



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

**REQUERIMIENTOS PARA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE INGREDIENTES
FARMACÉUTICOS ACTIVOS, EDICIÓN 2**

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 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. Para los criterios referidos fundamentalmente al contenido, el cambio propuesto debe expresarse con claridad y acompañarse de la correspondiente fundamentación.

Al final de esta propuesta, encontrará un **DOCUMENTO DE OPINIÓN** para expresar, marcando con una **X**, la opción correspondiente a su grado de **CONFORMIDAD** con el Anteproyecto circulado, así como su criterio sobre el cumplimiento de dos aspectos esenciales de las Buenas Prácticas Reguladoras.

Las contribuciones deben enviarse a Caridad Hernández Viera y a Yamile Feijoó Padrón, a los siguientes correos electrónicos: cary@cecmecmed.cu; yamilefp@cecmecmed.cu

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

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

Fecha de inicio de la circulación del Proyecto de DR: **17-08-2026**

Fecha tope de envío de las observaciones: **02-10-2026**

SECCIÓN DE POLÍTICAS Y ASUNTOS REGULATORIOS (SPAR)
CECMED



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

OLGA LIDIA JACOBO CASANUEVA
DIRECTORA

RESOLUCIÓN No. ____ /2026

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, emitida por el Ministerio de Salud Pública, en lo adelante MINSAP, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en lo adelante CECMED.

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

POR CUANTO: Por Resolución No. 35 de fecha 28 de septiembre del año 2000, dispuesta por el Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, se aprobó y puso en vigor la Regulación No. 24-2000 *Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de nuevos ingredientes farmacéuticos activos*, con el objetivo de establecer los requisitos a cumplir por los fabricantes nacionales y extranjeros en los estudios de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos para el registro de sus productos en Cuba.

POR CUANTO: Por Resolución No. 112 de fecha 28 de diciembre del año 2020, emitida por el CECMED, se aprobó y puso en vigor la Regulación G 94-20 *Lineamientos del Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano*, en lo adelante ICH por sus siglas en inglés, adoptados por el CECMED, que aceptó como válidos para las solicitudes de los trámites los estudios realizados conforme los lineamientos de ICH que relacionó.

POR CUANTO: Resulta necesario actualizar las regulaciones mencionadas en los POR CUANTO precedentes, teniendo en cuenta la experiencia acumulada en su aplicación, el nivel de desarrollo alcanzado por la industria biofarmacéutica nacional y por el CECMED, así como los cambios y

transformaciones en las normativas internacionales sobre estudios de estabilidad, en particular las aprobadas por ICH y la OMS.

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

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la Regulación MB 24-26 *Requerimientos para los estudios de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos*, en su edición 2, que se adjunta como Anexo I, a la presente Resolución y forma parte integrante de la misma.

SEGUNDO: Declarar formalmente la alineación con los lineamientos de ICH y WHO en lo que concierne a los estudios de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos relacionados a continuación:

- a) ICH Q1A(R2). *Stability Testing of New Drug Substances and Products/ Estudios de Estabilidad de Nuevas Sustancias Activas y Productos Farmacéuticos*. 2003.
- b) ICH Q1B. *Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products/ Estudios de Estabilidad: Estudios de Fotoestabilidad de Nuevas Sustancias Activas y Productos Farmacéuticos*. 1996.
- c) ICH Q1D. *Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products/ Diseños de Corchetes y Matrices para Estudios de Estabilidad de Sustancias Activas y Productos Farmacéuticos*. 2002.
- d) ICH Q1E. *Evaluation for Stability Data/ Evaluación de Datos de Estabilidad*. 2003.
- e) ICH Q5C. *Stability testing of biotechnological/biological Products*.
- f) WHO. *Technical Report Series No. 1010. Annex 10. Stability Testing of Active Pharmaceutical Ingredients and Finished Pharmaceutical Products / Estudios de Estabilidad para IFAs y Productos Farmacéuticos Terminados*. 2018.

TERCERO: El CECMED queda encargado de ejecutar y controlar el cumplimiento de lo dispuesto en la presente Regulación y al propio tiempo facultado para disponer de cuantas disposiciones complementarias sean menester.

CUARTO: Las solicitudes de trámites de Registro Sanitario de Medicamentos que se hayan presentado al CECMED y se encuentren en proceso de evaluación en el momento de entrada en vigor de estos requisitos, con los estudios de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos que hayan sido iniciados antes de la fecha de esta Resolución, se continuarán tramitando por el procedimiento vigente al que se encontraban sujetos.

QUINTO: Modificar la Resolución No. 112 de fecha 28 de diciembre del año 2020, que aprobó y puso en vigor la Regulación G 94-20 *Lineamientos del Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano Adoptados por el CECMED*, en lo que se refiere al grupo de lineamientos ICH de Calidad (Q1,

exceptuando Q1C), el cual quedará redactado como se muestra en el Anexo II de la presente Resolución.

SEXTO: Derogar la Resolución No. 35 de fecha 28 de septiembre del año 2000, que aprobó y puso en vigor la Regulación No. 24-2000 *Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de nuevos ingredientes farmacéuticos activos*, dispuesta por el Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos.

SÉPTIMO: La presente Resolución será aprobada a partir de la fecha de su firma y entrará en vigor a partir de los 120 días posteriores a la fecha de su publicación en el Boletín Ámbito Regulador.

NOTIFÍQUESE al Departamento de Medicamentos y Biológicos, a las Secciones de Medicamentos y de Biológicos, así como a la Sección de Política y Asuntos Regulatorios, todos del CECMED.

COMUNÍQUESE a la Presidenta del Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica BioCubaFarma; directores de los centros y empresas fabricantes de medicamentos y productos biológicos nacionales; Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, CIDEM; Centro de Isótopos, CENTIS; Centro Nacional de Sanidad Animal, CENSA; titulares y fabricantes de medicamentos y productos biológicos extranjeros; así como a cuantas personas naturales o jurídicas proceda conocer de lo aquí establecido.

PUBLÍQUESE en el Ámbito Regulador, órgano oficial del CECMED, para su general conocimiento.

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

DADA en la sede del CECMED, en La Habana a los ____ días del mes de _____ del año 2026.
“Año del Centenario del Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz”.

M. Sc. Olga Lidia Jacobo Casanueva
Directora

121
122
123

ANEXO I



124
125
126
127
128
129
130
131
132
133

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS,
EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

134

135

136

REGULACIÓN MB 24 – 26

137
138
139
140

REQUERIMIENTOS DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE INGREDIENTES
FARMACÉUTICOS ACTIVOS
Edición 2

141	Tabla de contenido	
142	1. Generalidades	6
143	2. Términos y definiciones	7
144	3. Disposiciones generales de los estudios de estabilidad para los IFAs	11
145	4. Elementos a considerar en los estudios de estabilidad de IFAs	11
146	4.1 General	11
147	4.2 Pruebas de estrés	12
148	4.3 Selección de lotes	12
149	4.4 Sistema envase - cierre	12
150	4.5 Especificación	12
151	4.6 Frecuencia de las pruebas	13
152	4.7 Condiciones de almacenamiento	13
153	4.8 Compromiso de estabilidad	16
154	4.9 Evaluación	16
155	4.10 Rotulado	17
156	4.11 Estudios de estabilidad en curso (<i>ongoing</i>)	18
157	5. Protocolo de los estudios de estabilidad	19
158	6. Control de cambios	20
159	7. Bibliografía	20
160		
161		
162		
163		

1. Generalidades

La estabilidad de los Ingredientes Farmacéuticos Activos, (en lo adelante IFA), están dirigidos a brindar evidencias de su comportamiento a través del tiempo bajo la influencia de factores ambientales, tales como la temperatura, la humedad y la luz, que permitan establecer sus condiciones de almacenamiento y el período de reanálisis.

Las propiedades físico-químicas de los IFAs y su estabilidad son factores de considerable influencia en la estabilidad de los productos farmacéuticos terminados y de ahí la importancia de normar cómo deben conducirse estos estudios.

El objetivo de la presente Regulación es actualizar los requisitos a cumplimentar en la realización de los estudios de estabilidad de los IFAs, para obtener la información que fundamente la propuesta de tiempo de vida o período de reanálisis y las condiciones de almacenamiento, con vistas a su presentación como parte de las Solicitudes de Inscripción, Renovación o modificación del Registro Sanitario de los Productos Farmacéuticos Terminados, en lo adelante PFT, en dichos trámites.

El CECMED establecerá y actualizará pautas adicionales según corresponda y fiscalizará la disponibilidad y cumplimiento por los fabricantes, de programas al efecto.

El documento cuenta con las características del diseño, condición y aplicación de los estudios de estabilidad que deben realizarse al IFA para los medicamentos clasificados por su grado de novedad contemplada en los requisitos para el registro sanitario de medicamentos y productos biológicos, de uso humano.

Los principios generales que aquí se detallan aplican en su alcance a los IFA, biológicos y biotecnológicos, mientras que las particularidades se tratan en la Regulación 25- 2000 del CECMED "Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Biológicos y Biotecnológicos".

El fabricante presentará al CECMED los resultados de los estudios de estabilidad llevados a cabo, en conformidad a lo establecido en la presente Regulación. Es responsable de confirmar el período de reanálisis establecido originalmente mediante la continua evaluación de las propiedades de estabilidad del IFA, y por tal motivo no se aceptarán estudios formales a largo plazo que se hayan realizado con más de 5 años previos a la presentación de la solicitud de inscripción del producto.

La presente regulación está alineada con las pautas de la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO, por sus siglas en inglés) y los lineamientos del actual Consejo Internacional de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés), así como con los Principios y Política de las Buenas Prácticas Reguladoras del CECMED, en lo que a claridad y transparencia se refiere.

El lineamiento ICH Q1A (R2) ejemplifica el conjunto de datos básicos de estabilidad que se precisan para IFAs; a su vez, permite la suficiente flexibilidad para abarcar una variedad de diferentes situaciones prácticas, que pueden surgir debido a consideraciones científicas específicas y las características propias de los materiales que se evalúan. Admite el empleo de enfoques alternativos, cuando existan razones científicamente justificadas.

La temperatura cinética media en cualquier parte del mundo se puede derivar de los datos climáticos, por lo que el mundo puede dividirse en cuatro zonas climáticas (I – IV). La elección de las condiciones de prueba definidas en el lineamiento ICH Q1A(R2), se basa en un análisis de los

efectos de las condiciones climáticas en las regiones de la Unión Europea (UE), Japón y Estados Unidos. Aborda las zonas climáticas I y II, exclusivamente, estableciendo el principio de que la información sobre estabilidad generada en cualquiera de las tres regiones citadas con anterioridad, sería mutuamente aceptable para las otras dos regiones, siempre que la información sea consistente con lo pautado en este lineamiento y el etiquetado esté de acuerdo con los requisitos nacionales /regionales vigentes.

Debido a que Cuba se encuentra ubicada en la zona climática IVb, caracterizada por una elevada temperatura y alta humedad relativa, se aceptarán los estudios que se realicen de acuerdo a la normativa de OMS, coincidente con la ICH Q1F.

Alcance.

a) Aplica para los IFAs siguientes:

- Obtenidos por síntesis química o por aislamiento de fuentes naturales.
- Sustancias activas biológicas y biotecnológicas, en cuanto a los requisitos generales descritos, ya que adicionalmente, se requiere que cumplan los requerimientos específicos establecidos para los estudios de este tipo de productos, alineados con la guía ICH Q5C *Stability testing of biotechnological/biological Products*.

b) No es aplicable a:

- Sustancias activas durante las fases de investigación y que se incluyen en las solicitudes de Autorización de Ensayos Clínicos.

2. Términos y definiciones

A los efectos de la presente Regulación los términos y definiciones tienen el significado que a continuación se describe, enfocado a los IFAs.

2.1 Cambio significativo: Se considera cambio significativo durante el estudio de estabilidad aquel que una vez producido implique que el IFA no cumpla con alguna de las especificaciones de calidad establecidas.

2.2 Condiciones de almacenamiento: Características de temperatura, humedad, luz y otras a las que debe ser conservado un IFA, para garantizar su calidad en toda la extensión del período de vida útil declarado en sus impresos.

2.3 Datos de apoyo a la estabilidad. Datos complementarios, como datos de estabilidad en lotes a pequeña escala, y fundamentos científicos que respaldan los procedimientos analíticos, el período de nueva prueba propuesto o la vida útil y las condiciones de almacenamiento.

2.4 Envases semipermeables. Recipientes que permiten el paso del disolvente, normalmente agua, evitando al mismo tiempo la pérdida de soluto. El mecanismo para el transporte de solventes ocurre por adsorción sobre una superficie del envase, difusión a través de la mayor parte del material del mismo y desorción desde la otra superficie. El transporte es impulsado por un gradiente de presión parcial. Ejemplos de recipientes semipermeables: bolsas de plástico y bolsas semirrígidas de polietileno de baja densidad (LDPE), frascos y viales de LDPE y polietileno de alta densidad (HDPE).

243 **2.5 Especificación.** Una lista de pruebas, referencias a procedimientos analíticos y criterios de
244 aceptación apropiados, que son límites numéricos, rangos u otros criterios para las pruebas descritas.
245 Establece el conjunto de criterios que debe cumplir un IFA para ser considerado aceptable para el
246 uso previsto.

247 **2.6 Especificación de liberación.** La combinación de pruebas físicas, químicas, biológicas y
248 microbiológicas y sus criterios de aceptación que determinan la idoneidad de un IFA en el momento
249 de su aprobación para su uso o comercialización.

250 **2.7 Especificación de vida útil.** La combinación de pruebas físicas, químicas, biológicas y
251 microbiológicas y criterios de aceptación que un IFA debe cumplir durante su período de repetición
252 de pruebas.

253 **2.8 Estabilidad:** Propiedad de cualquier IFA para mantener las especificaciones señaladas y
254 aceptadas en su monografía, que aseguren sus características físicas, químicas, microbiológicas y
255 biológicas durante todo el tiempo de vida útil, bajo las condiciones de almacenamiento
256 especificadas.

257 **2.9 Estudios de estabilidad (pruebas de estabilidad).** Estudios a largo plazo y acelerados (e
258 intermedios) realizados en lotes primarios y/o de compromiso de acuerdo con un protocolo de
259 estabilidad prescrito para establecer o confirmar el período de repetición de pruebas (o vida útil) de
260 un IFA.

261 **2.10 Estudios de estabilidad acelerados:** Estudios diseñados para incrementar la velocidad de
262 degradación química o de cambios físicos del IFA mediante el empleo de condiciones de
263 almacenamiento exageradas como parte de un protocolo de estabilidad definitivo. Estos datos,
264 conjuntamente con los obtenidos a largo plazo, permiten evaluar los efectos químicos en
265 condiciones no aceleradas y el impacto de cortos períodos fuera de las condiciones de
266 almacenamiento indicadas. Pueden no ser siempre predictivos de los cambios físicos.

267 **2.11 Estudios de estabilidad a largo plazo (a tiempo real).** Experimentos sobre las características
268 físicas, químicas, biológicas y microbiológicas de un IFA, en las condiciones de almacenamiento
269 esperadas en el mercado previsto, durante y más allá de la vida útil esperada. Los resultados se
270 utilizan para establecer el período de nueva prueba o reensayo, para confirmar el período de nueva
271 prueba proyectado y para recomendar condiciones de almacenamiento.

272 **2.12 Estudio de estabilidad en curso.** El estudio realizado por el fabricante en lotes de producción,
273 de acuerdo con un cronograma predeterminado para monitorear, confirmar y extender el período de
274 reanálisis proyectado (o vida útil) del IFA.

275 **2.13 Estudios de estrés (pruebas de estrés):** Son los que se realizan para determinar la estabilidad
276 intrínseca de la molécula mediante el establecimiento de sus patrones de degradación y la validación
277 de la estabilidad, indicando cuan adecuados son los procedimientos analíticos empleados, como son
278 los estudios de fotoestabilidad. Son parte de la estrategia de desarrollo y se llevan a cabo en
279 condiciones más severas que las de los ensayos acelerados.

280 **2.14 Estudios formales:** Estudios de estabilidad primarios dirigidos a demostrar que el IFA
281 mantiene sus especificaciones durante el período de reensayo si se conserva en las condiciones de

almacenamiento recomendadas. Estos estudios son los que se presentan como parte del trámite de solicitud para el registro sanitario de la forma terminada, que incluye al IFA, y se realizan siguiendo un protocolo de estabilidad previo a su aprobación.

2.15 Fecha de repetición de la prueba. La fecha después de la cual se debe reexaminar un IFA para garantizar que el material aún cumple con la especificación y, por lo tanto, sigue siendo adecuado para su uso en la fabricación de un medicamento.

2.16 Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA): La sustancia sin formular que se destina a proporcionar una actividad farmacológica o efecto directo en el diagnóstico, cura, alivio, prevención de enfermedad o para afectar la estructura o cualquier función del cuerpo humano. Esta sustancia puede ser formulada posteriormente para producir un producto farmacéutico terminado.

2.17 Lote. Una cantidad definida del IFA, procesado en un solo proceso o serie de procesos de manera que se espera que sea homogéneo. A veces puede ser necesario dividir un lote en varios sublotes, que luego se reúnen para formar un lote final homogéneo.

Nota 1: En el caso que el lote de IFA tenga esterilización terminal, el tamaño del lote viene determinado por la capacidad del autoclave.

Nota 2: En la fabricación continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por su pretendida homogeneidad. El tamaño del lote se puede definir como una cantidad fija o como la cantidad producida en un intervalo de tiempo fijo.

2.18 Lote a escala piloto. Un lote de un IFA fabricado mediante un procedimiento totalmente representativo y que simula el que se aplicará a un lote a escala de producción completa.

2.19 Lotes de compromiso. Lotes de producción de un IFA para el cual se realizan, se inician o completan los estudios de estabilidad, después de la aprobación a través de un compromiso asumido en una aplicación regulatoria.

2.20 Lote primario. Un lote de un IFA utilizado en un estudio de estabilidad, del cual se presentan datos de estabilidad en una solicitud de registro, con el fin de establecer un período de repetición de prueba. Los requisitos de los lotes primarios se describen en el acápite 5. Selección de lotes.

2.21 Lote de producción. Un lote de un IFA fabricado a escala de producción, utilizando los equipos y la instalación de fabricación que se especifica en la solicitud.

2.22 Nuevo ingrediente farmacéutico activo: Ingrediente farmacéutico activo que no ha sido previamente autorizado como medicamento para uso en humano en el país en cuestión.

2.23 Métodos indicadores de estabilidad. Procedimientos analíticos validados que puedan detectar los cambios que se produzcan con el tiempo en las propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biológicas del IFA, y que sean específicos para que el contenido del IFA, productos de degradación y otros componentes de interés puedan medirse con precisión y sin interferencias.

2.24 Plan de muestreo de estabilidad reducido:

- A. **De corchetes (bracketing, por su término en inglés).** El diseño estadístico de este plan implica que, en cualquier tiempo de muestreo, la estabilidad de las muestras de condición intermedia, está representada por la estabilidad de las muestras de los extremos. Por ejemplo,

cuando se va a probar una gama de concentraciones, se aplica el de corchetes si las concentraciones son idénticas o están muy relacionadas en composición. El soporte se puede aplicar a diferentes tamaños de un mismo sistema de envase. Este plan se aplica solamente bajo determinadas condiciones.

- B. **De matrices (*matrixing*, por su término en inglés).** El diseño estadístico de este plan 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. Las diferencias en las muestras para el mismo IFA deben identificarse como, por ejemplo, que cubren diferentes lotes, diferentes concentraciones, diferentes tamaños del mismo sistema de envase y, posiblemente, diferentes sistemas de envase. El plan aplica solamente bajo determinadas condiciones.

2.25 Período de reanálisis o reensayo: Período de tiempo en el cual puede considerarse que el IFA, almacenado bajo las condiciones recomendadas, mantiene sus especificaciones. Al final de este período, en su fecha de reensayo, el IFA debe ser analizado nuevamente y usarse preferiblemente de inmediato.

2.26 Período de repetición de la prueba: Período de tiempo durante el cual se espera que el IFA permanezca dentro de su especificación y, por lo tanto, pueda usarse en la fabricación de un PFT determinado, siempre que haya sido almacenado bajo condiciones definidas. Después de este período, debe volver a probarse que el lote de IFA destinado a usarse en la fabricación de un PFT cumple con la especificación y luego usarse de forma inmediata.

Nota 1: Un lote de IFA puede probarse varias veces y puede utilizarse una porción diferente del lote después de cada nueva prueba, siempre que siga cumpliendo con la especificación.

Nota 2: Para la mayoría de las sustancias que se sabe que son lábiles, es más apropiado establecer una vida útil que un período de repetición de la prueba. Lo mismo puede ocurrir con ciertos antibióticos.

2.27 Sistema de envase cierre. La suma de los componentes del envase que juntos contienen y protegen al IFA. Esto incluye los componentes del embalaje primario y los componentes del embalaje secundario, si estos últimos están destinados a proporcionar protección adicional. Un sistema de embalaje equivale a un sistema de envase cierre.

2.28 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 y temperatura/tiempo dada. Se calcula para cada zona climática del mundo y es normalmente superior a la temperatura promedio aritmética.

2.29 Zona climática. Cada una de las cuatro zonas en que se divide el mundo, basado en las condiciones climáticas prevalecientes durante el año. Las mismas con sus características de clima, temperatura y humedad se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Zonas climáticas mundiales

Zona climática	Definición de clima	Media anual de Temp. al aire libre (°C) /Media anual de presión parcial de vapor de agua (hPa)	Condiciones de almacenamiento a largo plazo	
			Temp. (°C)	HR (%)
I	Templado	$\leq 15^{\circ}\text{C} / \leq 11\text{hPa}$	21	45
II	Subtropical y mediterráneo	$> 15 \leq 22^{\circ}\text{C} / > 11 \leq 18\text{hPa}$	25	60
III	Caliente y seco	$> 22^{\circ}\text{C} / \geq 15\text{hPa}$	30	35
IVA	Caliente y húmedo	$> 22^{\circ}\text{C} / > 15 \leq 27\text{hPa}$	30	65
IVB	Caliente y muy húmedo	$> 22^{\circ}\text{C} / > 27\text{hPa}$	30	75

Leyenda: Temp.: Temperatura; HR: Humedad relativa.

Fuente: WHO TRS 953. 2009, Annex 2, Appendix 1.

3. Disposiciones generales de los estudios de estabilidad para los IFAs

3.1. Los estudios de estabilidad de los IFA deben cumplir los requisitos descritos en esta regulación. Se aceptarán estudios que no cumplan con algunos de los requisitos, solo si las modificaciones han sido acordadas previamente, caso a caso con el CECMED y se encuentran debidamente justificadas.

3.2. Esta regulación está alineada con lo establecido en las guías que se relacionan a continuación, por lo cual el CECMED acepta los estudios que se realicen según las mismas y las referencien:

- ICH Q1A(R2). *Stability Testing of New Drug Substances and Products*;
- ICH Q1B *Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products*;
- ICH Q1D. *Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products*;
- ICH Q1E. *Evaluation for Stability Data*;
- WHO Technical Report Series No. 1010 de 2018, Annex 10. *Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products*.

3.3. Los estudios de estabilidad se desarrollarán teniendo en cuenta las condiciones correspondientes a la Zona Climática IVb, dentro de la cual se encuentra Cuba.

3.4. La información sobre la estabilidad del IFA es parte integral del enfoque sistemático para la evaluación de la estabilidad de un medicamento.

4. Elementos a considerar en los estudios de estabilidad de IFAs

Los estudios de estabilidad de los IFAs considerarán los elementos que se describen a continuación:

4.1 General

4.1.1 El diseño de los estudios de estabilidad debe basarse en el conocimiento del comportamiento y propiedades del IFA.

4.2 Pruebas de estrés

4.2.1 Las pruebas de estrés ayudan a identificar los probables productos de degradación, lo que a su vez puede contribuir a establecer las vías de degradación y la estabilidad intrínseca de la molécula, así como validar el poder indicador de estabilidad de los procedimientos analíticos utilizados.

4.2.2 La naturaleza de las pruebas de estrés dependerá de la sustancia farmacológica individual y del tipo de medicamento involucrado.

4.2.3 Los estudios de estabilidad deben realizarse en el sistema de envase propuesto para la circulación, e incluir pruebas de aquellos atributos del IFA que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que probablemente influyan en la calidad, seguridad y/o eficacia del medicamento.

4.2.4 Estas pruebas deben cubrir, según corresponda, los atributos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos. Se deben aplicar procedimientos analíticos validados que indiquen la estabilidad.

4.2.5 Las pruebas de estrés pudieran realizarse con un único lote del IFA, por lo que deben incluir el efecto de las temperaturas (en incrementos de 10 °C (p. ej., 50 °C, 60 °C, etc.) por encima de las de las pruebas aceleradas), la humedad (p. ej., 75 % de HR o más), cuando corresponda, la oxidación y fotólisis de la sustancia farmacológica. También deben evaluar la susceptibilidad del fármaco a la hidrólisis en una amplia gama de valores de pH, cuando está en solución o suspensión.

4.2.6 Las pruebas de fotoestabilidad deben formar parte integral de las pruebas de estrés. Las condiciones estándar para las pruebas de fotoestabilidad se describen en *ICH Q1B*.

4.2.7 El examen de los productos de degradación en las condiciones de estrés tiene utilidad para establecer rutas de degradación, así como desarrollar y validar procedimientos analíticos adecuados. Sin embargo, pudiera no ser necesario examinar específicamente ciertos productos de degradación, si se ha demostrado que no se forman en condiciones de almacenamiento aceleradas o a largo plazo.

4.2.8 Los resultados de los estudios de estrés formarán parte integral de la información proporcionada a las autoridades reguladoras.

4.3 Selección de lotes

4.3.1 Los estudios formales de estabilidad de IFA deben realizarse con al menos tres lotes primarios.

4.3.2 Los lotes deben fabricarse como mínimo a escala piloto mediante la misma ruta sintética y utilizando un método de fabricación y procedimiento que simule el proceso final que se utilizará para los lotes de producción.

4.3.3 La calidad general de los lotes de IFA sometidos a estudios formales de estabilidad debe ser representativa de la calidad del material que se fabricará a escala de producción.

4.4 Sistema envase - cierre

4.4.1 Los estudios de estabilidad deben realizarse al IFA envasado en un sistema de envase - cierre que sea igual o simule al envase propuesto para su almacenamiento y distribución.

4.5 Especificación

4.5.1 La especificación hace referencia a los procedimientos analíticos y los criterios de aceptación propuestos.

Para abordar los requisitos de las especificaciones de los IFA el CECMED acepta la aplicación de

los lineamientos ICH Q6A *Specifications: Test Procedures and Acceptance criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances* e ICH Q6B *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological /Biological Products*.

Asimismo, el lineamiento ICH Q3A *Impurities in New Drug Substances*, para la especificación de los productos de degradación en nuevas sustancias activas.

4.5.2 Los estudios de estabilidad deben incluir pruebas de aquellos atributos del IFA que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que probablemente influyan en la calidad, seguridad y/o eficacia del medicamento.

4.5.3 Las pruebas deben cubrir, según corresponda, los atributos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos.

4.5.4 Los procedimientos analíticos que indiquen la estabilidad deben estar validados.

4.6 Frecuencia de las pruebas

4.6.1 Para estudios a largo plazo, la frecuencia de las pruebas debe ser suficiente para establecer el perfil de estabilidad del IFA. Para sustancias farmacológicamente activas con un período de repetición de la prueba propuesta de al menos 12 meses, la frecuencia de las pruebas en condiciones de almacenamiento a largo plazo, normalmente debe ser cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y anualmente a partir de entonces hasta el final del período propuesto.

4.6.2 En estudios acelerados, se recomienda un mínimo de tres puntos de tiempo, incluidos los puntos de tiempo inicial y final (p. ej., 0, 3 y 6 meses), para un estudio de 6 meses de duración. Cuando existe una expectativa (basada en la experiencia de desarrollo) de que los resultados de los estudios acelerados probablemente se acerquen a criterios de cambio significativo, deben realizarse más pruebas, ya sea agregando muestras en el momento final o incluyendo un cuarto momento en el diseño del estudio.

4.6.3 Cuando se requieren pruebas en condiciones intermedias, como resultado de un cambio significativo en la condición de almacenamiento acelerado, debe establecerse una frecuencia de pruebas de al menos cuatro puntos, incluidos los puntos de tiempo inicial y final (por ejemplo, 0, 6, 9, 12 meses); se recomienda un estudio como mínimo de 12 meses.

4.7 Condiciones de almacenamiento

4.7.1 En general, un IFA debe evaluarse en condiciones de almacenamiento (con tolerancias adecuadas) que prueben su estabilidad térmica y, si corresponde, su sensibilidad a la humedad. Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios elegidos deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, el envío y el uso posterior.

Nota 1: Las tolerancias de las condiciones de almacenamiento se definen como las variaciones aceptables, en temperatura y HR, de las instalaciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad.

Nota 2: El equipamiento utilizado debe ser capaz de controlar las condiciones de almacenamiento dentro de los rangos definidos en estas directrices.

Nota 3: Las condiciones de almacenamiento deben ser monitoreadas y registradas.

Nota 4: Los cambios ambientales a corto plazo, debido a la apertura de las puertas de la instalación de almacenamiento, se aceptan como inevitables.

Nota 5: El efecto de las excursiones debido a fallos del equipo debe evaluarse, abordarse e informarse si se considera que afectan los resultados del estudio de estabilidad.

Nota 6: Las excursiones de los parámetros a medir que excedan las tolerancias definidas, por más de 24 horas, deben describirse en el informe del estudio y sus efectos deben ser evaluados.

4.7.2 Para nuevos IFAs, la presentación de los resultados del estudio a largo plazo normalmente debe realizarse durante un periodo de tiempo mínimo de 12 meses, para el número de lotes especificado en la sección 4.3, en el momento de la presentación de la solicitud de registro; debe continuar dicho estudio durante un período de tiempo suficiente para cubrir el período de repetición de prueba o de vida útil propuesto. Para IFAs conocidos se acepta la presentación de los resultados del estudio a largo plazo con un mínimo de 6 meses. Durante la evaluación de la solicitud de registro debe ser presentada la información pendiente para su evaluación.

4.7.3 Los datos de estudios en condiciones aceleradas y, en su caso, intermedias, se puede utilizar para evaluar el efecto de excursiones de corta duración fuera de las condiciones de almacenamiento de la etiqueta como, por ejemplo, las que podrían ocurrir durante el envío y manipulación.

4.7.4 Las condiciones de almacenamiento a largo plazo, acelerado y, cuando corresponda, intermedio de IFAs se detallan a continuación. El caso general se aplica si el IFA no está específicamente cubierto por un escenario de estudio posterior. Se pueden utilizar condiciones de almacenamiento alternativas, siempre que esté justificado.

4.7.4.1 Caso General

Estudio	Condición de almacenamiento	Período de tiempo mínimo cubierto por datos en la solicitud
Largo plazo ^a	25 °C ± 2 °C/ 60 % HR ± 5 % HR o 30 °C ± 2 °C/ 65 % HR ± 5 % HR o 30 °C ± 2 °C/ 75 % HR ± 5 % HR	12 meses o 6 meses como se refiere en la sección 4.7
Intermedio ^b	30 °C ± 2 °C/ 65 % HR ± 5 % HR	6 meses
Acelerado	40 °C ± 2 °C/ 75 % HR ± 5 % HR	6 meses

^a Si los estudios de estabilidad a largo plazo son realizados a 25 °C ± 2 °C/ 60 % HR ± 5 % HR o 30 °C ± 2 °C/ 65 % HR ± 5 % HR o 30 °C ± 2 °C/ 75 % HR ± 5 % HR, determinado por la condición de la zona climática bajo la cual el IFA va a ser almacenado (ver “Condiciones de ensayos de estabilidad a largo plazo como han identificado los Estados Miembros de OMS”). Ensayando a largo plazo bajo condiciones más severas, puede ser una alternativa a la condición de ensayo, por ej. 25 °C / 60 % HR o 30 °C / 65 % HR, para la zona II.

^b Si 30 °C ± 2 °C/ 65% HR ± 5% HR o 30 °C ± 2 °C/ 75% HR ± 5% HR es la condición a largo plazo, entonces no hay condición intermedia.

Fuente: *WHO Technical Report Series No. 1010. Annex 10. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products, 2018.*

497 4.7.4.2 IFA previsto para almacenar en refrigeración.

Estudio	Condición de almacenamiento	Período de tiempo mínimo cubierto por datos en la solicitud
Largo plazo	5 °C ± 3 °C	12 meses o 6 meses como se refiere en la sección 4.7
Acelerado ^a	25 °C ± 2 °C/ 60 % HR ± 5 % HR o 30 °C ± 2 °C/ 65 % HR ± 5 % HR o 30 °C ± 2 °C/ 75 % HR ± 5 % HR	6 meses

498 ^a Si los estudios de estabilidad acelerados son realizados a 25 °C ± 2 °C/ 60 % HR ± 5 % HR o 30°C
499 ± 2 °C/ 65 % HR ± 5 % HR o 30 °C ± 2 °C/ 75 % HR ± 5 % HR, es sobre la base de una evaluación
500 de riesgos. Los ensayos a condiciones aceleradas más severas pueden ser una alternativa a la
501 condición de almacenamiento 25 °C/ 60 % HR o 30 °C/ 65 % HR.

502 Fuente: *WHO Technical Report Series No. 1010. Annex 10. Stability testing of active*
503 *pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products, 2018.*
504

- 505 • Los datos sobre el almacenamiento refrigerado deben evaluarse de acuerdo con la sección 4.9 de
506 estas pautas, excepto en los casos donde se indique explícitamente lo descrito a continuación:
507 – Si se produce un cambio significativo entre los tres y seis meses de prueba, en la condición de
508 almacenamiento acelerado, el período de nueva prueba propuesto debe basarse en los datos
509 disponibles con la condición de almacenamiento a largo plazo.
510 – Si se produce un cambio significativo dentro de los primeros tres meses de prueba en las
511 condiciones de almacenamiento acelerado, se debe proporcionar una discusión que aborde el
512 efecto de las excursiones fuera de las condiciones de almacenamiento declaradas en la
513 etiqueta, por ejemplo, durante el envío o la manipulación. Esta discusión puede respaldarse,
514 si corresponde, con la presentación de pruebas adicionales sobre un solo lote de IFA por un
515 período inferior a tres meses, pero con frecuencias de ensayos mayor de lo habitual. Se
516 considera innecesario continuar probando un IFA durante los seis meses completos, cuando
517 se haya producido un cambio significativo dentro de los primeros tres meses.

518 4.7.4.3 IFA previsto para almacenar en congelación.

Estudio	Condición de almacenamiento	Período de tiempo mínimo cubierto por datos en la solicitud
Largo plazo	– 20 °C ± 5 °C	12 meses o 6 meses como se refiere en la sección 4.7

- 519 • Para IFAs destinados a ser almacenados en un congelador, el período de reanálisis debe basarse
520 en los datos en tiempo real obtenidos en condiciones de almacenamiento a largo plazo.
- 521 • En ausencia de estudios en condiciones de almacenamiento acelerado para IFAs destinados a ser
522 almacenados en congelación, deben realizarse pruebas en un solo lote a temperatura elevada (por
523 ejemplo, 5°C ± 3°C, 25°C ± 2°C o 30 °C ± 2 °C) durante un período de tiempo adecuado, para
524 abordar el efecto de excursiones de corta duración fuera de las condiciones de almacenamiento

525 de etiquetas propuestas, por ejemplo, durante el envío o manipulación.

526 Fuente: *WHO Technical Report Series No. 1010. Annex 10. Stability testing of active*
527 *pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products, 2018.*

528

529 4.7.4.4 IFA destinado al almacenamiento por debajo de – 20 °C.

530 Los IFAs destinados a almacenarse por debajo de – 20 °C deben tratarse caso por caso.

531 **4.8 Compromiso de estabilidad**

532 4.8.1 Cuando los datos disponibles de estabilidad a largo plazo sobre lotes primarios no cubren el
533 período de reanálisis otorgado en el momento de la aprobación, el titular debe comprometerse a
534 continuar los estudios de estabilidad después de la aprobación, para establecer firmemente el período
535 de reanálisis.

536 4.8.2 Cuando el expediente de registro incluye datos de estabilidad a largo plazo sobre tres lotes de
537 producción que cubren el período de reanálisis propuesto, se considera innecesario un compromiso
538 posterior a la aprobación. En caso contrario, deberá asumirse alguno de los siguientes compromisos:

539 • Si la solicitud incluye datos de estudios de estabilidad en al menos tres lotes de producción, debe
540 comprometerse a continuar estos estudios durante el período de reanálisis propuesto.

541 • Si la solicitud incluye datos de estudios de estabilidad en menos de tres lotes de producción, debe
542 comprometerse a continuar estos estudios durante el período de reensayo propuesto y a colocar
543 lotes de producción adicionales, hasta tres en total, en estudios de estabilidad a largo plazo.
544 durante el período de reanálisis propuesto.

545 • Si la solicitud no incluye datos de estabilidad sobre lotes de producción, debe establecerse el
546 compromiso de someter los primeros tres lotes de producción a estudios de estabilidad a largo
547 plazo, durante el período de reanálisis propuesto.

548 4.8.3 El protocolo de estabilidad utilizado para los estudios a largo plazo con los lotes de
549 compromiso, debe ser el mismo que el utilizado para los lotes primarios, a menos que se justifique
550 científicamente lo contrario.

551 **4.9 Evaluación**

552 4.9.1 El objetivo del estudio de estabilidad es establecer un período de repetición de los ensayos,
553 aplicable a todos los lotes futuros del IFA fabricado en circunstancias similares, basándose en las
554 pruebas realizadas a un mínimo de tres lotes del IFA y la evaluación de la información resultante de
555 las mismas (incluidos, según corresponda, los resultados de las pruebas físicas, químicas, biológicas
556 y microbiológicas). El grado de variabilidad de los lotes individuales afecta la confianza de que un
557 lote de producción futuro permanecerá dentro de las especificaciones, durante el período de
558 reanálisis asignado.

559 4.9.2 Los datos pueden mostrar tan poca degradación y tan poca variabilidad que al mirarlos resulta
560 evidente que el período de reanálisis o la vida útil solicitados es permisible. En estas circunstancias,
561 normalmente no es necesario realizar el análisis estadístico y debe presentarse la justificación de la
562 omisión.

563 4.9.3 Un enfoque para analizar los datos sobre un atributo cuantitativo que se espera que cambie
564 con el tiempo es determinar el momento en el que el límite de confianza del 95 % de un lado de la

curva cruza el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad entre lotes es pequeña, resulta ventajoso combinar los datos en una estimación general. Esto puede hacerse aplicando primero pruebas estadísticas apropiadas (por ejemplo, valores de P para un nivel de significación de rechazo de más de 0,25) a las pendientes de las líneas de regresión y a las intersecciones de tiempo cero para los lotes individuales. Si no es apropiado combinar datos de varios lotes, el período general de reanálisis debe basarse en el tiempo mínimo que se puede esperar que un lote permanezca dentro de los criterios de aceptación.

4.9.4 La naturaleza de cualquier relación de degradación determinará si los datos deben transformarse para el análisis de regresión lineal. Por lo general, la relación puede representarse mediante una función lineal, cuadrática o cúbica en una escala aritmética o logarítmica. Deben emplearse métodos estadísticos para probar la bondad de ajuste de los datos de todos los lotes y de los lotes combinados, cuando corresponda, a la línea o curva de degradación supuesta.

4.9.5 La extrapolación limitada de los datos en la condición de almacenamiento a largo plazo, más allá del rango observado para extender el período de reanálisis o la vida útil, puede realizarse si está justificado. Esta justificación debe basarse en lo que se sabe sobre el mecanismo de degradación, los resultados de las pruebas en condiciones aceleradas, la bondad de ajuste de cualquier modelo matemático, el tamaño del lote, así como la existencia de datos de estabilidad que lo respalden. Sin embargo, esta extrapolación supone que la misma relación de degradación continuará aplicándose más allá de los datos observados (consulte ICH Q1E).

4.9.6 Cualquier evaluación debe cubrir no sólo el ensayo, sino también los niveles de productos de degradación y otros atributos que sean apropiados.

4.10 Rotulado

4.10.1 Debe establecerse la declaración de las condiciones de almacenamiento para el etiquetado de acuerdo con los requisitos nacionales /regionales pertinentes. La declaración debe basarse en la evaluación de la estabilidad del IFA. Cuando corresponda, deben proporcionarse instrucciones específicas, particularmente para aquellos IFA que no toleren la congelación o excursiones de la temperatura de almacenamiento.

4.10.2 El uso de términos como “condiciones ambientales” o “temperatura ambiente” deben evitarse.

4.10.3 Declaraciones recomendadas en el etiquetado para IFAs (con respaldo en los estudios de estabilidad)

Condiciones de ensayo bajo las cuales ha sido demostrada la estabilidad del IFA	Declaración recomendada para el etiquetado ^a
25 °C/ 60 % HR (largo plazo) 40 °C/ 75 % HR (acelerado)	“No almacenar sobre 25 °C”
25 °C/ 60 % HR (largo plazo) 30 °C/ 65 % HR (intermedio, fallo durante los estudios de estabilidad acelerados)	“No almacenar sobre 25 °C” ^b
30 °C/ 65 % HR (largo plazo) 40 °C/ 75 % HR (acelerado)	“No almacenar sobre 30 °C” ^b
30 °C/ 75% RH (largo plazo) 40 °C/ 75% RH (acelerado)	“No almacenar sobre 30 °C”
5 °C ± 3 °C	” Almacenar en refrigeración (2 °C a 8 °C)”

Condiciones de ensayo bajo las cuales ha sido demostrada la estabilidad del IFA	Declaración recomendada para el etiquetado ^a
-20 °C ± 5 °C	“Almacenar en congelación”

^a Durante el almacenamiento, embarque y distribución del IFA, serán aplicadas las Buenas Prácticas de Distribución y Comercialización vigentes (*GTDP*, de sus siglas en inglés) para materiales de partida farmacéuticos. Los detalles sobre el almacenamiento y los requerimientos de etiquetado pueden encontrarse en las Directrices de OMS de buenas prácticas de almacenamiento para productos farmacéuticos.

^b Siempre que sea aplicable debe adicionarse “Proteger de la humedad”.

4.10.4 A partir de la información de estabilidad debe derivarse un período de reanálisis y, si corresponde, debe rotularse una nueva fecha de reensayo en la etiqueta del envase.

4.11 Estudios de estabilidad en curso (*ongoing*)

4.11.1 La estabilidad del IFA debe monitorearse de acuerdo con un proceso continuo y programa adecuado, que permita detectar cualquier problema de estabilidad (p. ej. cambios en los niveles de los productos de degradación). El objetivo del programa de estabilidad en curso es monitorear el IFA y determinar que el mismo permanece, y puede esperarse que permanezca, dentro de sus especificaciones bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, durante el período de reanálisis o vida útil, en los futuros lotes.

4.11.2 El programa de estabilidad en curso debe describirse en un documento escrito o protocolo y los resultados presentados en un informe formal que debe estar disponible. La información mínima que contendrá el protocolo de estabilidad para la elaboración del informe de resultados, se presenta en la sección 5.

4.11.3 El protocolo del programa de estabilidad en curso debe extenderse hasta el final del período de reanálisis o vida útil del IFA.

4.11.4 Debe agregarse al menos un lote de producción de IFA por año, a menos que no se produzca ninguno durante ese período, al programa de monitoreo de estabilidad *ongoing*. Generalmente, la frecuencia de ensayos debe ser al menos cada 6 meses durante el primer año; posteriormente debe ser anual, para confirmar la estabilidad.

4.11.5 En determinadas situaciones, deben incluirse lotes adicionales en el programa de estabilidad *ongoing* y pueden requerirse ensayos más frecuentes. Por ejemplo, un estudio de estabilidad debe iniciarse después de cualquier cambio significativo o desviación significativa de la ruta sintética, proceso o sistema de envase cierre, que pueda tener un impacto en la estabilidad del IFA (consulte la sección 4.12 Variaciones o cambios).

4.11.6 Los resultados fuera de especificación (*OOS* de sus siglas en inglés) o tendencias atípicas significativas deben investigarse.

4.11.7 Cualquier cambio significativo confirmado o resultado *OOS* debe informarse inmediatamente al fabricante del producto terminado correspondiente. Debe considerarse, en consulta con las autoridades competentes y fabricantes de productos terminados, el posible impacto sobre los lotes distribuidos.

4.11.8 Debe estar disponible un resumen de todos los datos generados, incluidas las conclusiones provisionales del programa de estabilidad, que estará sujeto a revisiones periódicas.

5. Protocolo de los estudios de estabilidad

5.1 Para planificar y organizar los estudios de estabilidad debe elaborarse un protocolo o plan detallado, que permita generar los datos de estabilidad que respaldarán el periodo de reensayo o vida útil del IFA y las condiciones de almacenamiento que se propongan.

5.2 El protocolo debe incluir, como mínimo, los siguientes parámetros:

- número de lote(s) y diferentes tamaños de lote, si procede; el tamaño de lote debe registrarse, si los mismos difieren
- parámetros de pruebas físicas, químicas, microbiológicas y biológicas relevantes, con los criterios de aceptación o la referencia a las especificaciones adjuntas. Ejemplos de parámetros relevantes para IFAs se detallan a continuación:
 - La descripción y apariencia, la valoración y los productos de degradación deben ser evaluados para todos los IFAs.
 - Como algunas sustancias relacionadas pudieran solamente ser identificadas como productos de degradación en los resultados de los estudios de estabilidad, todas las sustancias específicas relacionadas deben ser monitoreadas como parte de estos estudios.
 - Otros parámetros que pudieran ser susceptibles de cambiar deben ser estudiados, siempre que sea aplicable, como el tamaño de partícula y polimorfismo, cuando sea relevante para IFAs de baja solubilidad.
- referencia a los métodos de ensayo;
- descripción del (los) sistema(s) de envase cierre;
- frecuencia de ensayos;
- plan de muestreo con el número total de muestras de cada ensayo.

5.3 El protocolo debe presentarse junto con el informe de los resultados de los estudios de estabilidad, que contendrá, como mínimo, la información siguiente:

5.3.1 Datos generales del estudio, que permitan la trazabilidad con el protocolo de estabilidad.

5.3.2 Resultados: 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. La información se proporcionará lo más actualizada posible.

5.3.3 Discusión: Deben declararse las tendencias observadas, cambios significativos y resultados fuera de especificaciones. A la hora de resumir las observaciones de resultados de los estudios de estabilidad, en correspondencia con los ensayos evaluados, deben considerarse los elementos siguientes:

- Para ensayos cualitativos declarar, como mínimo, si se cumplen las especificaciones.
- Para ensayos cuantitativos debe indicarse el rango de valores obtenidos, o el mayor, en parámetros como humedad e impurezas, o el menor, para la valoración o potencia, según corresponda
- En el parámetro de valoración o potencia, debe declararse si existe o no alguna tendencia, el

673 cumplimiento de las especificaciones o si existen resultados fuera de los criterios de aceptación
674 especificados.

675 • Para las impurezas se declararán tendencias y se especificará cuáles son los productos de
676 degradación.

677 • Para el ensayo de disolución, el límite se expresará en función del valor Q, en correspondencia
678 con las farmacopeas oficiales en Cuba; para cada punto de muestreo se reportarán los valores
679 individuales y el promedio, para verificar que cumplen con las especificaciones y el promedio,
680 para comprobar si existe alguna tendencia, respectivamente.

681 • Deben incluirse los datos estadísticos, pronósticos y gráficos, cuando proceda.

682 5.3.4 Desviaciones: se detallarán las desviaciones al protocolo.

683 5.3.5 Conclusiones: Debe incluirse, entre otras, la propuesta del periodo de reensayo o de vida útil
684 y de las condiciones de almacenamiento para el IFA.

685 **6. Control de cambios**

686 a) Se modificó el nombre de la regulación para ampliar su alcance y no limitarla solo a los IFA
687 nuevos.

688 b) Se modificó el orden y estructura respecto a las características y el diseño de los estudios de
689 estabilidad con el objetivo de lograr mayor correspondencia con las guías de ICH y OMS,
690 fundamentalmente.

691 c) En generalidades se hizo explícita la alineación con las disposiciones reguladoras
692 internacionales citadas de OMS e ICH.

693 d) Se actualizaron y precisaron diversos tópicos para cumplir con el principio de claridad de las
694 Buenas Prácticas Reguladoras del CECMED y posibilitar la mejor comprensión. Se incluyeron
695 16 nuevos términos y definiciones, se incluyeron nuevos apartados con información relevante
696 sobre las condiciones de almacenamiento para los estudios en la zona climática IVb y se
697 reajustaron las frecuencias de realización de estudios de estabilidad, en consonancia con las
698 tendencias internacionales vigentes.

699 e) Se eliminan el Anexo No. 1 Ejemplo de presentación de resultados

700 f) Se elimina el Anexo No. 2 Compromiso del Solicitante de Inscripción en el Registro de
701 Medicamentos sobre Estudios de Estabilidad de Nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos

702 **7. Bibliografía**

703 7.1 Centro para el Control Estatal de la Calidad los Medicamentos. Resolución No. 35/2000.
704 Regulación No. 24-2000 Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de
705 nuevos ingredientes farmacéuticos activos. [Internet]. La Habana: CECMED; 2000. [citado
706 25 junio 2024]. Disponible en:
707 [https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_25-00.pdf#overlay-](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_25-00.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D17)
708 [context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D17](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_25-00.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D17)

709 7.2 Centro para el Control Estatal de la Calidad los Medicamentos. Resolución No. 36/2000.
710 Regulación No. 25-2000 Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de
711 productos biológicos y biotecnológicos. [Internet]. La Habana: CECMED; 2000. [citado 25
712 junio 2024]. Disponible en:

https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_25-00.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D17

- 7.3 Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución No. 64/2012. Regulación No. 61-2012. Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos de uso humano. [Internet]. La Habana: CECMED; 2012. [citado 25 junio 2024]. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_61-2012red.pdf
- 7.4 Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución No. 112/2020: Regulación G 94-20 Lineamientos del Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano Adoptados por el CECMED. [Internet]. La Habana: CECMED; 2020. [citado 25 junio 2024]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.%20Reg.%20ICH.pdf>
- 7.5 Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Principios y Política de las Buenas Prácticas Reguladoras del CECMED [Internet]. La Habana: CECMED; 2023 [citada 7 septiembre 2023]. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.No_.69%20Prin%20y%20Polit%20de%20las%20BPR..pdf
- 7.6 International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical Products. Q1A(R2). Stability Testing of New Drug Substances and Products. [Internet]. ICH. 2003. [citado 25 junio 2024]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.7 International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical Products. Q1B. Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products. [Internet]. ICH. 1996. [citado 25 junio 2024]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.8 International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical Products. Q1D. Bracketing and Matrixing designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products. [Internet]. ICH. 2002. [citado 25 junio 2024]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.9 International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical Products. Q1E. Evaluation for Stability Data. [Internet]. ICH. 2003. [citado 25 junio 2024]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.10 International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical Products. Q1F. Stability data package for registration applications in climatic zones III and IV. [Internet]. ICH. 2006. [citado 25 junio 2024]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.11 International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical Products. ICH Q3A Impurities in New Drug Substances. [Internet]. ICH. 2006. [citado 25 junio 2024]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.12 International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical Products. Q5C Quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological Products. [Internet]. ICH. 1996. [citado 25 junio 2024]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.13 International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical Products. ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances e ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological /Biological Products. [Internet].

- ICH. 2006. [citado 25 junio 2024]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.14 World Health Organization. Technical Report Series No. 953. Annex 2. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Appendix 1 Long-term stability testing conditions as identified by WHO Member States. [Internet]. WHO. 2009. [citado 25 junio 2024]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs953-annex2-appendix1-stability-conditions-table-2018.pdf?sfvrsn=74032aec_12&download=true
- 7.15 World Health Organization. Technical Report Series No. 1010. Annex 10. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. [Internet]. WHO. 2018. [citado 25 junio 2024]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs1010-annex10-who-stability-testing-of-active-pharmaceutical-ingredients.pdf?sfvrsn=7cb7a4c9_4&download=true
- 7.16 World Health Organization. Technical Report Series No. 986. Annex 2. WHO Good manufacturing practices for pharmaceutical products: Main principles. [Internet]. WHO; 2014. [citado 25 junio 2024]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/inspections/trs986annex2.pdf?sfvrsn=320c9e62_6&download=true

ANEXO II

MODIFICACIÓN DEL GRUPO DE LINEAMIENTOS ICH DE CALIDAD (Q) DE LA REG. G 94-20 LINEAMIENTOS DE ICH PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS POR CECMED

Grupo de Lineamientos de ICH de Calidad (Q)			
No.	ICH No.	Nombre del Lineamiento	Disposición Reguladora del CECMED que lo reconoce
1.	Q1A(R2)	<i>Stability testing of new drug substances and products</i> Aprobado en 2003-02-06	- Resolución CECMED No. 42/2024 Regulación M 23-24 <i>Requisitos para los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos terminados nuevos y conocidos, en su Edición 2.</i> - Resolución CECMED No. /2026 Regulación MB 24-26 <i>Requerimientos de los estudios de estabilidad de Ingredientes Farmacéuticos Activos, en su Edición 2.</i>
2.	Q1B	<i>Stability Testing: photostability Testing of New Drug Substances & Products</i> -En condiciones de Zona Climática IVb- Aprobado en 1996-11-06	
3.	Q1D	<i>Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products</i> Aprobado 2002-02-07.	
4.	Q1E	<i>Evaluation for Stability Data</i> Aprobado 2003-02-06	
5.	Q2(R1)	<i>Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology</i> Aprobado en 1996-11-06 2005-11-02 Referenciado del 1994-10-27	- Resolución CECMED No. 40/2014, del 2014-05-12 que aprobó el Anexo No.1 de las <i>Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos, Validación de Métodos Analíticos.</i>
6.	Q3A(R2)	<i>Impurities in New Drug Substances</i> Aprobado en 2006-10-25	- Resolución CECMED No. 221/2015 del 2015-12-11, que aprobó la Regulación M 83-15, <i>Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biológicos de uso humano.</i> - Resolución CECMED No. 64/2012, del 2012-04-24, que aprobó la Regulación No. 61-2012, <i>Requisitos para el registro sanitario de medicamentos de uso humano.</i>
7.	Q3B(R2)	<i>Impurities in New Drug Products</i> Aprobado en 2006-06-02	- Resolución CECMED No. 221/2015 del 2015-12-11, que aprobó la Regulación M 83-15, <i>Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biológicos de uso humano.</i>
8.	Q5B	<i>Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products</i> Aprobado en 1995-11-30	- Resolución BRPS No. 03/2006 del 2006-10-18, que aprobó el Anexo No. 09 de la Regulación No. 16-2012, <i>Buenas Prácticas para la Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos.</i>
9.	Q5C	<i>Stability Testing of Biotechnological/</i>	- Resolución CECMED No. 36/2000 del 2000-09-28, que aprobó la Regulación 25-2000,

Grupo de Lineamientos de ICH de Calidad (Q)			
No.	ICH No.	Nombre del Lineamiento	Disposición Reguladora del CECMED que lo reconoce
		<i>Biological Products</i> Aprobado en 1995-11-30	<i>Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos biológicos y biotecnológicos.</i>
10.	Q5D	<i>Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products</i> Aprobado en 1997-07-16	- Resolución BRPS No. 03/2006 del 2006-10-18, que aprobó el Anexo No. 09 de la Regulación No. 16-2012, <i>Buenas Prácticas para la Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos.</i>
11.	Q6B	<i>Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products</i> Aprobado en 1999-03-10	- Resolución CECMED No. 221/2015 del 2015-12-11, que aprobó la Regulación M 83-15, <i>Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biológicos de uso humano.</i> - Resolución BRPS No. 03/2006 del 2006-10-18, que aprobó el Anexo No. 09 de la Regulación No. 16-2012, <i>Buenas Prácticas para la Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos.</i>
12.	Q7	<i>Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients</i> Aprobado en 2000-11-11	- Resolución BRPS No. 03/2006 del 2006-10-18, que aprobó el Anexo No. 09 de la Regulación No. 16-2012, <i>Buenas Prácticas para la Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos.</i>
13.	Q8(R2)	<i>Pharmaceutical Development</i> Aprobado en 2009-08-01	- Resolución CECMED No. 156/2012 del 2012-09-17, que aprobó la Regulación No. 16-2012, <i>Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos.</i>
14.	Q9	<i>Quality Risk Management</i> Aprobado en 2005-11-09	- Resolución CECMED No. 156/2012 del 2012-09-17, que aprobó la Regulación No. 16-2012, <i>Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos</i> - Resolución CECMED No. 155/2012 del 2012-09-13, que aprobó la <i>Guía de Administración de Riesgo a la Calidad.</i>
15.	Q10	<i>Pharmaceutical Quality System</i> Aprobado en 2008-04-06	- Resolución CECMED No. 156/2012 del 2012-09-17, que aprobó la Regulación No. 16-2012, <i>Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos.</i>
16.	Q11	<i>Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)</i>	- Resolución CECMED No. 156/2012 del 2012-09-17, que aprobó la Regulación No. 16-2012, <i>Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos.</i>

Grupo de Lineamientos de ICH de Calidad (Q)			
No.	ICH No.	Nombre del Lineamiento	Disposición Reguladora del CECMED que lo reconoce
		Aprobado en 2012-05-01	

Nota: La Circular CECMED No. 3/2000 del 2000-08-30, *Regulaciones internacionales relacionadas con la producción y control de productos biológicos*, vigente en diciembre de 2020 fue derogada por la Resolución CECMED No. 123/2022 de fecha 25 de julio de 2022, por lo que se omite en la presente actualización.

DOCUMENTO DE OPINIÓN

REQUERIMIENTOS PARA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS, EDICIÓN 2

CIRCULACIÓN EXTERNA

La Sección de Políticas y Asuntos Regulatorios continúa trabajando para mejorar la calidad de las DDRR 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 Reguladoras.

En la búsqueda de soluciones para elevar la contribución de los involucrados en el proceso de elaboración de DDRR del Sistema Regulador 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.

En todos los casos se requiere la respuesta mediante correo electrónico con el criterio del especialista consultado, empleando una de las siguientes tres opciones (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.

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**