determinadas condiciones.

332 2.26 **Producto farmacéutico terminado (PFT).** Producto que ha pasado por todas las etapas de
333 elaboración, incluido el envasado en su envase final y el etiquetado. Un producto
334 farmacéutico terminado puede contener uno o más ingredientes farmacéuticos activos.

335 2.27 **Sistema envase-cierre:** Es la suma de componentes del envase que juntos contienen y
336 protegen la forma farmacéutica. Este incluye el envase primario y el envase secundario, si
337 este último está diseñado para proporcionar protección adicional al producto farmacéutico
338 terminado. Un sistema de envase es equivalente a un sistema envase-cierre.

339 2.28 **Temperatura cinética promedio:** Es la única temperatura de ensayo de un producto a la
340 que corresponden los efectos de la cinética de reacción química de una distribución y
341 temperatura/tiempo dada. Se calcula para cada una de las zonas climáticas del mundo, es
342 normalmente superior a la temperatura promedio aritmética.

343 2.29 **Zona climática:** Es cada una de las cuatro zonas en que está dividido el mundo, basada en
344 las condiciones climáticas prevalecientes durante el año. Las zonas climáticas y sus
345 características en cuanto a clima, temperatura y humedad son las descritas en la Tabla 1.

346

Tabla 1. Zonas climáticas mundiales

| Zona climática | Definición de clima | Criterio: Media anual de temperatura medida al aire abierto/Media anual de presión parcial de vapor de agua | Condiciones de almacenamiento a largo plazo | |
|----------------|----------------------------|---|---|------------------|
| | | | Temperatura | Humedad relativa |
| I | Templado | $\leq 15\text{ °C}/\leq 11\text{ hPa}$ | 21 | 45 |
| II | Subtropical y mediterráneo | $> 15 \leq 22\text{ °C}/> 11 \leq 18\text{ hPa}$ | 25 | 60 |
| III | Caliente y seco | $> 22\text{ °C}/\geq 15\text{ hPa}$ | 30 | 35 |
| IVA | Caliente y húmedo | $> 22\text{ °C}/> 15 \leq 27\text{ hPa}$ | 30 | 65 |
| IVB | Caliente y muy húmedo | $> 22\text{ °C}/> 27\text{ hPa}$ | 30 | 75 |

347 Fuente: WHO TRS 953. 2009, Annex 2 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished
348 pharmaceutical products. Appendix 1.

349 3. Disposiciones generales de los estudios de estabilidad de los productos farmacéuticos

350 3.1 La realización de estudios de estabilidad es necesaria en todos los PFTs independientemente
351 de su origen y grado de novedad y variarán según el tipo de trámite y los objetivos que
352 persiguen de acuerdo a lo descrito en la Tabla 2.

Tabla 2. Objetivos tipos y nivel de utilización de los estudios de estabilidad

| Trámite | Objetivos | Tipo de Estudio |
|---|---|---|
| En la solicitud de Inscripción en el Registro Sanitario | Determinar el periodo de validez (provisional o no) y las condiciones de almacenamiento | Vida de estante y acelerado o Vida de estante exclusivamente |
| En la solicitud de Renovación o Modificación del Registro Sanitario para la aprobación del periodo de validez definitivo. | Confirmar o ampliar el periodo de validez provisional o no | Vida de estante y acelerado, si no se ha presentado previamente |
| En la solicitud de Modificación de Registro Sanitario | Verificar estabilidad por cambios mayores en la composición, proceso productivo o en el envase primario | Vida de estante y acelerado, si es necesario |

354 Para los trámites descritos en el punto 3.1 se procederá como sigue:

355 3.1.1. Para la solicitud de Inscripción en el Registro Sanitario Medicamentos.

356 El solicitante debe presentar los resultados de los estudios de estabilidad acelerados y de vida de
357 estante del PFT sin reconstituir y reconstituido, en el envase propuesto para circular.

358 La presentación de estudios de estabilidad acelerados solamente, no es suficiente para aprobar el
359 plazo de validez.

360 Pueden enviarse datos de estabilidad de apoyo publicados o recientemente obtenidos de la
361 experimentación como son por ejemplo la estabilidad de los IFAs y formulaciones relacionadas.

362 La información de los estudios realizados durante el desarrollo del medicamento en su etapa de
363 pre-formulación será considerada solamente como información de apoyo o respaldo para la vida
364 de estante que se solicita y por ello no es parte obligada de la documentación a presentar para el
365 Registro Sanitario.

366 Cuando el medicamento se acompaña en su presentación de un solvente o un diluyente, se requiere
367 la presentación de estudios de estabilidad en tiempo real del producto diluido, disuelto o dispersado
368 según proceda en las condiciones de utilización.

369 Si se utiliza más de un vehículo para su preparación se deben presentar los datos de los estudios de
370 estabilidad en tiempo real realizados para cada uno de ellos.

371 Si el solicitante presenta los resultados del estudio de estabilidad de vida de estante exclusivamente,
372 por no contar con los estudios acelerados por razones justificadas, éstos corresponderán a un tiempo
373 mínimo de 12 meses y cumplimentarán los requerimientos descritos en la presente regulación.

374 Con la aprobación del Registro Sanitario Medicamentos se puede otorgar:

375 a) Un periodo de validez provisional, si los estudios de estabilidad se presentan con lotes pilotos
376 o con lotes industriales en los que los resultados del estudio de vida de estante no cubren
377 dicho periodo, por lo que debe ser confirmado o ampliado en la renovación o en una
378 modificación del Registro Sanitario Medicamentos.

379 b) Un periodo de validez definitivo, si los estudios de estabilidad, se presentan con lotes

380 industriales y los resultados del estudio de vida de estante cubren dicho periodo.

381 3.1.2. Para la renovación del Registro Sanitario Medicamentos.

382 a) Se requiere la presentación de resultados de estudios de vida de estante (a largo plazo)
383 exclusivamente, realizados con lotes industriales y en las condiciones de almacenamiento y
384 sistema envase-cierre aprobados, para:

385 – Confirmar o ampliar el periodo de validez provisional aprobado en el Registro Sanitario,
386 cuando los resultados de los estudios de estabilidad acelerado y de vida de estante
387 presentados para la inscripción, fueron obtenidos con lotes pilotos.

388 – Confirmar o ampliar el periodo de validez provisional aprobado en el Registro Sanitario,
389 cuando los resultados del estudio de vida de estante presentados para la inscripción, no
390 cubrían dicho periodo.

391 b) Se requiere la presentación de resultados de estudios acelerados exclusivamente, realizados
392 con lotes industriales o pilotos y en las condiciones de almacenamiento y sistema envase-
393 cierre aprobados, cuando:

394 – El periodo de validez aprobado en el Registro Sanitario se hizo sobre la base de resultados
395 obtenidos con estudios de vida de estante (a largo plazo) exclusivamente.

396 Si al medicamento se le ha aprobado el periodo de validez definitivo durante su inscripción o
397 en la primera renovación del Registro Sanitario, basados en resultados de estudios de estabilidad
398 acelerado y de vida de estante realizados con lotes industriales, no resulta necesario presentar
399 en los trámites de renovación subsiguientes las informaciones requeridas en los incisos a y b.

400 Se requiere la presentación de resultados de la comprobación del cumplimiento de las
401 especificaciones de calidad dentro del periodo de validez aprobado, obtenidos mediante el
402 correspondiente programa de estudios de estabilidad continuo o estabilidad en curso. Estos
403 estudios se realizarán siguiendo un protocolo establecido.

404 Los detalles de la información a presentar como parte de los programas de estabilidad continuo
405 se refieren en el punto 5.1.15.).

406 Con la aprobación de la Renovación del Registro Sanitario se otorga un periodo de validez
407 definitivo, en los casos que proceda.

408 3.1.3. Para la modificación del Registro Sanitario del Medicamento.

409 Resulta necesario presentar resultados de los estudios de estabilidad, como trámites de
410 modificación del Registro Sanitario Medicamentos en los siguientes casos:

411 3.1.3.1. Para modificar el periodo de validez del PFT dentro del tiempo de vigencia del Registro
412 Sanitario:

413 a) Confirmar o ampliar el periodo de validez provisional o no del PFT.

414 b) Ampliar el periodo de utilización:

415 – después de su reconstitución o dilución (basado en datos en tiempo real);

416 – después de abierto (basado en datos en tiempo real).

417 c) Reducir el periodo de validez del PFT.

- 418 d) Reducir el periodo de utilización:
- 419 – después de su reconstitución o dilución;
- 420 – después de abierto.
- 421 El solicitante debe presentar resultados del estudio de estabilidad de vida de estante
- 422 en las condiciones de almacenamiento y envase autorizado en que circula el producto.
- 423 3.1.3.2. Para modificar las condiciones de almacenamiento del PFT o del producto reconstituido
- 424 o diluido:
- 425 El solicitante debe presentar resultados del estudio de estabilidad de vida de estante en las
- 426 nuevas condiciones de almacenamiento y en el envase autorizado en que circula el
- 427 producto.
- 428 3.1.3.3. Para incluir un nuevo tipo de envase primario o sustituir el anteriormente aprobado:
- 429 El solicitante debe presentar resultados del estudio de estabilidad de vida de estante y
- 430 acelerado con el nuevo tipo de envase primario en las condiciones de almacenamiento
- 431 autorizada en que circula el producto.
- 432 3.1.3.4. Cuando se realizan modificaciones en la composición (excipientes), el tamaño del lote de
- 433 producción, proceso de fabricación (equipos y proceso) y el sitio de fabricación, que
- 434 pueden tener impacto en la estabilidad del producto:
- 435 El solicitante debe presentar resultados de los estudios de estabilidad de vida de estante y
- 436 acelerado, si procede, en las condiciones de almacenamiento y envase autorizado en que
- 437 circula el producto, que fundamenten el periodo de validez obtenido con la aplicación de
- 438 las modificaciones y permitan asegurar la continuidad sus especificaciones de calidad.
- 439 Con la aprobación de la modificación del Registro Sanitario se puede otorgar un periodo
- 440 de validez definitivo o provisional, según proceda.
- 441 3.2 Los estudios de estabilidad de los productos farmacéuticos que se presenten como parte de las
- 442 solicitudes de trámites de Inscripción, Renovación o Modificación del Registro Sanitario
- 443 deben cumplir con los requisitos descritos en esta regulación.
- 444 Se aceptarán estudios de estabilidad que no cumplan con algunos de dichos requisitos, solo sí
- 445 las modificaciones a lo establecido en esta regulación, han sido acordadas previamente, caso
- 446 a caso con el CECMED.
- 447 3.3 Para los estudios de fotoestabilidad en productos nuevos se debe cumplimentar lo establecido
- 448 en la *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability Testing: Photostability Testing of New*
- 449 *Drug Substances and Products Q1B. International Conference on Harmonization (ICH).*
- 450 3.4 Se aceptan estudios de estabilidad reducidos con diseños estadísticos de corchete (*bracketing*)
- 451 y de matrices (*matrixing*) respectivamente, que previamente se hayan consultado con el
- 452 CECMED y que cumplan con lo establecido en *ICH Harmonised Tripartite Guideline.*
- 453 *Stability Testing: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug*
- 454 *Substances and Products Q1D. International Conference on Harmonization (ICH).*
- 455 3.5 Esta regulación se ajusta a lo establecido en las guías, *ICH Harmonised Tripartite Guideline.*
- 456 *Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2). International Conference*
- 457 *on Harmonization (ICH). Stability testing of existing active substances and related finished*

458 *products. CPMP/QWP/556/96). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*
459 *(EMA) y las guías recientes de la Organización Mundial de la Salud (WHO, siglas en Ingles).*
460 *Thirty-four Report. WHO Technical Report Series No. 1010 de 2019 Annex 10 Stability testing*
461 *of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products, por lo que se*
462 *aceptan estudios de estabilidad realizados de acuerdo a los requisitos establecidos en dichas*
463 *guías.*

464 3.6 Los estudios de estabilidad deben desarrollarse teniendo en cuenta las condiciones
465 correspondientes a la Zona IV B dentro de la cual se encuentra Cuba, de acuerdo a las zonas
466 climáticas en que se divide el mundo.

467 3.7 El diseño del estudio de estabilidad se debe realizar con el fin de obtener información sobre el
468 comportamiento de las características físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas
469 de un medicamento durante el periodo de validez propuesto y en las condiciones de
470 almacenamiento y en el envase en que se propone circular, o con el que circula en el mercado.

471 3.8 Cuando se trate de medicamentos formulados para ser reconstituidos antes de utilizarse, por
472 ejemplo, polvo para suspensión oral, polvo estéril para inyección, y otros, deben presentar
473 datos del estudio de estabilidad, utilizando tres lotes como mínimo, que avalen el periodo de
474 validez o periodo de utilización propuesto en las condiciones de almacenamiento propuestas,
475 después de ser reconstituido. Si se utiliza más de un disolvente se deben presentar los datos de
476 los estudios de estabilidad realizados para cada uno de ellos.

477 3.9 Si el medicamento se utiliza inmediatamente después de reconstituido no es necesario
478 presentar resultados del estudio de estabilidad.

479 3.10 En los casos de aquellos medicamentos que se formulan para ser utilizados adicionados a
480 otros, la mezcla debe ser estudiada en cuanto a la estabilidad y compatibilidad de los IFAs,
481 en un periodo de tiempo que varía desde las 0 hasta las 24 horas.
482 Debe incluir los índices de aspecto organoléptico, pH y valoración de los IFAs, a menos que
483 pueda demostrarse bibliográficamente que son estables y no hay incompatibilidad.

484 3.11 Si un medicamento es envasado en dos a más sistemas envase-cierre, se presentarán los
485 estudios de estabilidad para cada uno de ellos.

486 **4. Protocolo de los estudios de estabilidad**

487 Para la realización de estudios de estabilidad se debe elaborar el protocolo correspondiente. Este
488 es el plan detallado que se emplea para generar los datos de estabilidad que respaldan el periodo
489 de validez y las condiciones de almacenamiento propuesto.

490 Debe incluir la siguiente información:

491 a) Número de protocolo, versión, fecha de emisión, fecha de ejecución.

492 b) Nombre de la institución.

493 c) Firma de los responsables del estudio.

494 d) Objetivos.

495 e) Alcance.

496 f) Referencias bibliográficas.

- 497 g) Sitio de realización del estudio.
498 h) Responsables.
499 i) Nombre del medicamento (codificación).
500 j) Forma farmacéutica y fortalezas, concentración (%) o dosis.
501 k) Composición.
502 l) Cantidad, tipo y tamaño de lotes seleccionados, identificación, fecha de fabricación y lote
503 de los principios IFAs con los que fueron fabricados.
504 m) Descripción del sistema envase-cierre utilizado (calidad, tipo, tamaño).
505 n) Diseño del estudio.
506 o) Condiciones de almacenamiento (temperatura, luz y humedad relativa) e intervalos de
507 muestreo.
508 p) Tipo de estudio (vida de estante, acelerado o estrés si procede) y condiciones utilizadas.
509 q) Orientación, (posición normal e invertida, si procede).
510 r) Especificaciones de estabilidad: índices de calidad a estudiar, justificación de su elección y
511 límites de aceptación.
512 s) Procedimientos analíticos: (método indicador de estabilidad utilizado). Su referencia en
513 relación al expediente, en caso de tratarse del mismo método empleado para el producto
514 recién fabricado. Descripción completa del método.
515 t) Validación de procedimientos analíticos: Se presentará la validación de los procedimientos
516 analíticos empleados para la estabilidad, demostrándose su adecuabilidad al propósito de
517 estabilidad. Consultar Normativas de Validación de Métodos Analíticos.
518 u) Plan de muestreo: indicando número total de muestras a emplear para cada ensayo y puntos
519 de muestreo.
520 v) Análisis estadístico y evaluación, criterios de aceptación y de no conformidad.
521 w) Conclusiones.
522 x) Compromisos de estabilidad.

523 Este protocolo se presentará junto con el informe de estudios de estabilidad.

524 **5. Características de los estudios de estabilidad**

525 Los estudios de estabilidad de los productos farmacéuticos deben cumplir con las
526 características descritas a continuación:

527 5.1. Diseño del estudio de estabilidad

528 5.1.1. General.

529 El diseño de los estudios formales de estabilidad para el producto terminado debe basarse en el
530 conocimiento del comportamiento y propiedades del IFA y la forma farmacéutica.

531 5.1.2. Estudios de fotoestabilidad.

532 Los estudios de fotoestabilidad deben realizarse en al menos un lote primario del PFT, si procede.
533 Las condiciones estándar para las pruebas de fotoestabilidad se describen en *ICH Harmonised*
534 *Tripartite Guideline. Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and*
535 *Products Q1B. International Conference on Harmonization (ICH).*

536 5.1.3. Selección de los lotes.

537 Características de los lotes primarios:

538 a) Deben tener la misma formulación y sistema envase-cierre que se propone para circular o con
539 el que circula en el mercado.

540 b) Deben ser representativos del proceso productivo aplicado en los lotes industriales y deben
541 cumplir las mismas especificaciones de calidad, de dichos lotes industriales.

542 c) Siempre que sea posible deben estar fabricados con diferentes lotes de IFA.

543 d) Para la comprobación o ampliación del periodo de validez provisional, deben ser lotes
544 industriales, de ser posible los primeros, en las condiciones de almacenamiento y envase
545 primario con que circula en el mercado.

546 e) Cuando se utiliza un lote primario de tamaño menor que la escala piloto, se requieren datos o
547 una discusión para confirmar que el lote más pequeño es representativo del tamaño de
548 producción previsto, incluida su formulación y método de fabricación.

549 De acuerdo al objetivo del estudio y al trámite que se realiza, el número y tipo de lotes que se deben
550 muestrear se describen en la Tabla 3.

551 **Tabla 3. Número y tipos de lotes solicitados en los estudios de estabilidad**

| Trámite | Medicamento | | | | | |
|---|---------------|---|---------------|---|---------------|---|
| | Nuevo | | Conocido | | | |
| | | | Estable | | Inestable | |
| No. de Lote | Tipos de Lote | No. de Lote | Tipos de Lote | No. de Lote | Tipos de Lote | |
| Solicitud de Inscripción en el Registro Sanitario | 3 | 2 Pilotos o industriales 1 de escala menor | 3 * | 2 Pilotos o industriales 1 de escala menor | 3 | 2 Pilotos o industriales 1 de escala menor |
| Solicitud de Renovación o Modificación de Registro Sanitario para la Aprobación del periodo de validez definitivo | 3 | Industrial | 3 * | Industrial | 3 | Industrial |

| Trámite | Medicamento | | | | | |
|---|-------------|---|---------------|---|---------------|---|
| | Nuevo | | Conocido | | | |
| | No. de Lote | Tipos de Lote | Estable | | Inestable | |
| No. de Lote | | | Tipos de Lote | No. de Lote | Tipos de Lote | |
| Solicitud de Modificación de Registro Sanitario por cambios mayores en la formulación o de envase | 3 | 2 Pilotos o industriales 1 de escala menor | 3* | 2 Pilotos o industriales 1 de escala menor | 3 | 2 Pilotos o industriales 1 de escala menor |

552 * Para productos estables pueden aceptarse estudios de estabilidad con dos lotes, si el solicitante
553 presenta información bibliográfica o con resultados de estudios experimentales, donde se
554 demuestre que el IFA es estable.

555 a) Un IFA se considera estable:

556 Si se mantiene dentro de sus especificaciones iniciales luego de dos años de estabilidad
557 almacenado en condiciones de 30 °C / 75 % HR y durante 6 meses a 40 °C / 75 % HR.

558 b) Un IFA se considera inestable:

559 Si no cumple con las condiciones antes mencionadas para IFA estable, no se dispone de
560 información o se encuentra en el Anexo I Listado de sustancias inestables.

561 5.1.4. Sistema de envase-cierre.

562 Los estudios de estabilidad se realizarán en el PFT en el sistema envase-cierre primario propuesto
563 para su comercialización en el Registro Sanitario. Si el envase secundario brinda protección al
564 medicamento, esto será claramente identificado en la información del medicamento, incluyendo
565 las leyendas adecuadas al efecto, la etiqueta del envase debe indicar que se requiere del envase
566 secundario hasta que el producto haya sido usado o administrado.

567 Si el producto es almacenado en envases semipermeables, donde exista la posibilidad de migración
568 de materiales desde el envase secundario al producto, el envase secundario formará parte del
569 sistema de envase del estudio de estabilidad.

570 Cualquier estudio disponible llevado a cabo fuera del envase primario o en un material de envase
571 diferente, puede ser considerado como un estudio de estrés o información de apoyo,
572 respectivamente.

573 5.1.5. Especificaciones de estabilidad.

574 Se deben incluir todos aquellos índices físicos, químicos, microbiológicos y biofarmacéuticos
575 susceptibles de cambiar durante el tiempo de almacenamiento, que puedan tener influencia en la
576 calidad, seguridad y eficacia del medicamento, independientemente de que formen parte o no de
577 las especificaciones de calidad para la liberación de los lotes de producción.

578 El estudio debe brindar información sobre las características físicas, químicas, biológicas y
579 microbiológicas analizadas e incluir métodos de análisis y resultados que demuestren el contenido
580 de antioxidantes y de los preservos antimicrobianos, así como de la efectividad de estos últimos,
581 durante el periodo de validez. Para cada forma farmacéutica se determinarán, como mínimo, los

582 índices establecidos en el Anexo II Ensayos que como mínimo deben evaluarse en las formas
583 farmacéuticas.

584 Los límites de aceptación para cada uno de los índices estudiados estarán relacionados con los
585 establecidos en las especificaciones de calidad para la liberación de los lotes de producción.

586 Para el periodo de vida útil se permiten especificaciones que difieran de las establecidas para la
587 liberación de lotes, basado en la evaluación y los cambios observados en el estudio de estabilidad.
588 Estas diferencias deben justificarse.

589 Cuando se trata del contenido de IFA se acepta una pérdida de hasta un 10 % del valor nominal
590 declarado, que puede ser superior en determinados casos, como sucede con las vitaminas.

591 Cuando se trata del contenido de preservante antimicrobiano, se aceptará el rango de aceptación de
592 90 a 110 %, sin información adicional. Cualquier diferencia en dicho rango de aceptación, entre el
593 de liberación y el de vida útil para este ensayo, deberá establecerse sobre la base de la existencia
594 de una correlación validada entre el contenido y la efectividad de preservante, demostrada durante la
595 etapa de desarrollo del producto en su formulación final de comercialización.

596 Un único lote de estabilidad primario del producto deberá ser evaluado en cuanto a la efectividad
597 de preservante, adicional al ensayo de contenido de preservante, con independencia de la existencia o no
598 de diferencias en cuanto al límite de aceptación de este ensayo en las especificaciones de liberación
599 y de vida útil.

600 Los procedimientos analíticos serán indicadores de estabilidad, en caso de ser diferentes a los
601 utilizados en la liberación de lotes, se describirán íntegramente.

602 5.1.6. Frecuencia de análisis.

603 La frecuencia de análisis debe ser tal que permita establecer las características o perfil de
604 estabilidad del medicamento.

605 Como norma dicha frecuencia debe ser la descrita a continuación. Cualquier modificación, debe
606 ser acordada caso a caso con el CECMED.

607 a) En los estudios presentados para la solicitud de Inscripción en el Registro Sanitario

608 Para medicamentos nuevos:

609 – * Acelerado: 0, 3 y 6 meses.

610 – Vida de Estante: 0, 3, 6, 9, 12. Cada 6 meses a partir de los 12 meses y anualmente a partir
611 de los 24 meses.

612 * Cuando exista una expectativa, basada en la experiencia de desarrollo, de que es probable
613 que los resultados de las pruebas aceleradas se acerquen a los criterios de cambio
614 significativo, se deben realizar más pruebas agregando muestras en el punto de tiempo
615 final o incluyendo un cuarto momento en el diseño del estudio.

616 Para medicamentos conocidos:

617 – Estudio acelerado: 0, 3 y 6 meses.

618 – Vida de estante: 0, 3, 6, 12 meses y anualmente a partir de entonces.

619 b) En los estudios presentados para la solicitud de aprobación del periodo de validez definitivo en
620 el trámite de Renovación o de su ampliación en el trámite de modificación.

- 621 Para medicamentos nuevos:
- 622 – Estudio de vida de estante: 0, 3, 6, 9, 12 meses y anualmente a partir del primer año.
- 623 Para medicamentos conocidos:
- 624 – Estudio de vida de estante: Estables: 0, 6, 12 meses y anualmente a partir del primer año.
- 625 Inestable: 0, 3, 6, 12, 18, 24 meses y entonces anualmente.

626 En el Anexo I se muestra una relación de IFAs inestables.

627 c) En los estudios presentados para la solicitud de modificación por cambios mayores en la
628 formulación o de envase:

- 629 – Estudio acelerado: 0, 3 y 6 meses
- 630 – Vida de estante: 0, 3, 6, 9, 12 meses y a partir de entonces anualmente.

631 La fecha inicial de almacenamiento debe ser considerada como tiempo cero t_0 y a partir de esa
632 fecha el reloj comenzaría a contar, debiéndose tomar muestras en correspondencia con los
633 tiempos indicados en el Protocolo de estabilidad. Los ensayos deben culminarse tan pronto
634 como sea posible. Cualquier desvío con respecto al protocolo deberá registrarse y justificarse.

635 Si está justificado, se pueden aplicar estudios de estabilidad reducidos con diseños estadísticos
636 de corchete (*bracketing*) y de matrices (*matrixing*), donde la frecuencia de prueba se reduce o
637 ciertas combinaciones de factores no se prueban en absoluto. Consulte lo descrito en ICH Q1D.

638 5.1.7. Condiciones de almacenamiento del estudio.

639 5.1.7.1. Para temperaturas correspondientes a la zona climática IVB.

640 **Tabla 4. Condiciones de almacenamiento zona climática IVB**

| TIPO DE ESTUDIO | CONDICIÓN | | TIEMPO MÍNIMO | |
|-----------------|---------------|------------------|---------------|----------|
| | Temperatura | Humedad Relativa | Medicamento | |
| | | | Nuevo | Conocido |
| Vida de Estante | 30 ± 2 °C | 75 ± 5 % | 12 meses | 6 meses |
| Acelerado | 40 ± 2 °C | 75 ± 5 % | 6 meses | 6 meses |

641

642 Otras condiciones de almacenamiento pueden aceptarse, para medicamentos sensibles al calor, en
643 las situaciones que a continuación se mencionan en los puntos 5.1.7.5, 5.1.7.6 y 5.1.7.7. Así como,
644 para medicamentos en envase impermeables y semipermeables con sus características con respecto
645 a la humedad, puntos 5.1.7.2 y 5.1.7.3 y relacionadas con la transportación en 5.1.7.4.

646 Si ocurren cambios significativos en condiciones aceleradas, después de los primeros tres meses,
647 no podrá realizarse extrapolación alguna sobre las condiciones de almacenamiento a largo plazo,
648 en caso de que la misma fuera solicitada.

649 Si ocurren cambios significativos en los primeros tres meses, no será necesario continuar los
650 estudios de estabilidad por más tiempo y deberá evaluarse el efecto sobre la calidad del producto,
651 que tendrían exposiciones o incursiones del mismo a temperaturas superiores a la de refrigeración
652 durante su transportación o almacenamiento, e indicar advertencias apropiadas en el rotulado.

653 Cuando en el transcurso de los estudios acelerados ocurran cambios significativos, deben realizarse

654 ensayos adicionales en condiciones intermedias. Nótese que para las condiciones de zona climática
655 IVA y IVB no existen condiciones intermedias. Estas solo son posibles para medicamentos que se
656 pretendan almacenar a 25 °C, para los cuales la condición intermedia es a 30 °C o menos de
657 temperatura y que únicamente será aceptable cuando se demuestre con la presentación de estudios
658 de estabilidad demostrativos que el medicamento no soporta las condiciones de la zona IVB.

659 **Se considera que ha ocurrido un cambio significativo si:**

- 660 a) Al menos en uno de los lotes en estudio el valor del contenido del IFA presenta una disminución
661 del 5 % con relación al valor inicial.
- 662 b) Algunos de los productos de degradación exceden los límites establecidos.
- 663 c) El pH excede el límite establecido.
- 664 d) La disolución excede los límites establecidos para 12 tabletas o cápsulas (nivel S2).
- 665 e) Se incumplen las especificaciones de la descripción del PFT y las propiedades físicas como,
666 por ejemplo, el color, separación de fases, resuspendibilidad, dosis liberada por actuación,
667 sedimentación y dureza.

668 En algunas formas farmacéuticas, los cambios en determinados atributos físicos, en condiciones
669 aceleradas de almacenamiento, son de esperar y por tanto no son considerados como significativos,
670 si no existe otro cambio que lo acompañe, dentro de los cuales están:

- 671 a) Ablandamiento de supositorios diseñados para fundir a 37 °C, si el punto de fusión se encuentra
672 claramente demostrado a esta temperatura.
- 673 b) Licuefacción de cremas.
- 674 c) Pérdida de adhesión en parches transdérmicos.

675 5.1.7.2. Productos en envase impermeable.

676 La clasificación de un material de envase como permeable o impermeable a la humedad o a la
677 potencial pérdida de solvente, estará basada en el sellado, grosor del material y coeficiente de
678 permeabilidad.

679 La sensibilidad a la humedad o el potencial para la pérdida de solvente no es un riesgo en
680 medicamentos envasados en envases impermeables por constituir una barrera a vapores o
681 solventes. Por lo que los estudios de estabilidad de productos en envase impermeable podrán
682 realizarse bajo cualquier condición controlada de humedad relativa o en las condiciones de
683 humedad ambiental prevalecientes.

684 Aunque en determinadas regulaciones se reconocen como envases impermeables al blíster de AL-
685 AL, en este, las condiciones de humedad del estudio de estabilidad deben ser adecuadamente
686 controladas debido a que sus características de impermeabilidad no siempre están del todo
687 garantizadas debido al sellado.

688 5.1.7.3. Productos en envase semipermeable.

689 En estos envases el producto es susceptible tanto a la pérdida de vapor de agua o solvente, con la
690 consiguiente pérdida del soluto en condiciones de baja humedad y a la ganancia de vapor de agua
691 cuando las condiciones son de alta humedad. Por lo que deberá tenerse especial cuidado con el
692 control de las condiciones de humedad del estudio.

693 El almacenamiento bajo condiciones de ensayo de alta humedad relativa (75 % ± 5 % HR) debe
694 presentarse para las formas de dosis en envases permeables. Para detalles sobre las clasificaciones
695 respecto a impermeabilidad y características de transmisión de vapor de agua de envases, las
696 farmacopeas oficiales refieren pruebas de desempeño adecuadas al efecto.

697 5.1.7.4. Condiciones de almacenamiento para cubrir transportación.

698 Para cubrir temperaturas extremas durante la transportación terrestre o marítima, para la zona
699 climática IVB, se recomienda realizar estudios a temperaturas de almacenamiento superiores, por
700 ejemplo, 45 - 50 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

701 5.1.7.5. Para temperaturas correspondientes a refrigeración.

702 Medicamentos sensibles a la temperatura pueden ser almacenados alternativamente a menor
703 temperatura, la cual puede ser utilizada como condición de almacenamiento en el estudio de vida
704 de estante.

705 Las condiciones de almacenamiento y la duración del estudio requeridos para medicamentos
706 sensibles a la temperatura son las descritas en la Tabla 5.

707 **Tabla 5. Condiciones de almacenamiento en refrigeración**

| TIPO DE ESTUDIO | CONDICIÓN | | Periodo de tiempo mínimo cubierto por los datos en el momento de la presentación TIEMPO MÍNIMO | |
|------------------------|-------------|------------------|---|----------|
| | Temperatura | Humedad relativa | Medicamento | |
| | | | Nuevo | Conocido |
| Vida de estante | 5° ± 3 °C | - | 12 meses | 6 meses |
| Acelerado ^a | 30 ° ± 2 °C | 75 ° ± 5 % HR | 6 meses | 6 meses |

708 ^a Si los estudios de estabilidad acelerada se realizaron a 25 °C ± 2 °C / 60 % HR ± 5 % HR o 30 °C ± 2 °C / 65 % HR ± 5 % HR,
709 considerando que Cuba se encuentra en la zona climática IVB, deben realizarse estudios acelerados a 30 °C ± 2 °C / 75 % HR ±
710 5% HR, para evaluar el efecto que podría tener sobre la calidad del producto, excursiones a corto plazo a temperaturas superiores
711 a la declarada en el envase durante la transportación o el almacenamiento.

712 Los resultados de este estudio acelerado, siempre que no ocurran cambios significativos, se pueden
713 utilizar para extrapolar el periodo de validez por encima del tiempo real estudiado.

714 Si ocurren cambios significativos en condiciones aceleradas, después de los primeros tres meses,
715 no podrá realizarse extrapolación alguna y el periodo de validez propuesto debe basarse en los
716 resultados obtenidos en las condiciones de almacenamiento del estudio de vida de estante.

717 Si ocurren cambios significativos dentro de los primeros tres meses:

718 a) No será necesario continuar los estudios de estabilidad por más tiempo.

719 b) Deberá evaluarse y justificarse el efecto sobre la calidad del producto, que tendrían
720 exposiciones o incursiones del mismo a temperaturas superiores a la de refrigeración durante
721 su transportación o almacenamiento, e indicar advertencias apropiadas en el rotulado.

722 Esta justificación puede respaldarse, si corresponde, con más pruebas en un solo lote por un
723 periodo inferior a tres meses, pero con una frecuencia de análisis mayor de lo habitual.

724 5.1.7.6. Productos almacenados a temperatura de congelación.

725

Tabla 6. Productos a temperatura de congelación

| TIPO DE ESTUDIO | CONDICIÓN | | TIEMPO MÍNIMO | |
|-----------------|-------------|------------------|---------------|----------|
| | Temperatura | Humedad relativa | Medicamento | |
| | | | Nuevo | Conocido |
| Vida de estante | -20 ± 5 °C | - | 6 meses | 12 meses |

726 El periodo de validez de los medicamentos a ser almacenados en congelación, se basará en estudios
727 de vida de estante realizados en las condiciones expresadas en la Tabla 6.

728 En ausencia de estudios en condiciones de almacenamiento acelerado, en productos destinados a
729 ser almacenados en congelación, se deben realizar en un lote, estudios a temperaturas elevadas, por
730 ejemplo, 5 °C ± 3 °C o 30 °C ± 2 °C, para evaluar el efecto que podría traer el producto, excursiones
731 a corto plazo fuera las condiciones de almacenamiento definidas como congelación.

732 5.1.7.7. Productos almacenados por debajo de -20 °C.

733 Serán tratados caso a caso.

734 5.1.8. Compromisos de estabilidad.

735 Se realizarán al menos uno de los siguientes compromisos, según corresponda:

736 a) Cuando el plazo de validez otorgado es superior, debido a extrapolación, a los estudios de
737 estabilidad de vida de estante presentados para los lotes primarios, se deberá incluir un
738 compromiso con la realización de estudios de estabilidad a largo plazo a lo largo del periodo
739 de vencimiento, según el protocolo aprobado, en los primeros tres lotes de producción y de
740 presentar los datos resultantes al CECMED.

741 b) Cuando los lotes de estabilidad corresponden a escalas inferiores con respecto al tamaño de
742 lotes de producción propuestos en la solicitud, se deberá incluir un compromiso con la
743 realización de estudios de estabilidad a largo plazo a lo largo del periodo de vencimiento, según
744 el protocolo aprobado, en los primeros tres lotes de producción y presentar los datos resultantes
745 al CECMED.

746 c) Compromiso de realizar estudios de estabilidad continuo, esto es aplicable a todos los
747 productos, se debe incluir un compromiso con la realización de estudios de estabilidad continua
748 del primer lote de producción del producto y lotes anuales subsiguientes, en estudios de
749 estabilidad a largo plazo usando el protocolo aprobado en la solicitud y presentar los datos
750 resultantes al CECMED, en correspondencia con las normativas aplicables. Cuando el producto
751 se presenta en más de una fortaleza, concentración (%) o dosis, tamaño o sistema envase-cierre,
752 se deberá colocar un lote de cada combinación en estudios de estabilidad a largo plazo.

753 d) Para cada producto, se requiere un programa continuo de estabilidad para monitorear el
754 producto durante su vida útil y para determinar que el producto permanece y se puede esperar
755 que permanezca dentro de las especificaciones bajo las condiciones de almacenamiento en la
756 etiqueta. Ver 2.2.13. Este es el compromiso de estabilidad permanente. El protocolo de
757 estabilidad utilizado para los estudios de los lotes de compromiso debe ser el mismo que el de
758 los lotes primarios, a menos que se justifique científicamente lo contrario.

759 e) El protocolo de estabilidad de lotes de estudio de cualquier naturaleza, deberá corresponderse
760 con el protocolo de estabilidad primario, a menos que existan razones científicas que lo

761 justificuen. Todo cambio en un protocolo de estabilidad aprobado, deberá tener aprobación del
762 CECMED antes de iniciar el estudio de estabilidad.

763 f) El protocolo de estabilidad utilizado para los estudios de los lotes de compromiso debe ser el
764 mismo que el de los lotes primarios, a menos que se justifique científicamente lo contrario.

765 5.1.9. Evaluación.

766 Los estudios de estabilidad primarios se describirán en primera instancia en un protocolo de
767 estabilidad, que contendrá todo el plan del estudio y luego se realizará un informe de los mismos.
768 La información que como mínimo deben contener se resume en los puntos 4 y 5.1.10 de la presente
769 guía, respectivamente.

770 Se deberá adoptar un enfoque sistemático para la presentación y evaluación de la información de
771 estabilidad, el cual debe incluir resultados de ensayos físicos, químicos, biológicos y
772 microbiológicos y aquellos atributos particulares según la forma farmacéutica de que se trate, por
773 ejemplo, disolución para sólidos orales.

774 Si existen datos adicionales obtenidos a partir de estudios de apoyo, que permitan aumentar el
775 conocimiento respecto a la estabilidad del producto, pudieran incorporarse.

776 El propósito de los estudios de estabilidad es establecer un plazo de validez y condiciones de
777 almacenamiento definidas para todos los futuros lotes producidos y envasados en circunstancias
778 similares, a partir del estudio de un número mínimo de lotes de PFT de acuerdo con lo especificado
779 en el punto 5.1.3. El grado de variabilidad de cada uno de los lotes individuales, afecta la confianza
780 que lotes de producción posteriores mantendrán dentro de sus especificaciones durante el plazo de
781 validez.

782 Cuando los datos muestran poca degradación y mínima variabilidad, no es necesaria la realización
783 de análisis estadísticos.

784 Las velocidades o cinéticas de degradación o pérdida de concentración de la mayoría de los IFAs
785 pueden representarse o exponerse de manera exacta mediante ecuaciones de velocidad de reacción
786 de orden cero (constante) o de primer orden (monoexponencial). Los cálculos de orden cero por lo
787 general son aplicables a sólidos, semisólidos, suspensiones, en los que la mayoría del contenido
788 del fármaco se presenta como partículas sólidas, y a la autooxidación en soluciones.

789 Los cálculos de primer orden por lo general son aplicables para la hidrólisis de fármacos en
790 soluciones.

791 Un enfoque para el análisis de los datos de un atributo cuantitativo susceptible de cambiar en el
792 tiempo, es determinar el tiempo para el cual la curva principal intercepta el criterio de aceptación
793 con un 95 % de confianza, límite una sola cola. Si el análisis muestra poca variabilidad lote a lote,
794 se podrían combinar todos los datos para realizar un único estimado Para esto se aplicarán los test
795 estadísticos adecuados, valor de P para un nivel de significación de rechazo de 0,25, para la
796 pendiente de la línea de regresión y el intercepto a tiempo cero para los lotes individuales. Si
797 resultara inapropiado combinar varios lotes, el periodo de vida útil se estimará a partir del lote que
798 muestre menor estabilidad.

799 Se determinará la recta o curva que mejor ajuste al patrón de degradación observado. Esta relación
800 puede ser una función lineal, cuadrática o cúbica en una escala aritmética o logarítmica. El modelo
801 seleccionado debe tener un basamento desde el punto de vista físico y químico. Los métodos

802 estadísticos se deberán emplear para poder determinar la bondad de ajuste de las líneas o curvas de
803 degradación de los lotes individuales y combinados.

804 Cualquier evaluación considerará no solo los resultados de la valoración y los productos de
805 degradación, sino también los otros índices incluidos en las especificaciones de estabilidad.

806 El periodo de validez se puede extrapolar por encima del tiempo real estudiado, únicamente cuando
807 sea solicitado y si los estudios acelerados lo respaldan.

808 Si los estudios de estabilidad acelerados no mostraron cambios significativos, se podrá extrapolar
809 el periodo de validez hasta el doble, pero no más de 12 meses, con respecto al tiempo estudiado en
810 vida de estante.

811 Las extrapolaciones se hacen bajo una condición de riesgo y debe presentarse el compromiso de
812 notificar de inmediato al CECMED resultados fuera de especificaciones o tendencias a pérdida de
813 potencia o aumento degradante bajo condiciones aceleradas o de vida de estante, sugerentes de que
814 al final de su plazo de validez el producto se encontrará fuera de especificaciones y de las medidas
815 para resolver esta situación.

816 La evaluación de los estudios de estabilidad, incluyendo o no análisis estadísticos, se realizará
817 acorde a lo establecido en la *ICH Harmonised Tripartite Guideline Evaluation for Stability Data*
818 *Q1E. International Conference on Harmonization (ICH)*, que brinda una información detallada de
819 cómo hacerlo.

820 5.1.10. Informe del estudio de estabilidad.

821 Los informes de los estudios de estabilidad que se presenten para los distintos tipos de trámites
822 de Registro Sanitario deben incluir los siguientes datos:

823 a) Nombre de la institución.

824 b) Firma de los responsables del estudio.

825 c) Nombre del medicamento.

826 d) Forma farmacéutica y fortaleza, concentración (%) o dosis.

827 e) Composición.

828 f) Cantidad, tipo y tamaño de lotes seleccionados, identificación, fecha de fabricación y lote
829 de los IFAs con los que fueron fabricados.

830 g) Descripción del sistema envase-cierre utilizado (calidad, tipo, tamaño).

831 h) Condiciones de almacenamiento (temperatura, luz y humedad relativa).

832 – Tipo de estudio, vida de estante, acelerado o estrés si procede y condiciones.

833 – Orientación del envase, posición normal e invertida, si procede.

834 – Especificaciones de estabilidad: índices de calidad estudiados, véase Anexo II,
835 justificación de su elección y límites de aceptación, en forma de tabla.

836 – Procedimiento analítico utilizado. Su referencia, en caso de tratarse del mismo método
837 empleado para el producto recién fabricado. Descripción completa del método.

838 – Validación del método analítico, en caso de ser diferente, verificando que se adecúa al
839 propósito de estabilidad. Véase la normativa Validación de Métodos Analíticos del

840 CECMED, vigente y la guía *ICH Harmonised Tripartite Guideline Validation of*
841 *analytical procedures: text and methodology Q2R1. International Conference on*
842 *Harmonization (ICH).*

843 i) Resultados: Deben presentarse en forma de tabla. Para cada lote se deben presentar los
844 resultados iniciales correspondientes al producto acabado de fabricar y a los diferentes
845 intervalos de estudio conjuntamente con la fecha en la que cada uno de ellos fue realizado.
846 Se proporcionará información lo más actualizada posible.

847 j) Discusión: Deben declararse las tendencias observadas, cambios significativos y resultados
848 fuera de especificaciones. Además, se considerarán los siguientes elementos a la hora de
849 resumir las observaciones de resultados de los estudios de estabilidad, en correspondencia
850 con los ensayos evaluados.

851 – Para ensayos cualitativos declarar como mínimo si se cumplen las especificaciones.

852 – Para ensayos cuantitativos, por lo general se deberá indicar el rango de valores
853 obtenidos, o el mayor, humedad, impurezas, etc., o el menor, valoración, según
854 corresponda y se declarará si existe o no alguna tendencia, cumplimiento de las
855 especificaciones y resultados fuera de especificaciones.

856 – En impurezas se declararán tendencias y se especificará cuáles son productos de
857 degradación.

858 – Para el ensayo de disolución, el límite se expresará en función del valor Q, en
859 correspondencia con las farmacopeas oficiales en Cuba y para cada punto de muestreo
860 se reportarán los valores individuales, para verificar que cumplen con las
861 especificaciones y el promedio para verificar si existe alguna tendencia.

862 – Deben incluir, datos estadísticos, pronósticos y gráficos, cuando procedan.

863 k) Desviaciones al protocolo.

864 l) Conclusiones: Deben incluir entre otras la propuesta del periodo de validez y de las
865 condiciones de almacenamiento para el PFT y para el producto reconstituido cuando
866 proceda.

867 5.1.11. Rotulado de las condiciones de almacenamiento.

868 En algunas preparaciones farmacéuticas para garantizar su estabilidad dentro del periodo de
869 validez aprobado, es necesario rotular en los materiales de envase las condiciones de
870 almacenamiento en que deben estar mantenidas. La información a rotular respecto a las
871 condiciones de almacenamiento se describe a continuación:

872 5.1.11.1. Condiciones de almacenamiento definidas. Son las condiciones específicas a las que
873 deben almacenarse determinados productos y que deben especificarse en su rotulado. Se
874 refieren normalmente a la temperatura, humedad y protección de la luz. Su descripción e
875 interpretación recomendadas son las descritas en la Tabla 7.

876 **Tabla 7. Condiciones de almacenamiento rotuladas e interpretación**

| Condiciones de almacenamiento rotulada | Información adicional (cuando sea necesario) | Interpretación recomendada |
|--|--|-------------------------------------|
| Ninguna ^a | No refrigerar o congelar ^b | Puede almacenarse sin restricciones |

| | | |
|--|---|--|
| | | a la temperatura y humedad ambiental de nuestro país |
| Almacenar por debajo de 30 °C | No refrigerar o congelar ^b | De 2 a 30 °C |
| Almacenar por debajo de 25 °C | No refrigerar o congelar ^b | De 2 a 25 °C |
| Almacenar de 2 a 8 °C (Refrigeración) | No congelar | De 2 a 8 °C (Refrigeración) |
| Almacenar y transportar de 2 a 8 °C (Refrigeración) ^c | | |
| Almacenar en congelación | - | Congelación |
| Almacenar y transportar congelado ^c | | |
| Otras informaciones de almacenamiento | | |
| Protéjase de la luz | Mantenga el envase dentro del estuche ^d Almacénese en el envase original ^d | Debe brindarse al paciente el producto en un envase resistente para esto |
| Protéjase de la humedad | Mantenga el envase herméticamente cerrado ^d Almacénese en el envase original ^d | No más de 60 % de HR. Debe brindarse al paciente el producto en un envase resistente para esto |

- 877 ^a El término “Temperatura ambiente”, que es el que correspondería, no es aceptable.
878 En el prospecto se declarará lo siguiente: Este medicamento no requiere de condiciones especiales de almacenamiento.
879 ^b Se declarará según sea el caso: No refrigerar.
880 No congelar.
881 No refrigerar ni congelar.
882 ^c Esta información se declarará solo en los casos críticos.
883 ^d Debe declararse en el prospecto.

884 Todas las recomendaciones aplicables, proceden también para las condiciones de almacenamiento
885 después de abrir el producto o de su reconstitución.

886 5.1.12. Periodo de validez.

887 El CECMED podrá aprobar, un periodo de validez provisional para productos farmacéuticos, que
888 puede variar entre un mínimo de 12 meses y un máximo de 24 meses de acuerdo a los resultados
889 obtenidos en los estudios de estabilidad acelerados y de vida de estante. Excepcionalmente puede
890 aprobarse hasta 36 meses, si la información presentada lo respalda. Para radiofármacos puede ser
891 de hasta 6 meses o inferior en los casos que proceda.

892 El CECMED podrá aprobar un periodo de validez definitivo para productos farmacéuticos que
893 puede variar entre un mínimo de 12 meses y un máximo de 60 meses de acuerdo a los resultados
894 obtenidos en el estudio de estabilidad de vida de estante. Excepcionalmente para algunos
895 radiofármacos se puede aceptar un periodo de validez mínimo de hasta 6 meses o inferiores en los
896 casos que proceda.

897 El periodo de validez siempre se determina con relación a las condiciones de almacenamiento. Si
898 los lotes del producto presentan diferentes perfiles de estabilidad, la propuesta de periodo de
899 validez debe basarse en los resultados del lote menos estable, a menos que existan razones
900 justificadas para otra cosa.

901 Para establecer el periodo de validez se evalúan todos los resultados de los estudios de estabilidad
902 acelerada y de vida de estante, que cubren las características de calidad físicas, químicas, biológicas
903 y microbiológicas, para garantizar que el mismo mantiene su calidad, seguridad y eficacia durante

904 todo este periodo.

905 5.1.13. Periodo de utilización para preparaciones estériles después de abierto el envase o
906 reconstituido el producto.

907 Para preparaciones estériles el periodo de utilización, una vez abierto el envase o reconstituido el
908 producto, debe ser lo más corto posible, debe estar plenamente justificado y basado en las
909 consideraciones de su estabilidad físico-química, microbiológica y biológica.

910 Se recomienda y acepta por el CECMED que para estas preparaciones se apliquen los criterios
911 descritos en la Tabla 8.

912 **Tabla 8. Periodo de utilización máximo para preparaciones estériles después de abiertas o**
913 **reconstituidas**

| Tipo de preparación | Periodo de utilización |
|---|---|
| Polvos reconstituidos para inyección o infusión sin preservante antimicrobiano. Concentrados para infusión | Uso inmediato*, dosis única |
| Polvos reconstituidos para inyección con preservante antimicrobiano | Deben presentar estudios pero el tiempo máximo de aprobación es de 28 días |
| Inyecciones para la administración intracisternal, por cualquier ruta que de acceso al fluido cerebro-espinal, intra o retroocularmente | Uso inmediato*, dosis única |
| Inyecciones e infusiones sin preservante antimicrobiano | Uso inmediato*, dosis única |
| Inyecciones con preservante antimicrobiano | Deben presentarse estudios, pero el tiempo máximo de aprobación es inferior a 28 días |
| Soluciones para diálisis peritoneal | Uso inmediato*, dosis única |
| Colirios, lociones oculares y preparaciones ópticas estériles sin preservante antimicrobiano | Uso inmediato*, dosis única |
| Colirios, lociones oculares, preparaciones ópticas, ungüentos oftálmicos y otros ungüentos estériles con preservante antimicrobiano | Deben presentarse estudios, pero el tiempo máximo de aprobación es inferior a 28 días |
| Colirios a emplear en el ojo lesionado y para cirugía | Uso inmediato* |

914 * Dentro de las 3 horas después de abierta o reconstituida.

915 5.1.14. Estudio de estabilidad en uso.

916 El objetivo del estudio de estabilidad en uso es proporcionar información para el etiquetado o
917 rotulado sobre la preparación, las condiciones de almacenamiento y el periodo de utilización de
918 productos multidosis después de abrir el envase que lo contiene, reconstituir o diluir una solución.

919 En la medida de lo posible, el estudio debe diseñarse para simular el uso del producto en la práctica,
920 teniendo en cuenta el volumen de llenado del recipiente y cualquier dilución o reconstitución antes
921 del uso.

922 Los estudios de estabilidad en uso se realizarán cumpliendo con lo establecido en
923 *CPMP/QWP/2934/99 Note for Guidance on in-use Stability Testing of Human Medicinal Products.*

924 *Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Agency for the Evaluation of*
925 *Medicinal Products (EMA).*

926 5.1.15. Estudios de estabilidad continuos (*ongoing*).

927 Una vez concedido el Registro Sanitario, la estabilidad del PFT debe ser monitoreada
928 apropiadamente de acuerdo con un programa continuo para permitir la detección de cualquier
929 problema de estabilidad, por ejemplo, cambios en los niveles de degradación del producto o perfil
930 de disolución, asociados con la formulación en el sistema envase-cierre en el que se comercializa.

931 El propósito del programa de los estudios de estabilidad continuo es monitorear el producto durante
932 su vida útil y determinar que si se mantiene o no, dentro de las especificaciones bajo las condiciones
933 de almacenamiento declaradas en el envase.

934 El programa de estabilidad continuo debe ser descrito en un protocolo y los resultados presentados
935 como un informe.

936 El protocolo para un programa de estabilidad continuo debe extenderse hasta el final del periodo
937 de vida útil y debe incluir, pero no limitarse a, los siguientes parámetros:

938 a) Número de lote(s) por fortaleza, concentración (%) o dosis y diferentes tamaños de lote, si
939 aplica. El tamaño de los lotes debe registrarse.

940 b) Índices de calidad físico, químico, microbiológico y biológico y sus límites o criterios de
941 aceptación.

942 c) Referencia a los métodos de análisis.

943 d) Descripción del sistema o sistemas de envase-cierre.

944 e) La frecuencia de análisis, generalmente a los 6 meses y puntos de tiempo anuales, es suficiente
945 para estudios continuos.

946 f) Descripción de las condiciones de almacenamiento.

947 g) Otros parámetros aplicables, específicos del PFT.

948 El protocolo para el programa de estabilidad continuo puede ser diferente al del estudio inicial de
949 estabilidad a largo plazo presentado en la solicitud de inscripción, siempre que esté justificado y
950 documentado (por ejemplo, la frecuencia de las pruebas como se indicó anteriormente).

951 El número de lotes y la frecuencia de las pruebas deben proporcionar suficientes datos para permitir
952 el análisis de tendencias.

953 En el programa de estabilidad debe incluirse al menos un lote por año de producto fabricado en
954 todas las concentraciones y en todos los tipos de envases primarios, salvo que existan causas
955 justificadas como es la ausencia de fabricación del producto.

956 Se pueden aplicar diseños de corchetes y matrices, si está científicamente justificado en el
957 protocolo (consulte ICH Q1D).

958 En ciertas circunstancias, se deben incluir lotes adicionales en el programa de estabilidad continuo,
959 por ejemplo, después de cualquier cambio o desviación significativa en el proceso o en el sistema
960 envase-cierre.

961 Cualquier operación de reelaboración, reprocesamiento o recuperación también debe ser
962 considerada para su inclusión.

963 Se elaborará un informe con los resultados obtenidos en el estudio continuo de estabilidad,
964 incluyendo la evaluación de los datos y las conclusiones.

965 Dicho informe estará disponible para su revisión por el CECMED y se presentará en la renovación
966 del Registro Sanitario Medicamentos.

967 Los resultados fuera de especificaciones, tendencias a pérdida de potencia o aumento degradante
968 de los productos sometidos a estudios de estabilidad continuos que sugieran que al final de su plazo
969 de validez, el mismo se encontrará fuera de especificaciones, así como de las medidas para resolver
970 esta situación, se notificarán al CECMED inmediatamente.

971 6. Control de cambios

972 a) En la resolución se modifica el primer POR CUANTO.

973 b) Se modifica el nombre de la regulación.

974 c) En generalidades se incluyen:

975 – La relación de productos a los que aplica esta regulación.

976 – La relación de productos a los que no aplica esta regulación.

977 d) En términos y definiciones se realizaron los siguientes cambios:

978 – Se eliminan los términos temperatura ambiente y condiciones de almacenamiento
979 normales por encontrarse en desuso.

980 – Se sustituye principio activo por ingrediente farmacéutico activo y se actualiza la
981 definición.

982 – Se actualiza el término zona climática, incluyendo las condiciones de estudio de
983 estabilidad a largo plazo en correspondencia con la zona climática IVB, de la cual Cuba
984 es parte, eliminándose la zona climática IV.

985 – Se actualiza la definición de fecha de fabricación.

986 – Se actualiza la definición de lote industrial.

987 – Se incluyen los términos condiciones de almacenamiento, envase impermeable, envase
988 semipermeable, estudio de estabilidad continua y medicamento multorigen.

989 – Se elimina la definición condiciones de almacenamiento definida y se pasa a la sección
990 rotulado de condiciones de almacenamiento.

991 – Se incluye la definición de impresos.

992 – Se incluye la definición de producto farmacéutico terminado.

993 e) Se realiza una amplia modificación del orden y estructura de la regulación fundamentalmente
994 en las características y el diseño de los estudios de estabilidad para alinearla con las guías de
995 OMS, ICH y EMA.

996 f) Se modifican:

997 – La Tabla 1. Objetivos tipos y nivel de utilización de los estudios de estabilidad.

998 – El apartado de la información a presentar para inscripciones y se hacen precisiones sobre
999 la aprobación de periodo de validez provisional y definitivo.

- 1000 – El apartado de la información de las renovaciones y se describen los estudios de
1001 estabilidad que deben presentarse, según corresponda.
- 1002 – El apartado de la información de las modificaciones para describir en qué casos se deben
1003 presentar estudios de estabilidad.
- 1004 – La tabla con las condiciones de almacenamiento en refrigeración para actualizarla.
- 1005 – La tabla de rotulado de condiciones de almacenamiento y se ajusta a la de la regulación
1006 de materiales de envase impresos.
- 1007 g) Se incluyen:
- 1008 – Un apartado con el contenido del protocolo de los estudios de estabilidad.
- 1009 – Un apartado con información sobre el sistema envase-cierre.
- 1010 – Información definiendo lo que se considera fecha inicial del estudio de estabilidad.
- 1011 – Un apartado con información sobre envase impermeable.
- 1012 – Un apartado con información sobre envase semipermeable.
- 1013 – Una tabla con las condiciones de almacenamiento para congelación.
- 1014 – Un apartado con información correspondiente a compromisos de estabilidad.
- 1015 – Un apartado con información correspondiente a evaluación.
- 1016 – Un apartado sobre estabilidad en uso.
- 1017 – Un apartado sobre estudio de estabilidad continuo (*ongoing*).
- 1018 h) En el acápite correspondiente a las condiciones de almacenamiento del estudio de estabilidad
1019 se puntualiza la correspondiente a la zona climática IVB y se modifica el contenido de la
1020 humedad ambiental.
- 1021 i) Se reajustaron las frecuencias de realización de estudios de estabilidad, para alinearlos con
1022 los requerimientos internacionales.
- 1023 j) Se elimina la información referente a la interpretación de resultados y la tabla de predicción
1024 de estabilidad química.
- 1025 k) En el Anexo I se eliminaron los IFAs de las listas de inestables: Melarsoprol, Amarillo óxido
1026 mercúrico, Metrifonato y Sulfato de paranomicina.

1027 7. Bibliografía

- 1028 7.1. CECMED. Regulación No. 16-2012 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de
1029 productos farmacéuticos. Resolución CECMED No. 156/2012. 2012. Disponible en:
1030 [http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion_no_16-](http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion_no_16-2012_bpfpf.pdf)
1031 [2012_bpfpf.pdf](http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion_no_16-2012_bpfpf.pdf)
- 1032 7.2. CECMED. Regulación No. 23-2000 Requerimientos de los estudios de estabilidad para el
1033 registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos. Resolución CECMED No.
1034 34/2000. Disponible en:
1035 http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_23-00.pdf#overlay-

- 1036 [context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D17](#)
- 1037 7.3. CECMED. Regulación No. 25-2000 Requerimientos de los estudios de estabilidad para el
1038 registro de productos biológicos y biotecnológicos. Resolución CECMED No. 36/2000.
1039 Disponible en:
1040 http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_25-00.pdf#overlay-
1041 [context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D17](#)
- 1042 7.4. CECMED. Regulación No. 61-2012. Requisitos para el Registro Sanitario de
1043 Medicamentos de uso humano. Resolución CECMED No. 64/2012. 2012. Disponible en:
1044 http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_61-2012red.pdf
- 1045 7.5. CECMED. Regulación M 14-22. Textos para impresos e información para medicamentos
1046 y productos biológicos de uso humano de producción nacional. Edición 4. Resolución
1047 CECMED No. 179/2022. 2022. Disponible en:
1048 <https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Textos.pdf>
- 1049 7.6. EMA. CHMP/CVMP/QWP/441071/2011, rev.2. Committee for Medicinal Products for
1050 Human Use (CHMP)/ Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)
1051 Guideline on stability testing for applications for Variations to a marketing authorisation.
1052 2014. Disponible en:
1053 <https://www.ema.europa.eu/en/stability-testing-applications-variations-marketing->
1054 [authorisation-scientific-guideline](#)
- 1055 7.7. EMA. CPMP/QWP/122/02, rev 1 corr. Guideline on stability testing: stability testing of
1056 existing active substances and related finished products. 2003. Disponible en:
1057 <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-stability-testing->
1058 [stability-testing-existing-active-substances-related-finished-products_en.pdf](#)
- 1059 7.8. EMA. CPMP/QWP/159/96 corr. Note for guidance on maximum shelf life for sterile
1060 products for human use after first opening or following reconstitution. 1998. Disponible
1061 en:
1062 <https://www.ema.europa.eu/en/maximum-shelf-life-sterile-products-human-use-after-first->
1063 [opening-following-reconstitution](#)
- 1064 7.9. EMA. CPMP/QWP/2934/99 Note for Guidance on in-use Stability Testing of Human
1065 Medicinal Products". 2001. Disponible en:
1066 <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-use-stability->
1067 [testing-human-medicinal-products_en.pdf](#)
- 1068 7.10.EMA. CPMP/QWP/609/96 rev. 1 corr. Note for guidance on Declaration of storage
1069 conditions A) In the product information of medicinal products B) for active substances.
1070 Disponible en:
1071 <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8>
1072 [&ved=2ahUKEwj75f-xKf-](#)
1073 [AhXzD1kFHXXHXAkEQFnoECAsQAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.pharma.gally.ch%2F](#)
1074 [cpmp%2F060996en.pdf&usq=AOvVaw0d2s94On6_LzQV1t41H4JN](#)
- 1075 7.11.ICH Q1A(R2). Stability Testing of New Drug Substances and Products. 2003. Disponible
1076 en:
1077 <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1a-r2-stability-testing-new-drug-substances-drug->
1078 [products-scientific-guideline](#)

- 1079 7.12.ICH Q1B. Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products.
1080 1998. Disponible en:
1081 [https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1b-photostability-testing-new-active-substances-
medicinal-products-scientific-guideline](https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1b-photostability-testing-new-active-substances-
1082 medicinal-products-scientific-guideline)
- 1083 7.13.ICH Q1C. Stability Testing for New Dosage Forms. 1998. Disponible en:
1084 [https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1c-stability-testing-requirements-new-dosage-forms-
scientific-guideline](https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1c-stability-testing-requirements-new-dosage-forms-
1085 scientific-guideline)
- 1086 7.14.ICH Q1D. Bracketing and Matrixing designs for Stability Testing of Drug Substances and
1087 Drug Products. 2002. Disponible en:
1088 [https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1d-bracketing-matrixing-designs-stability-testing-drug-
substances-drug-products-scientific](https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1d-bracketing-matrixing-designs-stability-testing-drug-
1089 substances-drug-products-scientific)
- 1090 7.15.ICH Q1E. Evaluation for Stability Data. 2003. Disponible en:
1091 [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-q-1-e-evaluation-stability-
data-step-5_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-q-1-e-evaluation-stability-
1092 data-step-5_en.pdf)
- 1093 7.16.ICH Q1F. Stability data package for registration applications in climatic zones III and IV.
1094 2006. Disponible en:
1095 [https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1f-stability-data-package-registration-climatic-zones-
iii-iv-scientific-guideline](https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1f-stability-data-package-registration-climatic-zones-
1096 iii-iv-scientific-guideline)
- 1097 7.17.ICH Q2R1. Validation of analytical procedures: text and methodology. 2021. Disponible
1098 en:
1099 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q2r1-
validation-analytical-procedures-text-and-methodology-guidance-industry](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q2r1-
1100 validation-analytical-procedures-text-and-methodology-guidance-industry)
- 1101 7.18.ICH Q5C "Quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/
1102 biological Products". 1996. Disponible en:
1103 [https://www.ema.europa.eu/en/ich-q5c-stability-testing-biotechnological-biological-
products-scientific-guideline](https://www.ema.europa.eu/en/ich-q5c-stability-testing-biotechnological-biological-
1104 products-scientific-guideline)
- 1105 7.19.USP 44. United State Pharmacopeia. 2021. Disponible en:
1106 <https://www.pharmaceuticalsky.com/2022/01/usp-2021-united-state-pharmacopeia-44.html>
- 1107 7.20.WHO. Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. Annex 5,
1108 WHO Technical Report Series No.929, 2005. Disponible en:
1109 <https://www.who.int/publications/m/item/annex-5-trs-929>
- 1110 7.21.WHO. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical
1111 products. Appendix 1 Long-term stability testing conditions as identified by WHO Member
1112 States. Annex 2. WHO Technical Report Series No. 953. 2009. Disponible en:
1113 <https://www.who.int/publications/m/item/trs953-annex2-appendix1>
- 1114 7.22.WHO. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical
1115 products. Annex 10. WHO Technical Report Series No. 1010. 2018. Disponible en:
1116 <https://www.who.int/publications/m/item/trs1010-annex10>
- 1117 7.23.WHO. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: Main principles.
1118 Annex 2. WHO Technical Report Series No. 986. 2014. Disponible en:
1119 <https://www.who.int/publications/m/item/trs986-annex2>

Anexo I. Relación de ingredientes farmacéuticos activos inestables

| | |
|-------------------------------------|--|
| 1. Ácido acetilsalicílico | 46. Cloxacilina sódica monohidratada |
| 2. Ácido ascórbico | 47. Citrato de dihidrocarbamazepina dihidrógeno |
| 3. Ácido undecilénico | 48. Decanoato de flufenazina |
| 4. Amfotericín B | 49. Dapsona |
| 5. Aminofilina | 50. Dicloxacilina sódica (monohidrato) |
| 6. Ampicilina sódica | 51. Efedrina |
| 7. Ampicilina, trihidrato | 52. Epinefrina hidrógeno tartrato |
| 8. Bacitracina | 53. Ergocalciferol |
| 9. Bacitracina zinc | 54. Etosuximida |
| 10. Benzilpenicilina procaínica | 55. Fenilbutazona |
| 11. Bencilpenicilina potásica | 56. Fenobarbital sódico |
| 12. Bencilpenicilina sódica | 57. Fenoximetilpenicilina base, calcica y potásica |
| 13. Bencilpenicilina benzatina | 58. Fosfato de codeína |
| 14. Carbenicilina sódica | 59. Fosfato sódico de Dexametasona, |
| 15. Diclorhidrato de quinina | 60. Hexilresorcinol |
| 16. Calcioedetato sódico | 61. Hiclato de doxociclina |
| 17. Cefalexina | 62. Hidrato de cloral |
| 18. Cloramfenicol sodio succinato | 63. Hidrocortisona sodio succinato |
| 19. Clorhidrato de flufenazina | 64. Hidroxocobalamina |
| 20. Clorfenamina hidrógeno maleato | 65. Lactato sódico |
| 21. Clorhidrato de amitriptilina | 66. Maleato de ergometrina |
| 22. Clorhidrato de clorpromazina | 67. Maleato de ergotamina |
| 23. Clorhidrato de clortetraciclina | 68. Mesilato de fentolamina |
| 24. Clorhidrato de emetina | 69. Nistatina |
| 25. Clorhidrato de etilmorfina | 70. Nitrato de pilocarpina |
| 26. Clorhidrato de hidralazina | 71. Nitrito de sodio |
| 27. Clorhidrato de imipramina | 72. Penicilamina |
| 28. Clorhidrato de Isoprenalina, | 73. Retinol (Vitamina A) |
| 29. Clorhidrato de lidocaína | 74. Sulfacetamida sódica |
| 30. Clorhidrato de naloxona | 75. Sulfadiazina sódica |
| 31. Clorhidrato de oxitetraciclina | 76. Sulfadimidina sódica |
| 32. Clorhidrato de petidina | 77. Sulfato de efedrina |
| 33. Clorhidrato de pilocarpina | 78. Sulfato de gentamicina |
| 34. Clorhidrato de piridoxina | 79. Sulfato de guanetidina |
| 35. Clorhidrato de procarbazina | 80. Sulfato de hiosciamina |

| | |
|---------------------------------|----------------------------------|
| 36. Clorhidrato de promazina | 81. Sulfato de Isoprenalina, |
| 37. Clorhidrato de prometazina | 82. Sulfato de neomicina |
| 38. Clorhidrato de tetraciclina | 83. Sulfato de orciprenalina |
| 39. Clorhidrato procainamida | 84. Sulfato de salbutamol |
| 40. Clorhidrato tetracaína | 85. Sulfato ferroso en solución |
| 41. Clorhidrato de tiamina | 86. Tartrato de antimonio sódico |
| 42. Mononitrato de tiamina | 87. Tartrato de ergotamina |
| 43. Nitrato de pilocarpina | 88. Tiopental sódico |
| 44. Cloruro de amonio | 89. Tolbutamida |
| 45. Cloruro de sulfametionio | 90. Warfarina sódica |

1121
1122
1123

Fuente: Resolución Ministerial 061- 2014/MINSA “Listado de Ingredientes Farmacéuticos Activos — IFAs Menos Estables.
Ministerio de Salud, Perú

PROYECTO

1124 Anexo II. Índices que como mínimo deben estudiarse en cada forma farmacéutica

| Forma Farmacéutica | Aspecto Org. | Desint. * | Disoluc. * | Hum. I/F | pH | Res. | Tamaño Partícula | Temp. Fusión | Clar./col Soluc. | Prod. Degr. | Valor. | Esterilidad I/F | Pirog. I/F | Contenido Preservo ** | Conteo Microbiano I/F |
|---|--------------|-----------|------------|----------|----|------|------------------|--------------|------------------|-------------|--------|-----------------|------------|-----------------------|-----------------------|
| Cápsula | X | X | X | X | | | | | | X | X | | | | X |
| Tableta | X | X | X | X | | | | | | X | X | | | | X |
| Polvo y Granulado | X | | | X | | | | | | X | X | | | | X |
| Inyección (Polvo y Liofilizado) | X | | | X | | | | | | X | X | X | X | X | |
| Inyección (Suspensión) | X | | | | X | X | X | | | X | X | X | X | X | |
| Inyección (Solución) | X | | | | X | | | | | X | X | X | X | X | |
| Soluciones Orales (Jarabe, Gotas, Elixir) | X | | | | X | | | | | X | X | | | X | X |
| Solución Oftálmica | X | | | | X | | | | | X | X | X | | X | |
| Suspensión Oftálmica | X | | | | X | X | X | | | X | X | X | | X | |
| Gotas nasales | X | | | | X | | | | | X | X | | | X | X |
| Gotas óticas, Solución | X | | | | X | | | | | X | X | | | X | X |
| Gotas óticas, Suspensión | X | | | | X | X | X | | | X | X | | | X | X |
| Loción dérmica | X | | | | X | | | | | X | X | | | X | X |
| Emulsión | X | | | | X | | | | | X | X | | | X | X |
| Suspensión | X | | | | X | X | | | | X | X | | | X | X |
| Crema | X | | | | X | | X | | | X | X | | | | X |
| Ungüento | X | | | | | | | | | X | X | | | | X |
| Ungüento oftálmico | X | | | | | | X | | | X | X | X | | | |
| Óvulo | X | X | X | | | | | X | | X | X | | | | X |
| Supositorio | X | X | X | | | | | X | | X | X | | | | X |
| Aerosol | X | | | | | | X | | | X | X | | | | X |
| Susp. Reconstituida, oral | X | | | | X | X | | | | | X | | | | X |
| Soluc. Reconstituida, iny. | X | | | | X | | | | X | | X | | | | |

1125 OBSERVACIONES: Otros índices específicos de algunas formas farmacéuticas, tales como inyección, emulsión, suspensión, aerosol, etc. son necesarios incluirlos en el estudio para comprobar su
1126 comportamiento en el tiempo.

1127 LEYENDA:

Org. - Organoléptico
Desint. - Desintegración
Disoluc. - Disolución
Hum. - Humedad
Res. - Resuspendibilidad

Temp. - Temperatura
Clar./col Soluc. - Claridad y color de la solución
Prod. Degr. - Producto de degradación
Valor. - Valoración
Pirog. - Pirógeno

Conteo Microb - Conteo microbiano
I/F - Inicial y final
* - Si procede
** - Sí está presente

1128

DOCUMENTO DE OPINIÓN

REQUISITOS PARA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS TERMINADOS NUEVOS Y CONOCIDOS

CIRCULACIÓN EXTERNA

En el año 2022, la Sección de Políticas y Asuntos Regulatorios continúa trabajando para mejorar la calidad de las DDDR que elabora el CECMED y los procesos que se siguen para ello, fortaleciendo así la actividad de Reglamentación mediante la implementación de las Buenas Prácticas Regulatorias.

En la búsqueda de soluciones para elevar la contribución de los involucrados en el proceso de elaboración de DDDR del Sistema Regulatorio de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, le hacemos llegar este documento en el cual, de una manera simplificada puede expresar criterios relevantes sobre las propuestas en consulta.

<https://www.cecmed.cu/reglamentacion/en-circulacion>

Una vez que revise esta propuesta, le agradecemos que responda a dos preguntas básicas referidas a la claridad y comprensión de la propuesta, así como que emita su criterio de conformidad sobre el texto actual. En caso de tener observaciones, le agradecemos las describa en las líneas correspondientes.

Marque con una X en la casilla que se ajuste a su opinión:

| Aspectos a evaluar | | Respuesta | | |
|--------------------|---|-----------|----|-------------|
| | | Sí | No | No del todo |
| 1 | ¿Está escrita con claridad y permite que se interpreten los aspectos regulados? | | | |
| 2 | ¿Son comprensibles los derechos y obligaciones de los que deben cumplirla? | | | |

Observaciones:

Su punto de vista es importante para mejorar nuestro trabajo. Muchas gracias.

SECCIÓN DE POLÍTICAS Y ASUNTOS REGULATORIOS (SPAR)

CECMED