

AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmед.sld.cu

OCTUBRE 2000 AÑO I

Suplemento Especial Octubre 2000
ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Resolución No. 34/2000. Regulación No. 23/2000. Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Conocidos.

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA
CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

RESOLUCIÓN No. 34/2000

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No 152 de fecha 29 de diciembre de 1999, el que suscribe fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud y Director en funciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

POR CUANTO: El Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, instituido oficialmente por el MINSAP por Resolución Ministerial No. 132 de fecha 24 de Agosto de 1996, es el encargado del control y vigilancia sanitaria de los productos que pueden tener influencia sobre la Salud Humana y al que se subordinan otras entidades conformando el Órgano Regulatorio Nacional para la Protección de la Salud, dentro de los que se incluye el CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 120 de 1994 quedaron establecidas las funciones y atribuciones del CECMED donde se incluyen emitir regulaciones, instrucciones y otros documentos de carácter obligatorio o recomendado requeridos para el desempeño de la actividad rectora del centro

POR CUANTO: Considerando que la seguridad y eficacia de los medicamentos no solo está influenciada por sus propiedades intrínsecas, sino también por la estabilidad que presenten, resulta necesario el establecimiento de Requisitos que permitan cumplimentar la realización de estudios de estabilidad a productos nuevos y conocidos fabricados en formas farmacéuticas convencionales.

POR TANTO: En uso de las facultades que me están conferidas

RESUELVO:

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la Regulación "Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Conocidos" que se anexa a la presente Resolución y forma parte de la misma

SEGUNDO: Esta Resolución entrará en vigor desde el momento de su firma.

TERCERO: Comuníquese a cuanta persona natural y jurídica corresponda conocer de la presente,

ARCHÍVESE el original en el Protocolo de Disposiciones Jurídicas del CECMED.

DADA en Ciudad de La Habana a los 28 días del mes de Septiembre de 2000
Año del 40 Aniversario de la decisión de Patria o Muerte.

Dr. RAFAEL PÉREZ CRISTÍA
Director

GENERALIDADES:

La estabilidad de los productos farmacéuticos depende de factores ambientales, tales como temperatura, humedad y luz y de factores relacionados con el producto entre los que sobresalen las propiedades físico-químicas del principio activo y de los excipientes, la forma farmacéutica y su composición, los procesos de fabricación y la naturaleza y propiedades del envase utilizado.

La seguridad y la eficacia de los productos farmacéuticos están influenciadas no sólo por sus propiedades intrínsecas sino por la estabilidad que presenten. Sobre estas premisas los fabricantes y la Autoridad Reguladora de Medicamentos deben trabajar de manera mancomunada para que todo producto farmacéutico puesto a circular en el mercado disponga del estudio de estabilidad mediante el cual se establezca su periodo de validez.

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

La Autoridad Reguladora de Medicamentos (CECMED) debe solicitar al fabricante datos sobre la estabilidad del producto farmacéutico que avale el período de validez solicitado. Esta información debe ser evaluada a la luz de la experiencia y los conocimientos científicos actuales lo que le permitirá aprobar el período de validez.

Además el CECMED debe establecer regulaciones y normativas sobre la realización de los estudios de estabilidad y el etiquetado y velar por que los fabricantes las cumplan y cuenten con programas adecuados para su realización.

El objetivo de la presente Regulación es, establecer los Requisitos que deben cumplimentarse en la realización de los estudios de estabilidad de los productos farmacéuticos nuevos y conocidos fabricados en formas farmacéuticas convencionales, para obtener la información que permita hacer propuestas sobre el tiempo de vida útil del medicamento (período de validez) y recomendar las condiciones de almacenamiento, durante el cual este conserva su calidad, seguridad y eficacia.

2. DEFINICIONES

A los efectos de esta regulación se entiende por:

2.1 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO NORMALES:

Almacenamiento en lugar fresco y seco a temperatura de 15 a 25 °C o hasta 30 °C en algunas zonas climáticas, libre de contaminación y de luz intensa.

2.2 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO DEFINIDAS:

Condiciones específicas a las que deben almacenarse determinados productos y que deben especificarse en su rotulado. Se refieren normalmente a la temperatura, humedad y protección de la luz.

Su descripción e interpretación recomendadas, de acuerdo a como las define la OMS, son las siguientes:

Temperatura rotulada

Almacénese de -5 a -20 °C
Almacénese por debajo de - 18 °C
Almacénese de 2 a 8 °C
Almacénese por debajo de 8 °C
Almacénese por debajo de 15 °C
Almacénese de 15 a 25 °C
Almacénese por debajo de 25 °C
No almacenar por encima de 25 °
No almacenar por encima de 30 °C

Interpretación recomendada

Congelación
Congelación extrema
Refrigeración, no-congelación
De 2 a 8 °C (Refrigeración)
De 2 a 15 °C
Aire acondicionado
De 2 a 25 °C
De 2 a 25 °C
De 2 a 30 °C

Humedad rotulada

Protéjase de la humedad

Interpretación recomendada

No más de 60 % de HR. Debe brindarse al paciente el producto en un envase resistente para esto.

Luz rotulada

Protéjase de la luz

Interpretación recomendada

Debe brindarse al paciente el producto en un envase resistente para esto.

2.3 DATOS DE APOYO DE ESTABILIDAD:

Datos complementarios, tal como los datos de estabilidad de lotes de pequeña escala, formulaciones relacionadas y productos presentados en contenedores diferentes a los propuestos para el mercado. Son también los elementos científicos que respaldan los procedimientos analíticos, los períodos de re-análisis propuestos o la vida media y condiciones de almacenamiento.

2.4 ESTABILIDAD: Propiedad de cualquier forma farmacéutica para mantener las especificaciones señaladas y aceptadas en la monografía que aseguren sus características físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas desde su preparación y durante todo el tiempo de vida útil.

2.5 ESTUDIO DE ESTABILIDAD: Serie de ensayos que permiten obtener información para establecer el período de validez de un medicamento en su envase original y en las condiciones de almacenamiento especificadas.

2.6 ESTUDIO DE ESTABILIDAD A TIEMPO REAL O DE VIDA DE ESTANTE:

Estudios de las características físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas de un medicamento durante el período de validez propuesto y en las condiciones de almacenamiento y en el sistema envase /cierre en que se propone circular, o con el que circula en el mercado. Sus resultados permiten confirmar o establecer el período de validez y las condiciones de almacenamiento.

2.7 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA:

Estudio diseñado para lograr el incremento de la velocidad de degradación química y los cambios físicos de la sustancia mediante condiciones de almacenamiento extremas o exageradas con el propósito de monitorear las reacciones de degradación y predecir el período de validez bajo condiciones normales de

almacenamiento. Los datos que de ellos se obtienen, junto con los derivados de los estudios de estabilidad a tiempo real pueden emplearse para evaluar los efectos químicos bajo condiciones no aceleradas así como el impacto de incursiones cortas fuera de las condiciones declaradas, como pueden ocurrir durante la transportación.

Los resultados de los estudios acelerados no son siempre predictivos de los cambios físicos.

2.8 FECHA DE FABRICACIÓN: La que se establece en los lotes individuales e indica la fecha en la que se completa la manufactura de los mismos. Puede establecerse también como la fecha en la que el lote se libera, dado que el tiempo que media entre el inicio de la fabricación y la liberación del producto es inferior a 1/20 la vida de estante. Se expresa normalmente en mes y año.

2.9 FECHA DE VENCIMIENTO: Fecha que se declara en el rotulado del medicamento dentro de la cual se espera que el producto mantiene sus especificaciones si es almacenado correctamente. La misma se establece sumando a la fecha de fabricación el plazo o período de validez.

2.10 FORMA FARMACÉUTICA: Forma o estado físico en la cual se presenta un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.

2.11 LOTE INDUSTRIAL: Es el que se fabrica industrialmente, bajo el mismo régimen de producción y envasado en los mismos materiales de envase que se describen en la documentación para el Registro.

2.12 LOTE PILOTO: Es el que se fabrica con la formulación y los materiales de envase propuestos, pero de menor tamaño que el industrial, por procedimiento que representan y simulan la escala industrial. En general para formas de dosis sólidas son aceptables como representativos los lotes pilotos de escala correspondiente a 1/10 del tamaño del de producción o de 100 000 tabletas o cápsulas cuando es mayor.

2.13 MEDICAMENTO DE USO HUMANO: Toda sustancia natural o sintética o mezcla de éstas que se destine a la administración en el hombre con fines de curación, alivio, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas.

2.14 PERÍODO DE UTILIZACIÓN: El período de tiempo durante el cual puede usarse una preparación reconstituida o una forma de dosis terminada en un contenedor multidosis abierto. Puede expresarse también como plazo o período de validez del producto en uso o reconstituido.

2.15 PERIODO DE VALIDEZ O VIDA ÚTIL: Período de tiempo durante el cual un medicamento, si se almacena correctamente, cumple con las

especificaciones establecidas y que se determina mediante el correspondiente estudio de estabilidad.

2.16 PERIODO DE VALIDEZ DEFINITIVO: Es aquel que se aprueba en la etapa postregistro para confirmar o ampliar el período de validez provisional, a partir de los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad de vida de estante o estabilidad real.

2.17 PERIODO DE VALIDEZ PROVISIONAL O TENTATIVO: Es aquel que se aprueba al otorgarse la Inscripción en el Registro, a partir de los resultados obtenidos mediante la combinación de estudios de estabilidad acelerado y de vida de estante o de vida de estante exclusivamente.

2.18 PLAN DE MUESTREO DE ESTABILIDAD REDUCIDO:

A) DE CORCHETES (BRACKETING) El diseño estadístico de este estudio de estabilidad implica que en cualquier tiempo de muestreo la estabilidad de las muestras de condición intermedia, por ejemplo de tamaño del contenedor o de la fortaleza, está representada por la estabilidad de las muestras de los extremos. Este plan se aplica solamente bajo determinadas condiciones.

B) DE MATRICES (MATRIXING) El diseño estadístico de este estudio de estabilidad implica que solamente se ensaya una fracción del número total de muestras en un punto de muestreo especificado, es decir, diferentes fracciones de muestra se ensayan en diferentes puntos de muestreo. El diseño asume que la estabilidad de las muestras ensayadas es representativa de la estabilidad de todas las muestras. Este plan se aplica solamente bajo determinadas condiciones.

2.19 PRINCIPIO ACTIVO: Sustancia o mezcla de sustancias dotadas de efecto farmacológico específico o bien que sin poseer actividad farmacológica al ser administrada al organismo la adquieren.

2.20 PRODUCTO FARMACÉUTICO O MEDICAMENTO

CONOCIDO: Es aquel compuesto por uno o más de un principio activo de uso establecido o reconocido en Cuba o en el extranjero.

2.21 PRODUCTO FARMACÉUTICO O MEDICAMENTO

NUEVO: Es aquel compuesto n nuevo principio activo obtenido por síntesis química, fermentación, aislamiento de fuentes naturales, biotecnología y nuevos esteres o sales de sustancias activas existentes en el mercado o por una nueva asociación de principios activo conocidos en nuestro país y/o en el extranjero.

2.22 PRODUCTO TERMINADO: Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, presentado en su envase definitivo y listo para ser distribuido y comercializado

2.23 TEMPERATURA AMBIENTE (T.A.): En Cuba la temperatura ambiente es de 30 ± 2 °C, por encontrarse incluida en la zona climática IV.

2.24 TEMPERATURA CINÉTICA PROMEDIO: Es la única temperatura de ensayo de un producto a la que corresponden los efectos de la cinética de reacción química de una distribución e temperatura /tiempo dada. Se calcula para cada una de las zonas climáticas del mundo, es normalmente superior a la temperatura promedio aritmética.

2.25 ZONA CLIMÁTICA. Es cada una de las cuatro zonas en que está dividido el mundo, basada en las condiciones climáticas prevalecientes durante el año. Las zonas climáticas y sus características en cuanto a clima, temperatura y humedad son las siguientes:

DEFINICIONES		CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	
ZONA	CLIMA	TEMPERATURA (°C)	HUMEDAD RELATIVA (%)
I	Templado	21	45
II	Subtropical, con Posible alta	25	60
III	Caliente /	30	35
IV	Caliente / húmedo	30	70

3. DISPOSICIONES GENERALES DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

3.1 La realización de estudios de estabilidad es necesaria en todos los productos farmacéuticos independientemente de su origen y grado de novedad y variaran según el tipo de trámite y los objetivos que persiguen de acuerdo a lo descrito en la Tabla 1:

Tabla 1

Objetivos tipos y nivel de utilización de los estudios de estabilidad

Trámite	Objetivos	Tipo de Estudio
En la solicitud de Inscripción en el Registro	Determinar el periodo de validez provisional y condiciones de almacenamiento	Acelerado y vida de estante Vida de estante exclusiva-mente
En la solicitud de Renovación o Modificación del Registro para la aprobación del periodo de validez definitivo.	Confirmar o ampliar el periodo de validez provisional	Vida de estante
En la solicitud de Modificación de Registro	Verificar estabilidad por cambios mayores en la formulación, o de envase	Acelerado y vida de estante

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

a) Para la solicitud de Inscripción en el Registro

El solicitante debe presentar los resultados de los estudios de estabilidad acelerados y de vida de estante en el envase propuesto para circular.

Puede enviarse datos de estabilidad de apoyo publicados y/o recientemente obtenidos de la experimentación como son por ejemplo la estabilidad de los principios activo y formulaciones relacionadas.

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

Sí el solicitante presenta los resultados del estudio de estabilidad de vida de estante exclusivamente, éstos corresponderán a un tiempo mínimo de 12 meses y cumplimentaran los requerimientos descritos en la presente Regulación.

Con la aprobación del Registro se otorga un periodo de validez provisional, que debe ser confirmado o ampliado en la etapa postregistro mediante la presentación del estudio correspondiente en la etapa de Renovación o modificación.

b) Para la Renovación del Registro del Medicamento

El solicitante debe presentar resultados del estudio de estabilidad de vida de estante para confirmar o ampliar el periodo de validez provisional en las condiciones de almacenamiento y envase en que circula el producto.

Con la aprobación de la Renovación del Registro se otorga un periodo de validez definitivo.

c) Para la modificación del Registro del Medicamento

- **Para confirmar o ampliar el período de validez, dentro del tiempo de vigencia del Registro:** El solicitante debe presentar resultados del estudio de estabilidad de vida de estante en las condiciones de almacenamiento y envase en que circula el producto.
- **Cuando se realizan cambios mayores en la formulación, el proceso de fabricación o el envase:** El solicitante debe presentar resultados de los estudios de estabilidad acelerados y de vida de estante que fundamenten el periodo de validez del producto obtenido con la aplicación de los cambios.

3.2 Los estudios de estabilidad de los productos farmacéuticos que se presenten como parte de las solicitudes de trámites de Inscripción en el Registro y Renovación o Modificación del Registro deben cumplir con los requisitos descritos en esta Regulación.

Se aceptarán estudios de estabilidad que no cumplan con algunos de dichos requisitos, sólo si las modificaciones a lo establecido en esta Regulación, han sido acordadas previamente, caso a caso con el CECMED.

3.3 Para los estudios de fotoestabilidad en productos nuevos se debe cumplimentar lo establecido en la "Harmonised Tripartite Guideline Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substance and Products". Conferencia Internacional de Harmonización (ICH). 6 de Noviembre de 1996.

3.4 Se aceptan estudios de estabilidad reducidos con diseños estadísticos de corchete (Bracketing) y de matrices (Matrixing) respectivamente, que previamente se hayan consultados con el CECMED y que cumplan con lo establecido en el Annex to ICH/CPMP Note for guidance on Stability testing of new drug active substances and products. (CPMP/ICH/380/95): Reduced Stability testing - Bracketing and matrixing Londres. September 1996.

3.5 Esta Regulación se ajusta a lo establecido en las guías de la Conferencia Internacional de Harmonización (ICH, siglas en Inglés), "Stability testing of new drug substance and products". ICH Harmonised Tripartite Guideline. Octubre, 1993 y "Extensión of the International Tripartite Guideline for Stability testing of new drug substance and products to countries of Climate Zone III and IV". ICH Harmonised Tripartite Guideline. November, 1996, Stability testing for new dosage forms". ICH Harmonised Tripartite Guideline. November, 1996 para productos nuevos, Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWP/556/96). Londres. 1998 y a la guía de la Organización Mundial de la Salud (WHO, siglas en Inglés), "Guidelines for Stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substance in conventional dosage forms. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-four Report. WHO Technical Report Series No. 863. 1996 para productos conocidos, por lo que se aceptan estudios de estabilidad realizados de acuerdo a los requisitos establecidos en dichas guías.

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

3.7 El diseño del estudio de estabilidad se debe realizar con el fin de obtener información sobre el comportamiento de las características físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas de un medicamento durante el periodo de validez propuesto y en las condiciones de almacenamiento y en

el envase en que se propone circular, o con el que circula en el mercado.

3.8 Cuando se trate de medicamentos formulados para ser reconstituidos antes de utilizarse (Ej. Polvo para suspensión oral, polvo estéril para inyección, etc.) deben presentar datos del estudio de estabilidad (utilizando tres lotes como mínimo) que avalen el periodo de validez o periodo de utilización propuesto en las condiciones de almacenamiento propuestas, después de ser reconstituido.

Si se utiliza más de un disolvente se deben presentar los datos de los estudios de estabilidad realizados para cada uno de ellos

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

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

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

4. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

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

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

4.1.1 MUESTRAS DE ENSAYO (SELECCIÓN DE LOS LOTES)

De acuerdo al objetivo del estudio y al trámite que se realiza, el número y tipo de lotes que se deben muestrear se describen en la tabla 2.

Tabla 2
Número y tipos de lotes solicitados en los estudios de estabilidad

Trámite	Medicamento					
	Nuevo		Conocido			
			Estable		Menos estable	
Solicitud de Inscripción en el Registro	3	1 experimental	3 *	1 experimental	3	1 experimental
Solicitud de Renovación o Modificación de Registro para la	3	Industrial	3 *	Industrial	3	Industrial
Solicitud de Modificación de Registro por	3	1 experimental	3 ^{ft}	1 experimental	3	1 experimental
	No. de Lote	Tipos de Lote	No. de Lote	Tipos de Lote	No. de Lote	Tipos de Lote

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

Características de los lotes:

- Deben tener la misma formulación, proceso de fabricación y condiciones de envase que se propone para circular en el mercado.
- Siempre que sea posible deben estar fabricados con diferentes lotes de los principios activos.
- • Deben ser representativos del proceso productivo, por lo que deben ser a escala piloto o industrial.
- • Para la comprobación o ampliación del período de validez provisional, deben ser lotes industriales (de ser posible los primeros) en las condiciones de almacenamiento y envase primario con que circula en el mercado.

4.1.2 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO DEL ESTUDIO

Tabla 3
Condiciones de almacenamiento

TIPO DE ESTUDIO	CONDICIÓN		TIEMPO MÍNIMO	
	Temperatura	Humedad Relativa	Medicamento	
			Nuevo	Conoci
Acelerado	40 ± 2 °C	75 ± 5%	6 meses	6 meses
Vida de Estante	30 ± 2°C	70 ± 5%	12 meses	6 meses

Otras condiciones de almacenamientos pueden aceptarse.

Medicamentos sensibles al calor pueden ser almacenados alternativamente a menor temperatura la cual puede ser utilizada como condición de almacenamiento en el estudio de vida de estante.

Cuando se use condiciones de almacenamiento a menor temperatura debe realizarse un estudio acelerado por 6 meses a temperatura al menos 15 °C sobre la real temperatura de almacenamiento utilizada en el estudio de vida de estante, junto con condiciones apropiadas de humedad relativa.

Por ejemplo para medicamentos que se almacenen en refrigeración deben realizarse estudios acelerados a 25 °C y 60 % de Humedad Relativa.

Las condiciones de almacenamiento y la duración del estudio requeridos para medicamentos sensibles a la temperatura son la siguiente:

TIPO DE ESTUDIO	CONDICIÓN		TIEMPO	
	Temperatura	Humedad Relativa	Medicamento	
			Nuevo	Conocido
Acelerado	25 ± 2 °C	60 ± 5%	6 meses	6 meses
Vida de Estante	5± 3°C	-	12 meses	6 meses

Para cubrir temperaturas extremas durante la transportación terrestre o marítima, para la Zona Climática IV se recomienda realizar estudios a temperaturas de almacenamiento superiores, por ejemplo, 45- 50 °C y 75% de Humedad Relativa durante 3 meses.

Cuando en el transcurso de los estudios acelerados ocurran **cambios significativos**, **deben realizarse ensayos adicionales en condiciones intermedias** Para la solicitud de Inscripción en el Registro el estudio incluido debe ser de 6 meses como mínimo hasta un año.

Se considera que ha ocurrido un cambio significativo sí:

- Al menos en uno de los lotes en estudio el valor del contenido del principio activo presenta una disminución del 5% con relación al valor inicial.
- Algunos de los productos de degradación excede los límites establecidos.
- El pH excede el límite establecido.
- La disolución excede los límites establecidos para 12 tabletas o cápsulas.
- Se incumplen las especificaciones de la descripción y las propiedades físicas como por ejemplo, el color, separación de fases, sedimentación y dureza.

Para algunos productos y formas farmacéuticas pudiera ser necesario realizar estudios a temperatura de refrigeración o congelación.

El almacenamiento bajo condiciones de ensayo de alta humedad relativa debe presentarse para las formas de dosis sólidas en envases permeables, mientras que no son necesarios para los productos que tienen envases primarios diseñados para brindar una barrera al vapor de agua.

La presentación exclusivamente del estudio de estabilidad acelerado, no es suficiente para aprobar el período de validez. En todos los casos, el estudio de estabilidad acelerado tiene que estar acompañado por un estudio de vida de estante en las condiciones de almacenamiento y envase con que circulará en el mercado.

Para la solicitud de aprobación del periodo de validez definitivo en el trámite de Renovación o de su ampliación en el trámite de Modificación, las condiciones de almacenamiento serán las aprobadas al otorgársele la Inscripción en el Registro y se presentarán los resultados del estudio de vida de estante, realizado por un tiempo igual o mayor al periodo de validez provisional aprobado.

4.1.3 FRECUENCIA DE ANÁLISIS

La frecuencia de análisis debe ser tal que permita establecer las características de la estabilidad del medicamento.

Como norma dicha frecuencia debe ser la descrita a continuación. Cualquier modificación de la misma debe ser acordada caso a caso con el CECMED.

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

Para medicamentos nuevos:

Acelerado: O, 1, 2, 3 y 6 meses

Vida de Estante: O, 3, 6, 9, 12.

Cada 6 meses a partir de los 12 meses y anualmente a partir de los 24 meses

Para medicamentos conocidos:

Estudio acelerado: O, 1, 2, 3 y 6 meses

Vida de estante: O, 6.

A los 12 meses y anualmente a partir de entonces.

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

Para medicamentos nuevos: Estudio de vida de estante: O, 3, 6, 9, 12 meses y anualmente a partir del primer año.

Para medicamentos conocidos:

Estudio de vida de estante:

Estables: O, 12 meses y anualmente a partir del primer año.

Menos estable: O, 6, 12, 18, 24 meses y entonces anualmente.

En el Anexo 1 se muestra una relación de sustancias menos estables.

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

Estudio acelerado: O, 1, 2, 3 y 6 meses

Vida de estante: O, 6, 12 meses y a partir de entonces anualmente.

4.2. MÉTODOS ANALÍTICOS

En los métodos analíticos utilizados en los estudios de estabilidad deben incluirse todos aquellos índices físicos, químicos, microbiológicos y biofarmacéuticos susceptibles de cambiar durante el tiempo de almacenamiento, que puedan tener influencia en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, independientemente de que formen parte o no de sus especificaciones de calidad.

El estudio debe brindar información sobre las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas analizadas e incluir métodos de análisis y resultados que demuestren el contenido y/o la efectividad de los preservaes durante el periodo de validez.

Los métodos analíticos, en caso de ser diferentes a los utilizados en la liberación de lotes, se describirán íntegramente, deben ser validados e incluirán los resultados del proceso de validación.

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

Cuando se trata del contenido de principio activo se acepta una pérdida de hasta un 10 % del valor nominal declarado, que puede ser superior en determinados casos. Para el periodo de vida útil se permiten especificaciones que difieran de las establecidas para la liberación de lotes, basado en la evaluación y los cambios observados en el estudio de estabilidad. Puede ser necesario incluir límites de aceptación mayores para los productos de degradación, siempre que se tome en consideración aspectos de seguridad y eficacia.

Para cada forma farmacéutica se determinará como mínimo, los índices establecidos en el

Anexo 2.

4.3. INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

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

- Nombre de la Institución
- Firma de los responsables del estudio
- Nombre del medicamento
- Forma farmacéutica y fortaleza
- Composición
- Cantidad, tipo y tamaño de lotes seleccionados, identificación, fecha de fabricación y lote de los principios activo con los que fueron fabricados
- Descripción del sistema envase /cierre utilizado (calidad, tipo, tamaño)
- Condiciones de almacenamiento (temperatura, luz y humedad relativa)
- Tipo de estudio (vida de estante o acelerado) y condiciones utilizadas.
- Índices de calidad estudiados, justificación de su elección y límites de aceptación
- Método analítico utilizado. Su referencia, en caso de tratarse del mismo método empleado para el producto recién fabricado. Descripción completa del

método y resultados de su validación en caso de ser diferente.

- Resultados y discusión: Deben presentarse en forma de tabla.

Para cada lote se deben presentar los resultados iniciales correspondientes al producto acabado de fabricar y a los diferentes intervalos de estudio conjuntamente con la fecha en la que cada uno de ellos fue realizado.

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

- Conclusiones: Deben incluir entre otras la propuesta del período de validez y de las condiciones de almacenamiento.

4.4. PERIODO DE VALIDEZ

El CECMED podrá aprobar, un período de validez provisional para productos farmacéuticos, que puede variar entre un mínimo de 12 meses (1 año) y un máximo de 24 meses (2 años) de acuerdo a los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad acelerado y de vida de estante. Excepcionalmente puede aprobarse hasta 36 meses, si la información presentada lo respalda. Para radiofármacos puede ser de hasta 6 meses (0,5 años) o inferior en los casos que proceda.

El CECMED podrá aprobar un período de validez definitivo para productos farmacéuticos que pueden variar entre un mínimo de 12 meses (1 año) y un máximo de 60 meses (5 años) de acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad de vida de estante. Excepcionalmente para algunos radiofármacos se puede aceptar un período de validez mínimo de hasta 6 meses (0,5 años) o inferiores en los casos que proceda.

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

Para establecer el período de validez se evalúan todos los resultados de los estudios de estabilidad acelerada y de vida de estante, que cubren las características de calidad físicas, químicas, biológicas y biofarmacéuticas.

Para la interpretación de los resultados se emplean frecuentemente métodos estadísticos,

El período de validez se puede extrapolar por encima del tiempo real estudiado, cuando los estudios acelerados lo respaldan y se aceptan extrapolaciones de los datos de hasta dos veces del mencionado tiempo. Este período de validez no debe exceder los 24 meses.

Para establecer un período de validez tentativo de hasta 24 meses se pueden tomar como referencia o criterios evaluativos la información descrita a continuación:

a) Cuando se satisfacen las siguientes condiciones:

- Se conoce que el ingrediente activo es estable (no es fácilmente degradable).
- Los estudios de estabilidad tanto acelerados como a tiempo real realizados no mostraron cambios significativos
- Los datos de apoyo indican que similares formulaciones tienen asignadas vidas de estante de 24 meses o más.
- El fabricante continuará realizando los estudios hasta los 24 meses y los resultados obtenidos se enviarán para el registro a la ARM.

b) Mediante la evaluación y comparación de los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad, con los que se muestran en la tabla 4 cuyos datos se obtuvieron de estudios acelerados y de estrés que permite la predicción de la estabilidad química a 30 °C, de acuerdo a muestras almacenadas a 40 °C

Tabla 4

Descomposición a 40 °C y predicción de la estabilidad química a 30°C. Datos en por ciento (%)

40 °C		30 °C					Vida media (Años)
3	6	12	24	36	48	60	
0.25	0,5	99,7	99,3	99,0	98,6	98.3	5
0.50	1,0	99.3	98,6	97,9	97,2	96.7	5
0.75	1,5	99.0	97,9	96,9	95.4	94,9	4
1.00	2.0	98,6	97,2	95,9	94,5		^
1,26	2,5	98,2	96,5	94,8			2
1,51	3.0	97,9	95,8	93.8			2
1.77	3,5	97,5	95,1				<2
2,02	4,0	97,2	94,5				1
2.28	4,5	96,8	93,8				1
2,53	5,0	96,5	93,1				1
3,00	6,0	95,8	91,7				1

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

Se recomienda y acepta por el CECMED que para estas preparaciones se apliquen los siguientes criterios:

Tabla 5

Periodo de utilización máximo para preparaciones estériles después de abiertas o reconstituidas.

Tipo de preparación/Vía de Administración	Período de utilización
Polvos reconstituidos para inyección o infusión sin preservio antimicrobiano. Concentrados para infusión	Uso inmediato (dentro de las 3 horas de abierto o reconstituido), dosis única
Polvos reconstituidos para inyección con preservio 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 preservio antimicrobiano	Uso inmediato, dosis única
Inyecciones con preservio antimicrobiano	Deben presentarse estudios, pero el tiempo máximo de aprobación es inferior a 28 días
Soluciones para diálisis peritoneales, hemodiálisis o hemofiltración	Uso inmediato, dosis única
Colirios, lociones oculares y	Uso inmediato, dosis
Colirios, lociones oculares, preparaciones ópticas, ungüentos	Deben presentarse estudios, pero el tiempo
Colirios a emplear en el ojo lesionado y para cirugía	Uso inmediato

4.5. ROTULADO DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

En algunas preparaciones farmacéuticas para garantizar su estabilidad dentro del periodo de validez aprobado, es necesario rotular en los materiales envase las condiciones de almacenamiento en que debe ser mantenida.

En Cuba se acepta el rotulado en los materiales envase, de las condiciones de almacenamiento siguientes:

Temperatura: Condición:

Almacénese de -5 a -20 °C Congelación
 Almacénese por debajo de - 18 °C Congelación extrema
 Almacénese de 2 a 8 °C Refrigeración
 Almacénese por debajo de 8 °C Refrigeración
 Almacénese por debajo de 15 °C Temperatura controlada
 Almacénese de 15 a 25 °C Temperatura controlada (aire acondicionado)
 Almacénese por debajo de 25 ° Temperatura controlada
 No almacenar por encima de 25 °C..... Temperatura controlada

También se aceptan:

Almacénese en lugar seco y fresco (Condiciones normales almacenamiento) No almacenar por encima de 30 °C

No es necesario incluir en el rotulado de los materiales de envase la leyenda almacénese a temperatura ambiente.

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

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Estabilidad de productos farmacéuticos y cosméticos. AFAI - Unión Farmacéutica de Sao Paulo. Brasil. 1989.
2. Guía para el Registro de Medicamentos. Ministerio de Salud. República de Corea. 1992.
3. Lic. José R. Valdés Santurio. Conferencia sobre estabilidad de los productos farmacéuticos. Cuba. 1985.
4. Regulaciones sobre estudios de estabilidad. Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. 1992.
5. Regulaciones sobre pruebas de estabilidad en la Comunidad Económica Europea. 1991.
6. Requisitos de Registro de Medicamentos. Cap. IX. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Venezuela. 1995.
7. Stability consideration in dispensing practice. USP XXIII, 1191, Pag. 1995. USA. 1995.
8. Stability testing of new drug substance and products. ICH Harmonised Tripartite Guideline. USA-UE-JAPAN. October, 1993.
9. Stability testing: Photo Stability testing of new drug substance and products. ICH Harmonised Tripartite Guideline. USA-UE-JAPAN. November, 1996.
10. Extension, of the International Tripartite Guideline for Stability testing of new drug substance and products to countries of Climate Zone III and IV.

-
- ICH Harmonised Tripartite
Guideline. USA-UE-JAPAN. November, 1996.
11. Stability of Drug Dosage Forms. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-first Report. WHO Technical Report Series No. 790. 1996 Ginebra, Suiza.
12. Guidelines for Stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substance in conventional dosage forms. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-four Report. WHO Technical Report Series No. 863. 1996 Ginebra, Suiza.
13. Annex to ICH/CPMP note for guidance on Stability testing of new drug active substances and medicinal products. (CPMP/ICH/380/95): Maximum shelf-life for sterile products after first opening or following reconstitution. Londres. 1996.
14. Annex to ICH/CPMP Note for guidance on Stability testing of new drug active substances and products. (CPMP/ICH/380/95): Reduced Stability testing - Bracketing and matrixing Londres. September 1997

ANEXO 1 Relación de Sustancias Menos Estables

Acido acetilsalicílico Aminofilina Clorhidrato de amitriptilina Cloruro de amonio Amfotericín B Ampicilina sódica y trihidratada Tartrato de antimonio sódico Acido ascórbico Bacitracina y Bacitracina zinc Penicilina benzatínica Benzilpenicilina potásica y sódica Hidroxinaftoato de befenio Gluconato de calcio Paraaminosalicilato de calcio Carbenilina sódica Cefalexina Hidrato de doral Cloramfenicol sodio succinato Clorfenamina hidrógeno maléalo Clortetraciclina clorhidrato Cloxacilina sódica monohidratada Fosfato de codeína Dihidrocarbamazepina dihidrógeno citrato Hiclato de doxociclina Clorhidrato de emetina Efedrina Sulfato de Efedrina Epinefrina Epinefrina hidrógeno tartrato Decanoato y clorhidrato de flufenazina Formaldehído Ergocalciferol Ergometrina hidrógeno maleato Maléate y Tartrato de ergotamina Etosuximida Clorhidrato de Etilmorfina Sulfato ferroso en solución Sulfato de gentamicina Sulfato de guanetidina Hexilresorcinol Clorhidrato de hidralazina Hidrocortisona sodio succinato Hidroxocobalamina Sulfato de hiosciamina Clorhidrato de imipramina	Sulfato de isoprenalina Clorhidrato de lidocaína Melarsoprol Amarillo óxido mercurico Metrifonato Clorhidrato de naloxona Sulfato de neomicina Nistatina Sulfato de orciprenalina Clorhidrato de oxitetraciclina Sulfato de paranomicina Penicilamina Clorhidrato de petidina Fenobarbital sódico Fenoximetilpenicilina base, calcica y potásica Mesilato de fentolamina Fenilbutazona Clorhidrato y nitrato de pilocarpina Clorhidrato de procainamida Benzilpenicilina procaínica Clorhidrato de procarbazona Clorhidrato de promazina Clorhidrato de prometazina Clorhidrato de piridoxina Bisulfato y diclorhidrato de quinina Retinol (Vitamina A) Sulfato de salbutamol Hojas sen Nitrato de plata Edetato de calcio y sodio Lactato, nitrato, nitrito, para- aminosalicilato Y Stibogluconato de sodio Sulfacetamida sódica Sulfadiazina sódica Sulfadimidina sódica Cloruro de sulfametonio Clorhidrato tetracaína Clorhidrato de tetraciclina Clorhidrato y mononitrato de tiamina Tiopental sódico Tolbutamida Acido undecilénico y Warfarina sódica Warfarina sódica
---	--

ANEXO 2
INDICES QUE COMO MINIMO DEBEN ESTUDIARSE EN CADA FORMA FARMACEUTICA

Forma Farmacéutica	Aspec. Org.	Desint. *	Disoluc. *	Hum. I/F	pH	Res.	Tamaño Partíc.	Temp. Fusión	Clar./col Soluc.	PD	Valor.	Esteril. I/F	Piróg. I/F	Conten. Preser. **	Conteo Microb. 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 ofatálmico	X						X			X	X	X			
Ovulo	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				

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

LEYENDA:

Org. - Organoléptico
Desint. - desintegración
Disoluc. - Disolución
Hum. - Humedad
Resusp. - Resuspendibilidad

Partic. - Partícula
Temp. - Temperatura
Valor. - Valoración
Esteril. - Esterilidad
Piróg. - Pirógeno

Clar/col Soluc. - Claridad y color de la solución
PD - Producto de degradación
Conten. Preser. - Contenido de preservio
Conteo Microb- Conteo microbiano

I/F - Inicial y final
***** - Si procede
****** - Si está presente

Comité Editorial

DrC. Rafael Pérez Cristiá

Dr. Jesús Saíz Sánchez

MSc. Lisette Pérez Ojeda

Lic. Herminia Díaz Terry

Teléfono: 271 4023, 271 8767

e-mail: cecmed@cecmed.sld.cu

Centro para el Control Estatal de la

Calidad de los Medicamentos.

CECMED