

REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PUBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

REGULACION No. 25 - 2000

**REQUERIMIENTOS DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA EL REGISTRO DE
PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS**

1. GENERALIDADES

Las sustancias y productos farmacéuticos biológicos o elaborados con las técnicas del ADN recombinante, son por definición, nuevas sustancias o productos, dada la elevada influencia de sus métodos biológicos de obtención, manufactura y ensayo que hacen tan variadas sus posibilidades de cambios, lo que implica que deben considerarse siempre como nuevos.

Este criterio aplica también para sus estudios de estabilidad. Pueden existir sustancias o productos con patrones o vías de descomposición totalmente desconocidas y otros para los que se dispone de conocimientos y/o informes preliminares sobre la estabilidad misma y también sobre los métodos analíticos específicos a emplear para estos ensayos.

Aunque no constituye el factor predominante, las características de la estabilidad de las sustancias y productos biológicos/ biotecnológicos, dependen también de la forma farmacéutica y ésta a su vez de factores tales como los relacionados con la formulación y el envase primario.

Para estas sustancias y productos se aplican en general, a menos que otra cosa se especifique, los requerimientos para los estudios de estabilidad de nuevas sustancias y nuevos productos establecidos en las Regulaciones del CECMED sobre:

- Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Nuevos Ingredientes Activos Farmacéuticos
- Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Conocidos

El objetivo de esta Regulación es establecer las particularidades correspondientes a las sustancias activas y a los productos biológicos y biotecnológicos

Las sustancias y productos biológicos /biotecnológicos son particularmente sensibles a los factores ambientales tales como los cambios de temperatura, a la oxidación, la luz y el contenido iónico entre otros. Para mantener la actividad biológica y evitar la degradación, se deben mantener en estrictas condiciones de almacenamiento.

Las metodologías analíticas necesarias para evaluar la estabilidad de estos productos pueden ser muy complejas, por lo que deben formar parte del programa de los estudios de estabilidad, métodos físico- químicos, bioquímicos e inmunoquímicos para la evaluación de la actividad biológica de la entidad molecular y de la detección cuantitativa de los productos de degradación cuando las características de la pureza molecular del producto lo permiten.

Para este tipo de productos, la información que avala el tiempo y las condiciones de almacenamiento debe partir de estudios de estabilidad realizados a largo plazo en tiempo y condiciones de almacenamiento reales. Tal y como procede para los restantes productos farmacéuticos, deben conducirse los estudios que actualicen los datos iniciales de la estabilidad.

La fecha de vencimiento aprobada para el producto por la Autoridad Reguladora de Medicamentos CECMED y sus condiciones de almacenamiento (cuando proceda), que son las conclusiones de los estudios de estabilidad, deben indicarse en el rotulado para la seguridad de los pacientes y el uso racional de los medicamentos.

Esta Regulación se aplica a proteínas y polipéptidos bien caracterizados y sus derivados, a los productos de los cuales los mismos son componentes, y que fueron aislados de tejidos, fluidos biológicos, cultivo de tejidos o producidos mediante técnicas de ADN recombinante, tales como:

- ◆ Citocinas: Interferones, Interleucinas, factores estimuladores de colonias y factores de necrosis tumoral
- ◆ Eritropoyetinas
- ◆ Activadores plasminógenos
- ◆ Factores de sangre y plasma
- ◆ Albúminas e inmunoglobulinas
- ◆ Hormonas de crecimiento
- ◆ Factores de crecimiento
- ◆ Insulinas
- ◆ Anticuerpos monoclonales
- ◆ Vacunas formadas por proteínas o polipéptidos bien caracterizados
- ◆ Vacunas convencionales (previa consulta con el CECMED)

Esta Regulación no es aplicable para:

- ◆ Antibióticos
- ◆ Extractos alergénicos
- ◆ Heparinas
- ◆ Vitaminas
- ◆ Sangre total
- ◆ Componentes celulares de la sangre

Las proteínas y polipéptidos, así como otras sustancias biológicas /biotecnológicas que no se encuentren bien caracterizadas se evaluarán sobre la base de su análisis caso a caso, al igual que los aislados de tejidos y fluidos biológicos tales como sangre.

2. DEFINICIONES

Las definiciones que se brindan a continuación se aplican a los términos empleados en la presente Regulación. En otro contexto pudieran tener un significado diferente.

Fecha de fabricación

La que se establece en los lotes individuales e indica la fecha en la que se completa la preparación y formulación de los mismos. Puede establecerse también como la fecha en la que se inicia el último ensayo de potencia válido. Se expresa normalmente en mes y año.

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.

Nota: La misma se establece sumando a la fecha de fabricación el plazo o período de validez, o vida de estante.

Impurezas

Cualquier componente de la sustancia o del producto en el envase final que no sea la entidad química que está definida como la sustancia, como un excipiente o como otro aditivo del producto. Son las variantes moleculares que se encuentran en la población de moléculas heterogéneas biosintetizadas así como los productos de degradación.

Ingrediente activo

Corresponde al producto a granel o sustancia activa, también identificada como materia prima activa (MPA).

Nota: Es el producto después de la purificación pero antes de la formulación definitiva. Se obtiene a partir de una suspensión a granel, se mantiene en un solo recipiente y se utiliza para preparar la forma farmacéutica definitiva.

Potencia

Es la habilidad o capacidad específica de un producto de alcanzar el efecto para el cual se destina. Está basada en la medición de algún atributo del producto determinado mediante métodos cuantitativos adecuados, in vitro in vivo y representa la medida cuantitativa de la actividad biológica.

Nota: En general el ensayo incluye un material de referencia calibrado directa o indirectamente contra el material nacional o internacional correspondiente.

Producto conjugado

Es el compuesto por un ingrediente activo como puede ser un péptido o carbohidrato, unido de forma covalente o no covalente a un transportador ("carrier"), como por ejemplo una proteína, péptido o mineral orgánico, con el objetivo de incrementar la eficacia o la estabilidad del producto.

Producto de degradación

Es la molécula resultante de un cambio en la sustancia a través del tiempo debido a cambios tales como deamidación, oxidación, agregación y proteólisis, ocurridos en su producción o almacenamiento y que puede ser activa. Los productos de degradación constituyen impurezas.

Producto Intermedio o Intermediario

Es un material producido durante un proceso de producción y que no es ni la sustancia activa ni el producto, pero cuya fabricación es crítica para la exitosa fabricación de la sustancia activa o del producto. En general, un intermediario es cuantificable y se pueden establecer sus especificaciones para asegurar el completamiento exitoso del paso, antes de que el proceso continúe.

Producto Terminado o Producto en su Envase Final

Es el producto final en su envase definitivo

Producción a escala industrial

Es la producción que se realiza generalmente a la escala de las instalaciones destinadas a la fabricación del producto para la comercialización

Producción a escala piloto

Es la producción de la sustancia o el producto final mediante un proceso totalmente representativo y que simula el que será aplicado industrialmente, pero es de menor escala. Los

métodos de expansión celular, cosecha y purificación del producto deben ser idénticos excepto en la escala de producción.

3. PARTICULARIDADES DEL DISEÑO

3.1 Selección de lotes

3.1.1 Para el Ingrediente Activo

Necesidad. El ingrediente activo o MPA requiere de la presentación de estudios de estabilidad para el registro del producto terminado, cuando va a ser almacenada después de su producción, pero antes de la formulación y fabricación del producto.

Régimen de Ensayos. Tiempo mínimo de duración de los estudios. Siempre que se soliciten períodos de validez para el almacenamiento mayores de 6 meses, a la fecha de la solicitud deben presentarse los resultados de los datos de estabilidad en tres lotes, de 6 meses como mínimo, con el compromiso del solicitante de que durante el transcurso de la evaluación se completarán los estudios para el período de validez propuesto.

Siempre que se soliciten períodos de validez para el almacenamiento menores de 6 meses, los resultados de los datos de estabilidad mínimos que deben presentarse con la solicitud se consultarán con el CECMED caso a caso.

Dado que el período de validez de los productos biológicos /biotecnológicos se basan en los estudios a tiempo y temperatura reales, durante el proceso de evaluación y revisión deben continuar realizándose actualizaciones de la información de la estabilidad inicial.

Envases. Los lotes del ingrediente activo o MPA que se incluyen en los estudios de estabilidad deben ser almacenados en contenedores representativos de los envases que realmente se emplearán para su manipulación en el proceso de manufactura. Pueden aceptarse recipientes de menor tamaño, siempre y cuando estén contruidos del mismo material y empleen el mismo sistema de contenedor /cierre que se empleará durante la manufactura.

3.1.2 Para los Productos Intermedios o Intermediarios

Pudiera requerirse información sobre la estabilidad de ciertos productos intermedios que resultan críticos en la producción del producto final de algunos productos biológicos y biotecnológicos. Ellos brindan información sobre el proceso y son importantes debido a que la confirmación de los resultados de estudios de estabilidad realizados a escala piloto se realiza con lotes fabricados en procesos a escala industrial.

3.1.3 Para el producto en el envase final

Número de lotes. Deben presentarse los resultados de estudios de estabilidad con 3 lotes en el envase final representativo del que se empleará a escala de producción. Siempre que sea posible estos lotes deben estar fabricados con diferentes lotes del ingrediente activo o MPA.

Tipos de lotes. Pueden presentarse lotes a escala de planta piloto conjuntamente con la solicitud del trámite correspondiente, sobre la base del compromiso del Solicitante de incluir en un programa de estabilidad a largo plazo, los 3 primeros lotes a escala industrial después de la aprobación y de informar al CECMED si los mismos en el estudio a largo plazo incumplen sus especificaciones o no son representativos de los utilizados en los estudios preclínicos o clínicos. En el Anexo No. 1 se muestra el " Compromiso del Solicitante de Inscripción en el Registro de Medicamentos sobre Estudios de Estabilidad de Nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos " a llenar en estos casos.

Régimen de Ensayo. Tiempo mínimo de duración de los estudios. Siempre que se soliciten períodos de almacenamiento mayores de 6 meses, a la fecha de la solicitud deben presentarse los resultados de los datos de estabilidad de 6 meses como mínimo, con el compromiso del Solicitante de que durante el transcurso de la evaluación se completarán los estudios para el período de validez propuesto.

Siempre que se soliciten períodos de almacenamiento menores de 6 meses, los resultados de los datos de estabilidad mínimos que deben presentarse con la solicitud, se consultarán con el CECMED caso a caso.

Dado que el plazo o período de validez del producto se basa en los estudios a tiempo y temperatura reales, durante el proceso de evaluación y revisión deben continuar realizándose actualizaciones de la información de estabilidad inicial.

Tipos de lotes. Pueden presentarse lotes a escala de planta piloto conjuntamente con la solicitud del trámite correspondiente, sobre la base del compromiso del Solicitante de incluir en un programa de estabilidad a largo plazo, los 3 primeros lotes a escala industrial después de la aprobación y de informar al CECMED si los mismos en el estudio a largo plazo incumplen sus especificaciones o no son representativos de los utilizados en los estudios preclínicos y clínicos.

3.2 Muestreo

El método de muestreo normal implica que para todos los lotes objeto de estudio se ensayan en cada punto de muestreo establecido para cada variable a evaluar. Sin embargo, los recursos que ello implica hacen aconsejable el empleo de planes de muestreos reducidos en situaciones tales como las de un producto que se distribuye en lotes con la única diferencia del volumen de llenado, del número de unidades o de la masa.

Los dos métodos de muestreo más comúnmente empleados y aceptados para los programas de estudios de estabilidad son el matricial y el de corchetes o "bracketing".

El diseño matricial puede ser aplicado solamente cuando existe suficiente documentación confirmatoria de que la estabilidad de las muestras ensayadas es representativa de la estabilidad de todas las muestras, ya que en cada punto de muestreo se ensayan diferentes fracciones o grupos de muestras y de esta forma la matriz se explora en todos sus puntos.

Deben identificarse las diferencias en las muestras para el mismo producto, por ejemplo en diferentes lotes, diferentes fortalezas, diferentes tamaños del mismo cierre y posiblemente en algunos casos, diferentes sistemas de contenedor /cierre.

El sistema matricial no puede aplicarse a muestras con diferencias que puedan afectar la estabilidad tales como diferentes fortalezas y diferentes contenedores/cierres, donde no se pueda confirmar que los productos responden similarmente bajo las condiciones de almacenamiento.

Diseño de corchetes o "bracketing" de muestreo reducido puede ser aplicado cuando se emplea la misma fortaleza y el mismo sistema contenedor/cierre para tres o más contenidos de llenado. En estos casos fabricante puede colocar en su estudio de estabilidad y ensayar solamente uno de ellos, ya sea el mayor o el menor, ya que este diseño asume que la estabilidad de las muestras de condiciones intermedias están representadas por la de los extremos. En ciertos casos puede que se requiera de la demostración de que todas las muestras están adecuadamente representadas por los datos recogidos en los extremos.

4 PERFIL INDICATIVO DE LA ESTABILIDAD

De manera general no existe un ensayo o parámetro que profile las características de estabilidad de los productos biológicos/biotecnológicos. Por este motivo debe proponerse un perfil indicativo de la estabilidad que brinde seguridad de que serán detectados los cambios en la identidad, pureza y potencia del producto.

El solicitante debe presentar con la solicitud, la validación de los métodos comprometidos con la evaluación del perfil de estabilidad y deben estar disponibles los datos de la misma para su revisión.

Los ensayos a incluir son específicos del producto, por lo que a continuación se refieren diferentes aspectos típicos de las características de estos productos que deben documentarse para demostrar la estabilidad, pero que no son los únicos.

4.1 Protocolo

El expediente para la solicitud del registro debe incluir un protocolo detallado con toda la información necesaria de la evaluación del ingrediente activo o del producto que avale el período de validez y las condiciones de almacenamiento propuestas mediante la demostración de la estabilidad a todo lo largo de las mismas.

El protocolo debe incluir:

- ◆ Especificaciones bien definidas
- ◆ Intervalo de ensayo
- ◆ Evaluación conforme los métodos estadísticos
- ◆ Información en general como se establece para las nuevas sustancias y productos en las regulaciones del CECMED sobre " Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Ingredientes Farmacéuticos Activos y " Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Nuevos y Conocidos ", bajo el acápite de **Informe**.

4.2 Potencia

Siempre que el uso previsto para un producto esté relacionado con una actividad biológica definida y medible, la potencia debe estar incluida en los estudios de estabilidad. Debe ser estudiada a intervalos adecuados y sus resultados deben reportarse en unidades de actividad biológica calibradas, de ser posible contra los estándares nacionales o internacionales reconocidos. En caso de que los mismos no existan, se informarán en las unidades propias empleando un material de referencia caracterizado.

En los casos de productos biológicos/biotecnológicos en los que la potencia depende de la conjugación de los ingredientes activos con una segunda fracción molecular o unida a un adyuvante, se debe examinar en el estudio de estabilidad la disociación de los ingredientes activos del transportador o "carrier" empleado en la conjugación o la adyuvación mediante estudios a tiempo y temperatura real que incluyan además la condiciones de embarque.

En ocasiones, la evaluación de la estabilidad para este tipo de productos es muy difícil o imposible, por lo que se deben seguir estrategias tales como ensayar el producto antes de la conjugación/unión, evaluar la liberación del compuesto activo de la segunda fracción molecular mediante ensayos in vivo, o emplear un ensayo sustitutivo apropiado que resuelva los inconvenientes del ensayo in vivo.

4.3 Pureza y Caracterización molecular

En lo que respecta a los ensayos de estabilidad, la pureza es un término relativo ya que debido a los efectos de la glicosidación, deamidación o de otras heterogeneidades, la pureza absoluta de los productos biológicos/biotecnológicos es extremadamente difícil de determinar. Es por ello que la pureza debe determinarse por más de un método y el valor obtenido es dependiente del método. Estos ensayos de pureza se dirigen a los métodos para la determinación de los productos de degradación.

Los lotes que se incluyen en los estudios de estabilidad deben tener documentada su pureza tanto como sea posible y los límites individuales y totales de los productos de degradación propuestos deben informarse y documentarse siempre que sea posible. Los límites de degradación aceptables deben derivarse del perfil analítico de los lotes de la sustancia y productos empleados en los estudios preclínicos y clínicos. Estos productos de degradación pueden detectarse mediante estudios de estabilidad a largo plazo, acelerados o de estrés, pero solamente los productos de degradación susceptibles de aparecer en los estudios a largo plazo son los que tienen que considerarse para realizarle una posterior caracterización, a los efectos del registro.

Siempre deben brindarse las consideraciones del riesgo potencial que implican los productos de degradación y deben caracterizarse y cuantificarse en un programa a largo plazo.

Para la caracterización exhaustiva se emplean metodologías analíticas relevantes desde el punto de vista físico-químico, bioquímico e inorgánico como por ejemplo: tamaño molecular, carga e hidrofobicidad y la exacta detección de los cambios por degradación resultantes por procesos como la deamidación, oxidación, sulfoxidación, agregación o fragmentación durante el almacenamiento. Algunos métodos efectivos para esto incluyen:

- Electroforesis (Gel de poliacrilamida en duodecilsulfato de sodio: SDS-PAGE, inmunolectroforesis, isoelectroenfoque o focalización isoelectrica y Western blot)
- Cromatografía de alta resolución (cromatografía de fase reversa, gel filtración, de intercambio iónico y cromatografía de afinidad)
- Mapeo peptídico

Cuando se trata de sustancias o productos cuya pureza no pueda ser adecuadamente caracterizada mediante en exacto análisis con métodos analíticos de rutina, el solicitante debe proponer y justificar los procedimientos de ensayo alternativos.

4.4 Otras características del producto

Aunque no se trata de características específicas de los productos biológicos /biotecnológicos, hay un conjunto de aspectos que deben ser monitoreados e informados para el producto en su contenedor final como parte del estudio de estabilidad y que dependen generalmente de su formulación y de su forma farmacéutica. Entre ellas se encuentran:

- Apariencia visual y características de la forma farmacéutica

Soluciones/suspensiones	Color y opacidad
Polvos y liofilizados sin reconstituir	Color, textura, disolución y humedad
Polvos y liofilizados reconstituidos	Partículas visibles y pH
Parenterales	Esterilidad, como mínimo al inicio y al final de la vida de estante propuesta o Integridad contenedor /cierre como ensayo alternativo. Materia particulada Endotoxinas bacterianas / Pirógenos, como mínimo al inicio y al final de la vida de estante propuesta (si aplica)

- Aditivos como pueden ser preservos y estabilizadores o excipientes que hayan mostrado durante los estudios de estabilidad preliminares que pueden reaccionar o degradarse y afectar la calidad del producto
- Sistema contenedor /cierre

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

5.1 Temperatura

Para los productos biológicos /biotecnológicos la temperatura de almacenamiento se debe confirmar mediante estudios a tiempo y temperatura reales.

5.2 Humedad

Siempre y cuando se demuestre que los contenedores y las condiciones de almacenamiento propuestas protegen suficientemente el producto de la humedad, pueden omitirse los estudios de estabilidad a diferentes humedades relativas.

5.3 Condiciones de los Ensayos Acelerados y de Estrés

A pesar de que para los ingredientes y productos biológicos /biotecnológicos el período de validez y las condiciones de almacenamiento se establecen a partir de estudios de estabilidad a tiempo y temperatura reales como hemos venido señalando, los estudios acelerados y de estrés también son necesarios, debido a que aportan valiosa información sobre múltiples elementos, muchos de los cuales que deben tener su seguimiento en los estudios a largo plazo.

Los estudios acelerados aportan información sobre:

- El período de validez
- La estabilidad del producto, lo que resulta de importancia para su desarrollo (tal como la evaluación preliminar de cambios en la producción, la formulación y el escalado)
- Validación de los métodos analíticos para el programa de estabilidad
- Perfil de degradación de la sustancia y/o el producto

Los estudios de estrés aportan información sobre:

- Comportamiento del producto ante períodos cortos fuera de las condiciones de almacenamiento establecidas, lo que ayuda en la predicción de sus afectaciones ante fallos durante el embarque, por ejemplo
- Parámetros de ensayo específicos, indicadores de la estabilidad
- Patrones de degradación

En general pudieran no ser apropiadas las condiciones de los ensayos acelerados y de estrés descritos en la Regulación del CECMED "Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Conocidos" y en "Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Ingredientes Farmacéuticos Activos", por lo que estas condiciones deben ser cuidadosamente seleccionadas sobre la base del análisis caso a caso.

5.4 Luz

Los diseños de los estudios de estabilidad para determinar la afectación de la luz se consultarán con el CECMED sobre la base del análisis caso a caso.

5.5 Sistema Contenedor /Cierre

Las proteínas son una categoría de moléculas particularmente sensibles a la interacción contenedor /cierre, es decir al sistema de envase, por lo que pueden ocurrir cambios por este motivo.

La frecuencia y diversidad de problemas que pueden presentarse están normalmente en uno de los siguientes grupos:

- La falta de integridad del sistema cierre /contenedor en la fabricación o durante la vida media del producto ocasiona contaminación microbiana

- La migración de los componentes desde el sistema cierre /contenedor hacia el producto ocasiona no solamente la presencia del componente en el producto, sino que induce reacciones catalíticas o de inestabilidad química debido, por ejemplo a cambios del pH.
- Se produce adsorción del soluto (ingrediente activo, preservos)

En los casos de productos líquidos (excepto los envasados en ampollitas selladas) en los que no pueda excluirse esta interacción, los estudios de estabilidad deben incluir muestras mantenidas en posición invertida u horizontal además de las de posición normal, para determinar los efectos del cierre en la calidad del producto. Se debe brindar información sobre todas las alternativas de envase que se comercializarán.

En los casos de envases multidosis el solicitante debe demostrar que el cierre empleado permite que se mantengan las condiciones de potencia, pureza y calidad hasta el final del período de utilización rotulado.

Para los estudios de estabilidad de la sustancia activa, los sistemas contenedor /cierre empleados deben ser representativos de los que se usan durante la producción. Se aceptan de menor tamaño siempre que sean del mismo material y se emplee el mismo sistema de cierre que se empleará en la fabricación.

En los estudios de estabilidad del producto terminado, la calidad del sistema cierre /contenedor deberá ser representativo de la calidad del material utilizado en los estudios preclínicos y clínicos.

5.6 Estabilidad después de la reconstitución de los productos liofilizados

Debe demostrarse la estabilidad de los productos liofilizados después de la reconstitución en las condiciones y el máximo del período de almacenamiento especificado y rotulado.

En la Regulación 23 - 2000 del CECMED " Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Conocidos ", se muestra una tabla que establece el período de utilización máximo para preparaciones estériles después de abiertas o reconstituidas.

6. FRECUENCIA DE ENSAYO

El período de validez de los productos biológicos /biotecnológicos puede ser desde días, hasta varios años. La degradación de estos productos puede que no esté regida por los mismos factores durante diferentes intervalos, en un período de almacenamiento largo. Esto hace que una frecuencia de ensayos dada no se pueda aplicar para todos los tipos de productos. En general, el plazo de validez se encuentra en el rango de 0,5 a 5 años.

Cuando se propone un plazo de validez o vida de estante de 1 año o menos, los estudios de estabilidad deben incluir una frecuencia de muestreo mensual durante los 3 primeros meses y después cada 3 meses (0, 1,2,3,6,9 y 12 meses).

Cuando se propone un plazo de validez o vida de estante de más de 1 año, los estudios deben realizarse cada 3 meses durante el primer año de almacenamiento, durante 6 meses el segundo año y después anualmente (0, 3, 6, 9,12, 18,24, 36, 48 y 60 meses).

Mientras que los anteriores intervalos son apropiados en la etapa de pre aprobación o pre registro, los ensayos post licencia pueden ser más reducidos cuando se dispone de información demostrativa de una adecuada estabilidad. Donde existen datos de que la estabilidad de un producto no está comprometida, el solicitante debe presentar un protocolo que justifique la eliminación de determinados intervalos de ensayo para los estudios de larga duración post registro.

7. ESPECIFICACIONES

Cada producto debe mantener sus especificaciones dentro de los límites establecidos de seguridad, eficacia y potencia durante su período de validez. A pesar de que los productos biológicos /biotecnológicos pueden sufrir pérdidas significativas de la actividad, cambios físico químicos o degradación no se han desarrollado recomendaciones de las pérdidas máximas aceptables ni de los límites, por lo que deben realizarse las consideraciones caso a caso.

El uso de especificaciones diferentes para la liberación y el vencimiento, debe respaldarse con suficientes datos que demuestren que el comportamiento clínico no se afecta.

Tanto las especificaciones como los métodos se derivan de toda la información disponible y del empleo de métodos estadísticos apropiados.

8. ROTULADO

Este tipo de productos requiere en general de temperaturas de almacenamiento definidas con precisión. En el rotulado deben constar las mismas, así como muy particularmente cuando las sustancias y/o productos no pueden congelarse. Debe rotularse también, en los casos procedentes, las recomendaciones relativas a la protección a la luz y la humedad.

En los Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano vigentes, se establecen las regulaciones para el rotulado que incluyen también las particularidades para los productos biológicos /biotecnológicos.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines for Stability Testing of Pharmaceutical Products Containing well Established Drug Substances in Conventional Dosage Forms. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 34th Report. Geneva WHO, 1996. (WHO Technical Report Series, No. 863).
2. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 27 October 1993 by the ICH Steering Committee.
3. Políticas Adecuadas para la Fabricación de Productos Biológicos. Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. 42 Informe, Ginebra, 1992.
4. Pautas para Garantizar la Calidad de los Productos Farmacéuticos y Biológicos Preparados Aplicando Técnicas del ADN recombinante. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, 32 Informe, Ginebra, 1992.
5. Proceeding of the Fourth International Conference of Harmonization. Brussels, 1997. Editors: P. F. D'Arcy, D. W. G. Harron.
6. Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. MINSAP/CECMED. Ciudad de La Habana, 1998.
7. Regulación 24- 2000 del CECMED " Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Ingredientes Farmacéuticos Activos ".
8. Regulación 23- 2000 del CECMED " Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Conocidos ".
9. Guidance for Industry. Stability Testing of Drug Substances and Drug Products. Draft Guidance. FDA. June 1998.
10. ICH Harmonized Tripartite Guidance. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological Products. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on November 1995 by the ICH Steering Committee.

Anexo No. 1

Compromiso del Solicitante de la Inscripción en el Registro de Medicamentos sobre Estudios de Estabilidad de Productos Biológicos /Biotecnológicos

Por este medio:

En mi carácter de:

Asumo el compromiso a nombre de (Institución):

A) De incorporar en los Estudios de Estabilidad a Largo Plazo, los 3 primeros lotes industriales del producto biológico__ biotecnológico__: (Nombre, Forma Farmacéutica y Fortaleza):

Tomando en consideración que los lotes cuyos resultados presentamos en la documentación correspondiente a su Solicitud de Inscripción corresponden a la escala piloto de producción.

Estos estudios se realizarán aplicando el mismo protocolo que se apruebe con el Registro.

B) De informar al CECMED sobre los resultados de este estudio una vez disponibles y como máximo a la fecha de Renovación del Registro del producto.

Fecha: _____

Firma:_____