



**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. 42 /2024**

**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. 34 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. 23-2000 *Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos*, con el objetivo de establecer los requisitos y procedimientos que debían cumplir los fabricantes nacionales y extranjeros para realizar los estudios de estabilidad de sus productos y poder someterlos a la Autoridad Nacional Reguladora para su aprobación y autorización de comercialización en el territorio nacional.

**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 Adoptados por el CECMED*, en lo adelante ICH por sus siglas en inglés, que aceptó como válidos para las solicitudes de los trámites en los que aplicarán los estudios realizados conforme los lineamientos de ICH que declaró.

**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 Organización Mundial de la Salud, en lo adelante 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 M 23-24 *Requisitos para los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos terminados nuevos y conocidos*, en su Edición 2, que se adjunta a la presente Resolución como Anexo I y forma parte integrante de la misma.

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

**TERCERO:** Declarar formalmente la adopción de los lineamientos de ICH y OMS con los cuales se encuentra alineada esta regulación en lo que concierne a los productos farmacéuticos terminados y que son los siguientes:

- 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 Q1C. *Stability Testing for New Dosage Forms/ Estudios de Estabilidad de Nuevas Formas de Dosis*. 1996.
- d) 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.
- e) ICH Q1E. *Evaluation for Stability Data/ Evaluación de Datos de Estabilidad*. 2003.
- f) OMS. *Technical Report Series No. 1010. Annex 10. Stability Testing of Active Pharmaceutical Ingredients and Finished Pharmaceutical Products / Estudios de Estabilidad para Ingredientes Farmacéuticos Activos y Productos Farmacéuticos Terminados*. 2018.

**CUARTO:** 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 de Calidad (Q), el cual quedará redactado como se muestra en el Anexo II de la presente Resolución.

**QUINTO:** 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.

**SEXTO:** 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, así como las de productos farmacéuticos que iniciaron sus estudios de estabilidad antes de esa fecha, se continuarán tramitando por el procedimiento vigente al que se encontraban sujetos.

**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.

**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; al Departamento de Medicamentos y Biológicos y a las demás estructuras correspondientes del CECMED; 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 16 días del mes de Mayo del año 2024.  
“Año 66 de la Revolución”.

  
**M. Sc. Olga Lidia Jacobo Casanueva**  
**Directora**



ANEXO I



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

**REGULACIÓN M 23-24**  
**REQUISITOS PARA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**  
**DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS TERMINADOS NUEVOS Y CONOCIDOS**  
**Edición 2**

## Tabla de contenido

1. Generalidades.....	6
2. Términos y definiciones.....	7
3. Disposiciones generales de los estudios de estabilidad de los productos farmacéuticos terminados.....	12
4. Protocolo de los estudios de estabilidad.....	16
5. Características de los estudios de estabilidad.....	17
5.1. Diseño del estudio de estabilidad.....	17
5.1.1 General.....	17
5.1.2 Estudios de fotoestabilidad.....	18
5.1.3 Selección de los lotes.....	18
5.1.4 Sistema de envase-cierre.....	19
5.1.5 Especificaciones de estabilidad.....	19
5.1.6 Frecuencia de análisis.....	20
5.1.7 Condiciones de almacenamiento del estudio.....	21
5.1.8 Compromisos de estabilidad.....	24
5.1.9 Evaluación.....	25
5.1.10 Informe del estudio de estabilidad.....	26
5.1.11 Rotulado de las condiciones de almacenamiento.....	26
5.1.12 Periodo de validez.....	27
5.1.13 Periodo de utilización para preparaciones estériles, después de abierto el envase o reconstituido el producto.....	28
5.1.14 Estudios de estabilidad en uso.....	29
5.1.15 Estudios de estabilidad continuos ( <i>ongoing</i> ).....	29
6 Control de cambios.....	31
7 Bibliografía.....	31
Anexo I.1. Índices que como mínimo deben estudiarse en cada forma farmacéutica.....	35
Anexo I.2. Contenido del Informe del Estudio de Estabilidad.....	36

## 1. Generalidades

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

La seguridad y la eficacia de los PFTs están influenciadas no sólo por sus propiedades intrínsecas, sino por la estabilidad que presenten. Con estas premisas, los fabricantes y la Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos de Cuba (CECMED) trabajan de manera mancomunada para garantizar que todo PFT puesto a circular en el mercado disponga del estudio de estabilidad a partir del cual se establezcan el periodo de validez y las condiciones de almacenamiento.

Es responsabilidad del fabricante, como parte del desarrollo de un PFT, diseñar y realizar los estudios de estabilidad requeridos que permitan obtener una información segura demostrativa de cómo varía su calidad, con una formulación y un sistema de envase-cierre determinados, durante el tiempo y bajo la influencia de las condiciones de almacenamiento a las que será sometido. Estos datos le permitirán proponer el período de validez durante el cual pueda utilizarse con absoluta seguridad, en condiciones de almacenamiento especificadas. El fabricante es el responsable de que el PFT mantenga su calidad durante la permanencia en el mercado, por el tiempo de vencimiento, siempre y cuando se mantenga en las condiciones de sistema de envase y almacenamiento declarados, por lo que debe garantizar que los estudios de estabilidad realizados sean precisos y confiables.

Los estudios de estabilidad de los PFT que se presenten como parte de las solicitudes de trámites de inscripción, renovación o modificación del Registro Sanitario deben cumplir con los requisitos descritos en esta regulación.

En los trámites de Registro Sanitario el fabricante presentará al CECMED los resultados de los estudios de estabilidad llevados a cabo, en conformidad a lo establecido en la presente Regulación, que avalen el período de validez solicitado en las condiciones de almacenamiento declaradas en los mismos.

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

*El objetivo de la presente Regulación es actualizar los requisitos a cumplimentar en la realización de los estudios de estabilidad de los PFTs nuevos y conocidos, para obtener la información que fundamente las propuestas del tiempo de vida útil o período de validez del medicamento y las condiciones de almacenamiento, que aseguren la conservación de sus atributos de calidad, seguridad y eficacia.*

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.

Alcance.

- a) Esta Regulación aplica para los siguientes PFTs, tanto nuevos como conocidos:

- Producidos con IFAs obtenidos por síntesis química o por aislamiento de fuentes naturales.
  - De origen natural producidos como especialidades farmacéuticas a escala industrial.
  - Productos biológicos/biotecnológicos 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, que deben estar alineados con la guía ICH Q5C *Stability testing of biotechnological/biological Products*.
- b) Esta Regulación no aplica para:
- Medicamentos producidos en centros de producción local para cubrir necesidades regionales.
  - Plantas medicinales, productos apícolas y otros productos naturales elaborados localmente para cubrir necesidades regionales.
  - Fórmulas magistrales elaboradas en farmacias o centros dispensariales.
  - Medicamentos homeopáticos.
  - Graneles y otros productos intermedios.
  - IFAs y excipientes.
  - Productos médicos que no son medicamentos, tales como los dispositivos médicos, incluyendo los empleados para el diagnóstico *In Vitro*.

## 2. Términos y definiciones

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

- 2.1 **Cambio significativo:** Se consideran cambios significativos durante los estudios de estabilidad, los que ocasionan alguna de las siguientes modificaciones en el PFT.
- a) Al menos en uno de los lotes en estudio el valor del contenido del IFA presenta una disminución del 5 % con relación al valor inicial.
  - b) Algunos de los productos de degradación exceden los límites establecidos.
  - c) El pH se encuentra fuera del rango de aceptación de la especificación.
  - d) La disolución excede los límites establecidos para 12 tabletas o cápsulas (nivel S2).
  - e) Se incumplen las especificaciones de la descripción del PFT.
- 2.2 **Condiciones de almacenamiento:** Características de temperatura, humedad, luz y otras a las que debe ser conservado un medicamento para garantizar su calidad en toda la extensión del plazo de validez declarado en sus impresos.
- 2.3 **Datos de apoyo de estabilidad:** Datos complementarios, tales como los de estudios de estabilidad de lotes de pequeña escala, formulaciones relacionadas y productos presentados en sistema de envase-cierre diferente a los propuestos para el mercado. Son también los elementos científicos que respaldan los procedimientos analíticos, la vida media y condiciones de almacenamiento.
- 2.4 **Envase impermeable:** Sistema de envase que proporciona una barrera permanente al paso de gases o solventes, por ejemplo, tubos de aluminio sellados para semisólidos, ampollitas de vidrio selladas y blísteres de aluminio/aluminio para formas farmacéuticas sólidas.

- 2.5 **Envase semipermeable:** Sistema de envase que permite el paso del disolvente, generalmente agua, mientras que evita la pérdida de soluto. El mecanismo para el transporte del solvente ocurre por adsorción sobre la superficie por 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. Los ejemplos de sistema de envases semipermeables incluyen bolsas de plástico y bolsas semirrígidas de polietileno de baja densidad (LDPE por sus siglas en inglés) para parenterales de gran volumen y ampollitas, frascos y bulbos de LDPE y polietileno de alta densidad (HDPE por sus siglas en inglés).
- 2.6 **Especificaciones de estabilidad:** Ensayos físicos, químicos, microbiológicos y biofarmacéuticos, así como sus criterios de aceptación a lo largo y hasta el final de su vida útil.
- 2.7 **Especificaciones de liberación:** Ensayos físicos, químicos, biológicos o microbiológicos y criterios de aceptación que determinan que un PFT es adecuado para su liberación una vez fabricado.
- 2.8 **Estabilidad:** Propiedad de cualquier producto farmacéutico terminado para mantener las especificaciones señaladas y aceptadas en su monografía, que aseguren sus características físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas desde su preparación y durante todo el tiempo de vida útil, bajo las condiciones de almacenamiento especificadas.
- 2.9 **Estudio de estabilidad:** Serie de ensayos que permiten obtener información para establecer el periodo de validez de un medicamento en su sistema de envase original y en las condiciones de almacenamiento especificadas.
- 2.10 **Estudio de estabilidad a tiempo real o de vida de estante:** Estudio de las características físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas de un medicamento durante el periodo de validez propuesto y en las condiciones de almacenamiento y en el sistema de envase-cierre en que se propone circular, o con el que circula en el mercado. Sus resultados permiten establecer o confirmar el periodo de validez y las condiciones de almacenamiento.
- 2.11 **Estudio de estabilidad acelerado:** Estudio diseñado para lograr el incremento de la velocidad de degradación química y los cambios físicos del producto farmacéutico mediante condiciones de almacenamiento extremas o exageradas con el propósito de monitorear las reacciones de degradación y predecir el periodo de validez bajo condiciones normales de almacenamiento. Los datos obtenidos, junto con los derivados de los estudios de estabilidad a tiempo real o a largo plazo pueden emplearse para evaluar los efectos químicos bajo condiciones no aceleradas, así como el impacto de incursiones cortas fuera de las condiciones declaradas, como pueden ocurrir durante la transportación. Los resultados de los estudios acelerados no son siempre predictivos de los cambios físicos.
- 2.12 **Estudio de estabilidad continuo (*ongoing*, por su término en inglés):** Estudio realizado por el fabricante sobre los lotes de producción de acuerdo con un programa predeterminado con el fin de monitorear, confirmar y extender el periodo de validez aprobado del PFT.
- 2.13 **Estudio de estabilidad formal:** Estudios a largo plazo, acelerados e intermedios que se realizan en lotes primarios o de compromiso, de acuerdo con un protocolo de estabilidad para establecer o confirmar la vida útil de un PFT.
- 2.14 **Estudio de estabilidad con diseño reducido:** Un diseño de estabilidad reducido es aquel en el cual las muestras, no son totalmente ensayadas en todas las frecuencias, para toda

combinación de factores. Puede ser una alternativa adecuada a un estudio completo, cuando están involucrados múltiples factores de diseño y tiene la capacidad de predecir adecuadamente la vida media del PFT.

*Notas:*

- *Antes de considerar un estudio de estabilidad reducido, deben evaluarse y justificarse ciertos supuestos.*
- *Debe considerarse el riesgo potencial de establecer períodos de vida media más cortos, que pudieran derivarse de la cantidad más reducida de datos recogidos, con respecto al diseño completo.*
- *Los diseños reducidos pueden aplicarse a los estudios de estabilidad formal de la mayoría de tipos de medicamentos.*
- *Debe proporcionarse justificación adicional para ciertos sistemas de entrega de medicamentos complejos, donde existe un gran número de interacciones potenciales medicamento – dispositivo.*

- 2.15 **Estudios de estrés:** Estudios que se realizan para evaluar el efecto de condiciones severas sobre el PFT. Incluyen los ensayos de fotoestabilidad y otros específicos, por ejemplo, inhaladores de dosis metradas, cremas, emulsiones y productos líquidos acuosos refrigerados.
- 2.16 **Fecha de fabricación:** Fecha en que se completa la fabricación de los lotes individuales de un PFT. Puede establecerse también como la fecha en la que el lote se libera, siempre que no exceda los 30 días de la fecha de producción del lote. Se expresa normalmente en mes y año, aunque también puede incluir el día.
- Para productos biológicos indica la fecha en la que se completa la preparación y formulación de los lotes individuales o en la que se inicia el último ensayo de potencia válido.
- 2.17 **Fecha de vencimiento:** Fecha que se declara en el rotulado del medicamento hasta la cual el producto mantiene sus especificaciones si es almacenado correctamente y que a partir de la misma no debe utilizarse. Se establece sumando a la fecha de fabricación el plazo o periodo de validez y se expresa normalmente en mes y año. El día corresponde al último día del mes declarado, a menos que el mismo se especifique.
- 2.18 **Forma farmacéutica:** Forma o estado físico en la cual se presenta un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo. Equivale a Forma de Dosis.
- 2.19 **Forma farmacéutica nueva:** Producto farmacéutico terminado diferente de un producto aprobado previamente por la autoridad reguladora, pero que contiene el mismo IFA. Incluye productos de ruta de administración distinta, por ejemplo, de oral a parenteral, funcionalidad específica nueva en sistemas de entrega y diferentes formas de dosis de la misma vía de administración, como sucede de cápsulas para tabletas y de solución a suspensión.
- 2.20 **Impreso:** Cualquier leyenda, escrito, marca o prospecto que se adjunta, se incluye dentro, se acompaña o pertenece a cualquier PFT o se adhiere a cualquiera de los sistemas de envases. Nótese que esta definición incluye al prospecto.
- 2.21 **Ingrediente farmacéutico activo (IFA):** Es cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a su empleo en la fabricación de una forma de dosis farmacéutica, que cuando se emplea, se convierte en un ingrediente activo. Se utiliza para producir una actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades o para tener un efecto en la estructura y funciones del cuerpo humano. Sinónimo: principio activo.
- 2.22 **Lote industrial:** Es el lote que se fabrica a escala industrial, bajo el mismo proceso, instalación y equipos de producción que se describen en la documentación para el Registro Sanitario.

- 2.23 **Lote piloto:** Es el lote que se fabrica con la formulación y los materiales de sistema de envase-cierre propuestos, pero de menor tamaño que el industrial, por procedimientos que representan y simulan la escala industrial. En general, para formas de dosis sólidas, son aceptables como representativos los lotes pilotos de escala correspondiente a 1/10 del tamaño del de producción o de 100 000 tabletas o cápsulas, cuando esto sea mayor.
- 2.24 **Lote primario:** Es el lote de un PFT utilizado en un estudio de estabilidad formal, cuyos datos de estabilidad se presentan en una solicitud de registro sanitario con el fin de establecer un período de validez.
- 2.25 **Medicamento conocido:** Es aquel PFT compuesto por uno o más IFAs, cuyo tiempo de uso en el mercado es mayor de cinco años.
- 2.26 **Medicamento nuevo:** Producto farmacéutico terminado, desarrollado en el país o en el extranjero, cuyo tiempo de uso establecido en el mercado es menor de cinco años. Está compuesto por un nuevo IFA obtenido por síntesis química, fermentación, aislamiento de fuentes naturales, o proceso de la biotecnología; también pueden ser nuevos ésteres o sales de IFAs ya existentes en el mercado, o una nueva asociación de IFAs conocidos.
- 2.27 **Medicamento multiorigen o de fuentes múltiples:** Medicamento que se puede obtener de múltiples fabricantes y puede tener, con relación al innovador, la misma o diferente forma farmacéutica y fortaleza, concentración (%) o dosis, ser equivalente farmacéutico o una alternativa, pudiendo ser o no equivalentes terapéuticos. Se conoce también como genérico y no aplica para productos biológicos o biotecnológicos.
- 2.28 **Medicamento de uso humano:** Toda sustancia natural o sintética o mezcla de éstas que se destine a la administración en el hombre con fines de curación, alivio, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas; para el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones orgánicas en el ser humano. Su acción generalmente se logra por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos.
- 2.29 **Métodos analíticos indicativos de estabilidad:** Procedimientos analíticos validados que puedan detectar los cambios con el tiempo en las propiedades químicas, físicas o microbiológicas del PFT y que sean específicos para que el contenido del IFA, productos de degradación y otros componentes de interés se puedan medir con precisión y sin interferencias.
- 2.30 **Periodo de utilización:** Tiempo durante el cual puede usarse una preparación reconstituida o una forma de dosis terminada en un envase multidosis abierto. Puede expresarse también como plazo o periodo de validez del producto en uso o reconstituido.
- Nota: Los envases multidosis se refieren también a las presentaciones de gran formato, generalmente de uso hospitalario.*
- 2.31 **Periodo de validez o vida útil:** Tiempo durante el cual un medicamento, si se almacena correctamente, cumple con las especificaciones establecidas. Se determina mediante el correspondiente estudio de estabilidad y es usado para declarar la fecha de vencimiento de cada lote.
- 2.32 **Periodo de validez definitivo:** Es aquel que se aprueba en la etapa posregistro para confirmar o ampliar el periodo de validez provisional, a partir de los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad de vida de estante o estabilidad en tiempo real.

- 2.33 **Periodo de validez provisional o tentativo:** Es aquel que se aprueba al otorgarse la inscripción en el Registro Sanitario del PFT, con el sistema de envase-cierre propuesto, a partir de los resultados obtenidos en los estudios de vida de estante exclusivamente, o combinados con estudios de estabilidad acelerados.
- 2.34 **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, por ejemplo, de tamaño del envase o de la fortaleza, concentración (%) o dosis, está representada por la estabilidad de las muestras de los extremos. 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. El plan aplica solamente bajo determinadas condiciones.
- 2.35 **Producto farmacéutico terminado (PFT).** Producto en su sistema de envase-cierre que ha pasado por todas las etapas de elaboración, incluido el etiquetado y el envasado. Un PFT puede contener uno o más IFAs.
- 2.36 **Sistema de envase-cierre:** Es la suma de componentes del sistema de envase que juntos contienen y protegen la forma farmacéutica; incluye el sistema de envase primario y el envase secundario, si este último está diseñado para proporcionar protección adicional al PFT. Un sistema de envase es equivalente a un sistema de envase-cierre.
- 2.37 **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.
- 2.38 **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	$\leq 15\text{ °C} / \leq 11\text{ hPa}$	21	45
II	Subtropical y mediterráneo	$> 15 \leq 22\text{ °C} / > 11 \leq 18\text{ hPa}$	25	60
III	Caliente y seco	$> 22\text{ °C} / \geq 15\text{ hPa}$	30	35
IVA	Caliente y húmedo	$> 22\text{ °C} / > 15 \leq 27\text{ hPa}$	30	65

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 (%)
IVB	Caliente y muy húmedo	> 22 °C / > 27 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 de los productos farmacéuticos terminados

3.1. Los estudios de estabilidad de los PFT deben cumplir con 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.

3.2. Esta regulación se encuentra 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 Q1C. *Stability Testing for New Dosage Forms*;
- 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. Tipos de estudios de estabilidad, según trámite de registro y objetivos

Se realizarán estudios de estabilidad en todos los PFTs, independientemente de su origen y grado de novedad, los que variarán según el tipo de trámite de registro sanitario y los objetivos que persiguen de acuerdo a lo descrito en la Tabla 2.

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

<b>Trámite de Registro Sanitario</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Tipo de Estudio</b>
Solicitud de Inscripción (3.5.1)	Determinar el periodo de validez (provisional o no) y las condiciones de almacenamiento	Vida de estante y acelerado o Vida de estante exclusivamente
Solicitud de Renovación, para la aprobación del periodo de validez definitivo (3.5.2)	Confirmar o ampliar el periodo de validez provisional o no	Vida de estante y acelerado, si no se ha presentado previamente
Solicitud de Modificación, para la aprobación del periodo de validez definitivo (3.5.3)		
Solicitud de Modificación (3.5.3)	Verificar estabilidad por cambios mayores en la composición, proceso productivo o en el sistema de envase primario	Vida de estante y acelerado, en caso necesario de acuerdo a las disposiciones sobre cambios vigentes.

### 3.5. Procedimiento según el tipo de trámite para el Registro Sanitario de Medicamentos

#### 3.5.1. Para la solicitud de Inscripción.

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

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

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

La información de los estudios realizados durante el desarrollo del PFT en su etapa de preformulación será considerada solamente como datos de apoyo o de respaldo para el plazo de validez que se solicita y por ello no es parte obligada de la documentación de estabilidad a presentar para el Registro Sanitario.

Cuando el PFT se acompaña en su presentación de un solvente o un diluyente, se requiere demostrar la estabilidad en tiempo real del producto diluido, disuelto o dispersado según proceda, en las condiciones de utilización, evaluada al inicio y al final del plazo de validez propuesto. Si se utiliza más de un vehículo para su preparación se deben presentar los datos resultantes de estos estudios, realizados con cada uno de ellos.

Si el solicitante presenta, de forma excepcional, los resultados de estudios de estabilidad de vida de estante, por no contar con los estudios acelerados por razones adecuadamente justificadas, éstos corresponderán a un tiempo mínimo de 12 meses y cumplimentarán los requerimientos descritos en la presente Regulación.

*Nota 1: Las razones que justifiquen la ausencia de estudios acelerados para la presentación del trámite, deben brindarse por escrito, y preferentemente, discutirlos con antelación con el CECMED.*

*Nota 2: El CECMED tiene la potestad de decidir la aceptación o no de tal solicitud, mediante un análisis caso a caso.*

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

- a) Un periodo de validez provisional, si los estudios de estabilidad se presentan con lotes pilotos o con lotes industriales, donde el estudio de vida de estante no cubre dicho periodo, por lo que debe ser confirmado o ampliado en la renovación o en una modificación del Registro Sanitario de Medicamentos.
- b) Un periodo de validez definitivo, si los estudios de estabilidad se presentan con lotes industriales y el de vida de estante cubre dicho periodo.

#### 3.5.2. Para la solicitud de Renovación.

- a) Se requiere la presentación de resultados de estudios de vida de estante (a largo plazo) exclusivamente, realizados con lotes industriales y en las condiciones de almacenamiento y sistema de envase aprobados, para:
  - Confirmar o ampliar el periodo de validez provisional aprobado en el Registro Sanitario, cuando los resultados de los estudios de estabilidad acelerado y de vida de estante presentados en la inscripción, fueron obtenidos con lotes pilotos.
  - Confirmar o ampliar el periodo de validez provisional aprobado en el Registro Sanitario, cuando los resultados del estudio de vida de estante presentados para la inscripción, no cubrían dicho periodo.
- b) Se requiere la presentación de resultados de estudios acelerados exclusivamente, realizados con lotes industriales o pilotos y en las condiciones de almacenamiento y sistema de envase aprobados, cuando:
  - El periodo de validez aprobado en el Registro Sanitario se hizo sobre la base de resultados obtenidos con estudios de vida de estante (a largo plazo).

Si se aprobó el periodo de validez definitivo durante la inscripción o en la primera renovación del Registro Sanitario, sobre la base de los resultados de estudios de estabilidad acelerados y de vida de estante, realizados con lotes industriales, no resultará necesario presentar en los trámites de renovación subsiguientes las informaciones requeridas en los incisos anteriores.

En tal caso, se requiere la presentación de resultados de la comprobación del cumplimiento de las especificaciones de calidad dentro del periodo de validez aprobado, obtenidos con el correspondiente programa de estudios de estabilidad, que se realizarán siguiendo un protocolo establecido. Los detalles de la información a presentar como parte de los programas de estudios de estabilidad continuos se refieren en el punto 5.1.15.

Con la aprobación de la Renovación del Registro Sanitario se otorga un periodo de validez definitivo, si procede.

#### 3.5.3 Para la solicitud de Modificación.

Resulta necesario presentar los resultados de los estudios de estabilidad, en los siguientes casos:

##### 3.5.3.1 Modificar el periodo de validez del PFT dentro del tiempo de vigencia del Registro Sanitario:

- a) Confirmar o ampliar el periodo de validez provisional o no del PFT.
- b) Ampliar el periodo de utilización, basado en datos en tiempo real:

- después de la reconstitución o dilución;
- después de abierto el envase.
- c) Reducir el periodo de validez del PFT.
- d) Reducir el periodo de utilización:
  - después de su reconstitución o dilución;
  - después de abierto.

El solicitante presentará los resultados del estudio de estabilidad de vida de estante en las condiciones de almacenamiento y sistema de envase autorizado en que circula el producto.

#### 3.5.3.2 Modificar las condiciones de almacenamiento del PFT o del producto reconstituido o diluido:

El solicitante presentará los resultados del estudio de estabilidad de vida de estante en las nuevas condiciones de almacenamiento y con el sistema de envase autorizado en que circula el producto.

#### 3.5.3.3 Incluir un nuevo tipo de sistema de envase primario o sustituir el anteriormente aprobado:

El solicitante presentará los resultados del estudio de estabilidad de vida de estante y acelerado con el nuevo sistema de envase primario, en las condiciones de almacenamiento aprobadas en que circula el producto.

#### 3.5.3.4 Cambios en la composición (excipientes), el tamaño del lote de producción, proceso de fabricación (equipos y proceso) y el sitio de fabricación, que puedan tener impacto en la estabilidad del producto:

El solicitante presentará los datos de los estudios de estabilidad de vida de estante y acelerados, si se dispone de ellos, en las condiciones de almacenamiento y sistema de envase autorizado en que circula el producto; estos resultados deben avalar el periodo de validez obtenido, con la aplicación de las modificaciones y permitir asegurar la continuidad de sus especificaciones de calidad.

Con la aprobación de la modificación del Registro Sanitario se puede otorgar un periodo de validez definitivo o provisional, según proceda, sobre la base de los datos de estabilidad aportados y su interpretación.

### 3.6. Estudios de fotoestabilidad en nuevos PFTs

Los estudios de estabilidad para nuevos PFTs incluirán la evaluación de la fotoestabilidad (ver 5.1.2).

Los requisitos exigidos por el CECMED son los establecidos en el lineamiento ICH de 1996 sobre Ensayos de Fotoestabilidad de Nuevas Sustancias y Productos: *Q1B Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products*.

### 3.7. Estudios de estabilidad con diseños estadísticos reducidos

Los requisitos establecidos por el CECMED para este tipo de estudios, son los descritos en el lineamiento ICH de 2002 para Diseños de Corchetes y Matrices para Ensayos de Estabilidad de

Nuevas Sustancias y Productos Farmacéuticos: Q1D *Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products*.

*Nota: Se recomienda realizar consulta previa con el CECMED.*

### **3.8. Estudios de estabilidad para PFT que se emplean con reconstitución previa**

En los casos de medicamentos formulados para ser reconstituídos antes de utilizarse, es decir, que se administran con posterioridad a la reconstitución tales como los polvos para suspensión oral y polvos estériles para inyección, se requieren datos de estudios de estabilidad realizados con el producto en las condiciones de uso.

Quedan exonerados de este requerimiento, los que se administran inmediatamente después reconstituídos.

En el resto de los casos, los estudios se realizarán en tres lotes como mínimo y con cada uno de los disolventes recomendados.

Se extenderán durante el tiempo que avale el periodo de validez o periodo de utilización en las condiciones de almacenamiento propuestas, después de ser reconstituído.

### **3.9. PFTs destinados a administrarse conjuntamente con otros**

En el caso de PFTs que se formulan para administrarse adicionados a otros, debe estudiarse la estabilidad de la mezcla y la compatibilidad de los IFAs, durante un periodo de tiempo que varía desde la hora 0 hasta las 24 horas, incluyendo los índices de descripción o aspecto organoléptico, pH y valoración de los IFAs.

Quedan exonerados de este requerimiento, los medicamentos en los que se demuestre bibliográficamente que son estables y no hay incompatibilidad.

### **3.10. PFTs envasados en diversos sistemas de envase-cierre**

Si un PFT es envasado en dos o más sistemas de envase-cierre, se presentarán los estudios de estabilidad para cada uno de ellos.

Cuando se pueda esperar que el contacto del producto con el sistema de cierre afecte su estabilidad, se incluirá en el protocolo la orientación del envase durante el almacenamiento, es decir, vertical versus invertida, lo que aplica, por ejemplo, para los líquidos y semisólidos.

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

Para planificar y organizar los estudios de estabilidad se elaborará un protocolo o plan detallado, que permita generar los datos de estabilidad que respaldarán el periodo de validez y las condiciones de almacenamiento que se propongan.

El protocolo debe incluir, como mínimo, la siguiente información:

- a) Número o codificación del protocolo, nombre, versión, fecha de emisión.
- b) Nombre de la institución.
- c) Nombre y firma de los responsables del estudio.
- d) Objetivos.
- e) Alcance.

- f) Referencias bibliográficas.
- g) Sitio de realización del estudio.
- h) Nombre del medicamento o codificación.
- i) Forma farmacéutica, fortaleza, concentración (%) o dosis.
- j) Composición.
- k) Descripción del sistema envase-cierre utilizado (calidad, tipo, tamaño).
- l) Diseño del estudio:
  - Cantidad, tipo y tamaño de lotes seleccionados, identificación, fecha de fabricación y número de lote de los IFAs con los que fueron fabricados.
  - Condiciones de almacenamiento (temperatura, luz y humedad relativa) e intervalos de muestreo.
  - Tipo de estudio (vida de estante, acelerado o estrés si procede).
  - Orientación, (posición normal e invertida, si procede).
  - Especificaciones de estabilidad con los índices de calidad a estudiar, justificación de su elección y límites de aceptación.
  - Procedimientos analíticos con el método indicativo de estabilidad utilizado. Cuando se utilice el mismo método presentado en el expediente de registro para la liberación de lotes del producto recién fabricado, es suficiente indicar la referencia. Si es diferente, se requiere presentar la descripción completa.
  - Validación de procedimientos analíticos empleados para la estabilidad. En caso de tratarse del mismo método empleado para el producto recién fabricado, presentado en el expediente de registro para la liberación de lotes, es suficiente indicar la referencia. Si es diferente, se presentará la información completa de la validación, conforme la guía ICH Q2(R2) *Validation of analytical procedures*.
  - Plan de muestreo con el número total de muestras de cada ensayo y los puntos de muestreo.
  - Criterios de aceptación y de no conformidad.

Este protocolo se presentará junto con el informe de los resultados de los estudios de estabilidad, descrito en el Anexo I.2.

## 5. Características de los estudios de estabilidad

Los estudios de estabilidad de los PFTs cumplirán con las características descritas a continuación:

### 5.1. Diseño del estudio de estabilidad

#### 5.1.1 General.

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

### 5.1.2 Estudios de fotoestabilidad.

Los estudios de fotoestabilidad deben realizarse para los nuevos PFT, al menos en un lote primario, y para ellos aplica lo establecido en el lineamiento de ICH Q1B, *Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products*.

Para los PFTs conocidos, no se requiere realizar estos estudios cuando, en las farmacopeas oficiales en el país, se establece que el IFA o el PFT deben protegerse de la luz y el sistema de envase-cierre lo protege de esta condición ambiental. Tal protección se declarará en el rotulado.

### 5.1.3 Selección de los lotes.

Los tipos de lotes a utilizar en los estudios de estabilidad se identifican como lotes primarios y pueden ser pilotos o industriales, de acuerdo con su escala de producción. Las características requeridas para los lotes primarios se describen a continuación:

- Tendrán la misma formulación y sistema envase-cierre que se propone para circular o con el que circula en el mercado.
- Serán representativos del proceso productivo aplicado en los lotes industriales y cumplirán con las especificaciones de calidad de los mismos.
- Estarán fabricados con diferentes lotes de IFA, siempre que sea posible.
- Cuando el objetivo del estudio sea la comprobación o ampliación del período de validez provisional otorgado, se utilizarán lotes industriales con el mismo sistema de envase – cierre con el que circula el PFT en el mercado y se aplicarán las mismas condiciones de almacenamiento.
- Cuando se utilice un lote primario de tamaño menor que la escala piloto, se requieren evidencias que confirmen que el mismo es representativo de la escala de producción prevista, al igual que su formulación y su método de fabricación.

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

**Tabla 3. Estudios de Estabilidad. Número y tipos de lotes por Trámite de Registro Sanitario**

Trámite de Registro Sanitario	PFT					
	Nuevo		Conocido Estable		Conocido Inestable	
	Lotes					
	No.	Tipo/Escala	No.	Tipo/Escala	No.	Tipo/Escala
<b>Inscripción</b>	3	2 pilotos o industriales 1 menor escala	3 *	2 pilotos o industriales 1 menor escala	3	2 pilotos o industriales 1 menor escala
<b>Renovación o Modificación (Plazo de validez definitivo)</b>	3	Industriales	3 *	Industriales	3	Industriales

Trámite de Registro Sanitario	PFT					
	Nuevo		Conocido Estable		Conocido Inestable	
	Lotes					
	No.	Tipo/Escala	No.	Tipo/Escala	No.	Tipo/Escala
<b>Modificación (Cambios mayores)</b>	3	2 pilotos o industriales 1 menor escala	3*	2 pilotos o industriales 1 menor escala	3	2 pilotos o industriales 1 menor escala

\* Para productos estables se podrán aceptar estudios de estabilidad con dos lotes, si el solicitante presenta información bibliográfica o resultados de estudios experimentales, donde demuestre que el IFA es estable.

A los efectos anteriores, un IFA se considera estable si se mantiene dentro de sus especificaciones iniciales luego de dos años de estudio de la estabilidad almacenado en condiciones de 30 °C / 75 % HR y durante 6 meses a 40 °C / 75 % HR.

Por el contrario, un IFA se considera inestable si no cumple con las condiciones antes mencionadas o no se dispone de información al respecto.

#### 5.1.4 Sistema de envase-cierre.

En general, los estudios de estabilidad se realizarán en el PFT en el sistema envase-cierre primario propuesto para su comercialización. Si el sistema de envase secundario le brinda protección al producto, también se incluirá en el estudio y esta condición será claramente declarada en la información del medicamento, por ejemplo, mantenga los blísteres de las tabletas en su estuche.

Si el PFT se envasa en materiales semipermeables, donde exista la posibilidad de migración de componentes desde el envase secundario, éste formará parte del sistema de envase del producto en el estudio de estabilidad.

Cualquier estudio disponible llevado a cabo fuera del envase primario o en un material de envase diferente, será considerado como un estudio de estrés o información de apoyo, según proceda.

#### 5.1.5 Especificaciones de estabilidad.

En los estudios de estabilidad se incluirán todos aquellos índices físicos, químicos, microbiológicos y biofarmacéuticos susceptibles de cambiar durante el tiempo de almacenamiento, que puedan tener influencia en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, independientemente de que formen parte o no de las especificaciones de calidad para la liberación de los lotes de producción.

El estudio brindará información sobre las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas analizadas e incluirá métodos de análisis y resultados que demuestren el contenido de antioxidantes y de los preservos antimicrobianos, así como de la efectividad de estos últimos, durante el periodo de validez. Para cada forma farmacéutica se determinarán, al menos, los índices establecidos en el Anexo I.1 Ensayos a evaluar como mínimo según la forma farmacéutica.

Para establecer el periodo de vida útil se aceptan, pero deben justificarse, las especificaciones que difieran de las establecidas para la liberación de lotes, basado en la evaluación y los cambios

observados en el estudio de estabilidad, realizado con métodos analíticos indicativos de la misma.

Cualquier diferencia en el rango de aceptación de la liberación y de vida útil para el contenido de preservos antimicrobianos, se establecerá sobre la base de la existencia de una correlación validada entre el contenido y la efectividad de preservos, demostrada durante la etapa de desarrollo del producto en su formulación final de comercialización.

Se acepta una pérdida de hasta un 10 % del valor nominal declarado para el contenido de IFA, que puede ser superior en determinados casos, como sucede con las vitaminas y antibióticos.

Para los productos que en su composición se incluyan preservos, se estudiará al menos un lote primario del PFT en cuanto a la efectividad de los mismos, además del ensayo de su contenido, con independencia de la existencia o no de diferencias en cuanto al límite de aceptación de este ensayo en las especificaciones de liberación y de estabilidad.

#### 5.1.6 Frecuencia de análisis.

La frecuencia de análisis será tal que permita establecer las características o perfil de estabilidad del PFT y como mínimo, será la descrita a continuación. Las modificaciones se aceptarán por el CECMED basado en un análisis caso a caso, el cual debe ser preferiblemente previo, si es posible.

##### 5.1.6.1 Frecuencia en los estudios presentados para la solicitud de Inscripción en el Registro Sanitario

<b>Para Productos Nuevos</b>	
Acelerados *	0, 3 y 6 meses. Nota: Cuando por la experiencia de desarrollo, exista la expectativa de que es probable que los resultados de los ensayos acelerados se acerquen a los criterios de cambio significativo, se realizarán más pruebas, agregando muestras en el punto de tiempo final o incluyendo un cuarto momento en el diseño del estudio.
Vida de estante*	0, 3, 6, 9 y 12 meses. A partir del año (12 meses) semestral y a partir de los dos años (24 meses) anual.

*\* Para la frecuencia en productos biológicos consultar las regulaciones específicas.*

<b>Para Productos Nuevos por Nuevas Formas de Dosis</b>	
En casos justificados se podrán aceptar estudios reducidos de 6 meses acelerados y 6 meses de vida de estante. Aplica ICH Q1C <i>New Dosage Forms</i>	

<b>Para Productos Conocidos</b>	
Acelerados	0, 3 y 6 meses.
Vida de estante	0, 3, 6, 9 y 12 meses. A partir del año (12 meses), anualmente

5.1.6.2 En los estudios presentados para la solicitud de aprobación del periodo de validez definitivo para la Renovación del Registro Sanitario, o su ampliación para la Modificación.

Para Productos Nuevos	
Vida de estante	0, 3, 6, 9 y 12 meses. A partir del año (12 meses), anualmente.

Para Productos Conocidos		
Vida de estante	Estables	Inestables
	0, 3, 6, 9 y 12 meses. A partir del año (12 meses), anualmente.	0, 3, 6, 12, 18, 24 meses. A partir del año (12 meses), anualmente.

5.1.6.3 En los estudios presentados para la solicitud de modificación por cambios mayores en la formulación o el sistema envase-cierre:

Modificación	
Acelerados	0, 3 y 6 meses.
Vida de estante	0, 3, 6, 9 y 12 meses. A partir del año (12 meses), anualmente.

En todos los casos la fecha inicial de almacenamiento debe ser considerada como tiempo cero ( $t_0$ ) y a partir de la misma se evaluarán las muestras conforme los tiempos indicados en el protocolo de estabilidad. Los ensayos se realizarán en el menor tiempo posible y cualquier desviación con respecto al protocolo será registrada y justificada.

Si está justificado, se pueden aplicar estudios con diseños estadísticos reducidos como los de corchete (*bracketing*) y de matrices (*matrixing*), donde la frecuencia de prueba se reduce, o ciertas combinaciones de factores no se prueban en absoluto; aplica lo establecido en el lineamiento de ICH Q1D *Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New drug substances and products*.

5.1.7 Condiciones de almacenamiento del estudio.

5.1.7.1 Teniendo en cuenta que Cuba se encuentra en la zona climática IVb, los estudios se realizarán de manera general, como se muestra en la Tabla 4. Se aplica lo establecido en el lineamiento de ICH Q1F, que se corresponde con la *WHO Technical Report Series No. 1010. Annex 10. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products*.

**Tabla 4. Condiciones de almacenamiento para la zona climática IVb**

TIPO DE ESTUDIO	CONDICIÓN		TIEMPO MÍNIMO	
	Temp.	HR	Medicamento	
			Nuevo	Conocido
Vida de Estante	$30 \pm 2$ °C	$75 \pm 5$ %	12 meses	6 meses
Acelerado	$40 \pm 2$ °C	$75 \pm 5$ %	6 meses	6 meses

Leyenda: Temp.: Temperatura; HR: Humedad relativa

Se aceptan condiciones de almacenamiento específicas para productos sensibles al calor, en las situaciones que se especifican más adelante, así como cuando se emplean envases impermeables y semipermeables, con sus características con respecto a la humedad y a la transportación.

Cuando en el transcurso de los estudios acelerados ocurran cambios significativos, se realizarán ensayos adicionales en condiciones intermedias.

*Nota: Para las condiciones de las zonas climáticas IVa y IVb no existen condiciones intermedias. Estas solamente son posibles para productos que pretendan almacenarse a 25 °C, para los que la condición intermedia es de 30 °C o temperaturas menores*

*y que únicamente será aceptable cuando se demuestre, con la presentación de estudios de estabilidad demostrativos, que el PFT no soporta las condiciones de la zona IVb.*

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

Si ocurren cambios significativos en los primeros tres meses, no será necesario continuar el estudio por más tiempo y se evaluará entonces el efecto sobre la calidad que tendrían exposiciones o incursiones del PFT a temperaturas superiores a la de refrigeración durante su transportación o almacenamiento, e indicar las advertencias apropiadas en el rotulado.

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

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

#### 5.1.7.2 Productos en envase impermeable.

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

La sensibilidad a la humedad o la pérdida potencial de solvente no constituye un riesgo en productos con envases impermeables, que crean una barrera a vapores o solventes, por lo que los estudios de estabilidad de estos PFT podrán realizarse bajo cualquier condición controlada de humedad relativa, o en las condiciones ambientales de humedad prevalecientes.

Aunque en algunas regulaciones se reconocen como envases impermeables los blísteres de aluminio-aluminio, para el CECMED se requiere el control de las condiciones de humedad relativa en los estudios de estabilidad de productos en ese envase, debido a que la impermeabilidad no se garantiza en los casos en los que falla el sellado.

#### 5.1.7.3 Productos en sistema envase-cierre semipermeable.

En estos sistemas, el PFT es susceptible a la pérdida de vapor de agua o solvente, con la consiguiente pérdida del soluto en condiciones de baja humedad y también a la ganancia de vapor de agua en condiciones de alta humedad, por lo que para las formas de dosis que los emplean, se requieren estudios con condiciones de almacenamiento de alta humedad relativa (75 % ± 5 % HR). Las farmacopeas oficiales en Cuba refieren pruebas de desempeño adecuadas para clasificar los sistemas en cuanto a la impermeabilidad y transmisión de vapor de agua.

#### 5.1.7.4 Condiciones de almacenamiento durante la transportación.

Para cubrir temperaturas extremas durante la transportación terrestre o marítima, para la zona climática IVb, se recomienda realizar estudios a temperaturas de almacenamiento superiores a las establecidas para los estudios acelerados, por ejemplo, entre 45 - 50 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

### 5.1.7.5 Condiciones de almacenamiento con temperaturas de refrigeración (de 2 a 8 °C).

Los PFT termosensibles o termolábiles, pueden ser almacenados alternativamente a menor temperatura, la cual pudiera ser utilizada como condición de almacenamiento en el estudio de vida de estante.

Las condiciones de almacenamiento y la duración del estudio de estabilidad para PFT sensibles a la temperatura, son las descritas en la Tabla 5. Aplica lo establecido en *WHO Technical Report Series No. 1010. Annex 10. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products*.

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

Tipo de Estudio	Condición		Periodo de tiempo mínimo cubierto por los datos en la solicitud	
	Temp. (°C)	HR (%)	PFT	
			Nuevo	Conocido
Vida de estante	5 ± 3	-	12 meses	6 meses
Acelerado <sup>a</sup>	30 ± 2	75 ± 5	6 meses	6 meses

<sup>a</sup> Si se realizaron a 25 °C ± 2 °C y 60 % HR ± 5 % HR o a 30 °C ± 2 °C / 65 % HR ± 5 % HR, considerando que Cuba se encuentra en la zona climática IVb, deben realizarse estudios acelerados a 30 °C ± 2 °C del 75 % HR ± 5 % HR, para evaluar el efecto que podría tener sobre la calidad del producto, excursiones a corto plazo a temperaturas superiores a la declarada en el envase durante la transportación o el almacenamiento.

Si ocurren cambios significativos dentro de los primeros tres meses:

- No será necesario continuar los estudios de estabilidad por más tiempo.
- Se evaluará y justificará el efecto que tendrían sobre la calidad del producto, exposiciones o incursiones a temperaturas superiores a la de refrigeración durante su transportación o almacenamiento, y se incluirán en el rotulado las advertencias correspondientes. Esto puede respaldarse, si corresponde, con más pruebas en un solo lote por un periodo inferior a tres meses, pero con una frecuencia de análisis mayor de lo habitual.

Siempre que no ocurran cambios significativos pueden utilizarse los resultados de los estudios acelerados para extrapolar el periodo de validez por encima del tiempo real estudiado.

- Si ocurren cambios significativos en condiciones aceleradas, durante los primeros tres meses, no podrá realizarse extrapolación alguna y el periodo de validez propuesto se basará en los resultados obtenidos en las condiciones de almacenamiento del estudio de vida de estante.

### 5.1.7.6 Productos almacenados a temperatura de congelación.

El periodo de validez de los PFTs que se almacenan en congelación, se basará en estudios de vida de estante realizados en las condiciones expresadas en la Tabla 6.

**Tabla 6. Productos a temperatura de congelación**

Tipo de estudio	Condición		Tiempo mínimo	
	Temp. (°C)	HR (%)	PFT	
			Nuevo	Conocido
Vida de estante	-20 ± 5	-	6 meses	12 meses

Fuente: *WHO Technical Report Series No. 1010. Annex 10, modificada para amparar nuevos PFTs.*

En ausencia de una condición de almacenamiento acelerada para PFT destinados a ser almacenados en congelación, se debe ensayar un lote a una temperatura elevada, como es por ejemplo  $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ , o  $25\text{ o }30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , por un período de tiempo apropiado para evaluar el efecto que podría traer el producto, excursiones a corto plazo fuera las condiciones de almacenamiento definidas como congelación.

#### 5.1.7.7 Productos almacenados por debajo de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Serán tratados caso a caso.

#### 5.1.8 Compromisos de estabilidad.

Para comprobar el cumplimiento de las especificaciones de calidad a través del tiempo en general, así como cuando se han otorgado plazos de validez con estudios que incluyeron ciertas flexibilidades en cuanto a tipos de lotes, extrapolaciones y otras que constituyen un riesgo, se requiere establecer obligaciones para continuar los estudios, al igual que al mantener el monitoreo del PFT durante su plazo de validez. Por ello, deben contraerse uno o varios de los compromisos que se describen a continuación, según corresponda, utilizando el mismo protocolo de estabilidad que el empleado en los lotes primarios, a menos se justifique técnica y científicamente cualquier cambio.

- a) Compromiso de lote primario. Cuando los datos disponibles del estudio de estabilidad a largo plazo con lotes primarios no cubren el período de validez otorgado al momento de la aprobación, se deberá incluir un compromiso de continuar con estudios de estabilidad a largo plazo del periodo de validez, en los primeros tres lotes de producción y de presentar los datos resultantes al CECMED.
- b) Compromiso de lote de producción. Cuando los datos del estudio de estabilidad se obtuvieron con menos de 3 lotes de producción (por ejemplo, lotes piloto o de laboratorio), se requiere el compromiso de colocar lotes de la próxima producción, hasta un total, de al menos 3 lotes, en estudios a largo plazo durante la vida de estante propuesta y de estudios acelerados por 6 meses, para presentar los datos resultantes al CECMED.
- c) Compromiso de estudio de estabilidad continuo. Para cada producto se requiere un programa de estabilidad continua para monitorearlo durante su período de validez y determinar que se mantiene -y se espera que se mantenga- cumpliendo con las especificaciones de calidad en las condiciones de almacenamiento aprobadas. El estudio a largo plazo debe incluir, al menos el primer lote de producción y anualmente uno de los lotes subsiguientes. Cuando el producto se presenta en más de una fortaleza, concentración (%) o dosis, tamaño o sistema envase-cierre, se establecerá el compromiso de colocar un lote de cada combinación en estudios de estabilidad a largo plazo, en los que puede aplicarse el principio de diseño de corchetes o matrices, si está científicamente justificado en el protocolo, para lo que aplica lo establecido en el lineamiento *ICH Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products*.

Debe notificarse de inmediato al CECMED cualquier resultado fuera de especificaciones o tendencias a pérdida de potencia o incremento de los productos de degradación, bajo condiciones aceleradas o de vida de estante, sugerentes de que al final de su período de validez

el producto se encontrará fuera de especificaciones. Asimismo, se informarán las medidas para resolver tal situación.

#### 5.1.9 Evaluación.

Para evaluar los resultados de los estudios de estabilidad, aplica lo establecido en el lineamiento de *ICH Q1E Evaluation for Stability Data*.

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

Serán evaluados, en caso de haberse presentados, los datos adicionales obtenidos a partir de estudios de apoyo, que aporten información con respecto a la estabilidad del producto.

El propósito de los estudios de estabilidad es establecer un periodo de validez y condiciones de almacenamiento definidas para todos los futuros lotes que sean producidos y envasados en circunstancias similares, a partir de un número mínimo de lotes de PFT, de acuerdo con lo especificado en la Tabla 3. El grado de variabilidad de cada uno de los lotes individuales, afecta la confianza de que lotes de producción posteriores se mantendrán dentro de sus especificaciones durante el periodo de validez.

Cuando los datos muestran poca degradación y mínima variabilidad, es innecesaria la realización de análisis estadísticos; en tal caso, será suficiente proporcionar la justificación correspondiente para la omisión.

Los atributos cualitativos y microbiológicos no son tributarios de análisis estadísticos.

Las velocidades o cinéticas de degradación o pérdida de concentración de la mayoría de los PFT pueden representarse o exponerse de manera exacta mediante ecuaciones de velocidad de reacción de orden cero (constante) o de primer orden (monoexponencial).

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

Se determinará la recta o curva que mejor ajuste al patrón de degradación observado. Esta relación puede ser una función lineal, cuadrática o cúbica en una escala aritmética o logarítmica.

El modelo seleccionado se justificará tanto como sea posible, con una fundamentación física y/o química y debe tener en cuenta la cantidad de datos disponibles, para asegurar la robustez de la predicción. Los métodos estadísticos se deberán emplear para poder determinar la bondad de ajuste de las líneas o curvas de degradación de los lotes individuales y combinados.

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

### 5.1.9.1 Extrapolación de los resultados.

El periodo de validez se puede extrapolar por encima del tiempo real estudiado si se justifica, sobre la base del conocimiento de los mecanismos de degradación, los resultados de los estudios en condiciones aceleradas, la medida en la que se ajusta a los modelos matemáticos, el tamaño de los lotes estudiados y la disponibilidad de datos de apoyo para la estabilidad. La extrapolación asume que se mantendrá la misma relación de degradación, más allá de los datos observados.

Cualquier evaluación debe cubrir, no solamente la determinación del contenido o valoración, sino también los productos de degradación y otros atributos indicativos de la estabilidad.

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

La extrapolación del período de validez es aplicable en medicamentos de síntesis o de origen natural, pero no en productos biológicos/biotecnológicos, para lo que, al efecto, deben consultarse las disposiciones específicas de este tipo de productos.

Las extrapolaciones se hacen bajo una condición de riesgo y para ellas aplica lo establecido en el acápite de Compromisos (5.1.8).

### 5.1.10 Informe del estudio de estabilidad.

Los informes de los estudios de estabilidad requeridos para los distintos tipos de trámites de Registro Sanitario, tendrán plena correspondencia con el protocolo aprobado. La información establecida para los mismos se incluye en el Anexo I.2.

### 5.1.11 Rotulado de las condiciones de almacenamiento.

Para garantizar que la estabilidad del PFT se mantenga durante el periodo de validez aprobado, es necesario rotular en los materiales de envase impresos las condiciones de almacenamiento específicas a las que debe almacenarse y tratan generalmente sobre temperatura, humedad y protección de la luz. La descripción e interpretación recomendadas se describen en la Tabla 7.

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

<b>Condiciones de almacenamiento rotuladas</b>	<b>Información adicional (cuando sea necesario)</b>	<b>Interpretación recomendada</b>
Ninguna <sup>a</sup>	No refrigerar ni congelar <sup>b</sup>	Puede almacenarse sin restricciones a la temperatura y humedad ambiental de Cuba
Almacenar por debajo de 30 °C	No refrigerar ni congelar <sup>b</sup>	De 2 a 30 °C
Almacenar por debajo de 25 °C	No refrigerar ni congelar <sup>b</sup>	De 2 a 25 °C
Almacenar de 2 a 8 °C (Refrigeración)	No congelar	De 2 a 8 °C (Refrigeración)
Almacenar y transportar de 2 a 8 °C (Refrigeración) <sup>c</sup>		
Almacenar en congelación	-	Congelación
Almacenar y transportar congelado <sup>c</sup>		

Condiciones de almacenamiento rotuladas	Información adicional (cuando sea necesario)	Interpretación recomendada
<b>Otras informaciones de almacenamiento</b>		
Protéjase de la luz	Mantenga el envase dentro del estuche <sup>d</sup> Almacénese en el envase original <sup>d</sup>	Debe brindarse el producto en un envase que proteja al producto de la luz
Protéjase de la humedad	Mantenga el envase herméticamente cerrado <sup>d</sup> Almacénese en el envase original <sup>d</sup>	No más de 60 % de HR. Debe brindarse el producto en un envase que garantice resistencia para esto

- <sup>a</sup> El término “Temperatura ambiente”, que es el que correspondería, no es aceptable. En el prospecto se declarará lo siguiente: Este medicamento no requiere de condiciones especiales de almacenamiento.
- <sup>b</sup> Se declarará, según sea el caso: No refrigerar.  
No congelar.  
No refrigerar ni congelar.
- <sup>c</sup> Esta información se declarará solo en los casos críticos.
- <sup>d</sup> Debe declararse en el prospecto o literatura interior.

Dependiendo de la forma farmacéutica y de las propiedades del PFT puede existir el riesgo de deterioro por cambios físicos si se exponen a bajas temperaturas como sucede, por ejemplo, con los líquidos y semisólidos. Estas bajas temperaturas pudieran afectar también al envase en algunos casos. Debido a estas posibilidades, pueden requerirse advertencias o aclaraciones adicionales.

Otros PFTs no pueden tolerar calor excesivo, como es el caso de los supositorios, por lo que es conveniente la advertencia de “Almacenar y transportar por debajo de 30 °C”.

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

#### 5.1.12 Periodo de validez.

Para establecer el periodo de validez de un PFT se evalúan todos los resultados de los estudios de estabilidad acelerada y de vida de estante, que cubren las características de calidad: físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, para garantizar que mantenga su calidad, seguridad y eficacia durante todo este tiempo.

El periodo de validez siempre se determina con relación a las condiciones de almacenamiento. Si los lotes del producto presentan diferentes perfiles de estabilidad, la propuesta de periodo de validez se basará en los resultados del lote menos estable, a menos que existan razones justificadas que ameriten otra proposición.

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

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

el caso de productos biológicos /biotecnológicos, generalmente se acepta un periodo de validez máximo de 36 meses.

#### 5.1.13 Periodo de utilización para preparaciones estériles, después de abierto el envase o reconstituido el producto.

El periodo de utilización para preparaciones estériles, una vez abierto el envase o reconstituido el producto, debe ser lo más corto posible, estar plenamente justificado y establecido sobre la base de su estabilidad físico-química, microbiológica y biológica.

Se recomienda y acepta por el CECMED que para estas preparaciones se aplique lo establecido por el CPMP/QWP/159/96 corr. *Note for guidance on maximum shelf life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution*, destinada a todos los productos estériles para uso humano, con excepción de Radiofármacos y preparaciones elaboradas o modificadas extemporáneamente; no incluye la duración del proceso de administración en sí.

Adicionalmente, se deben tomar en cuenta las recomendaciones de la Farmacopea Europea y otras oficiales en Cuba, con respecto a tiempos y condiciones de almacenamiento para categorías específicas de productos estériles, una vez abiertos.

En la información para el uso de todas las preparaciones estériles sin preservos, debe declararse que:

- Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante X horas/días a T °C.
- Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/ reconstitución/ dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe usarse inmediatamente.
- Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.
- En los textos específicos de preparaciones estériles sin preservos, para Infusión o Inyección, debe declararse adicionalmente que:
  - ✓ Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario, y normalmente no duraría más de 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que la reconstitución/ dilución (etc.) ha tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

En la información general para el uso de todos los preparados estériles con preservos o intrínsecamente conservados acuosos y no acuosos, como las preparaciones oleosas, debe declararse que:

- Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante X horas/días a T °C.
- Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto el producto puede conservarse durante un máximo de Z días a T °C. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.
- El solicitante deberá justificar los valores de Z y T caso a caso; normalmente, Z no debería ser superior a 28 días.

Un resumen ilustrativo se muestra en la Tabla 8.

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

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

Fuente: EMA. CPMP/QWP/159/96 corr. *Note for guidance on maximum shelf life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution* modificada.

#### 5.1.14 Estudios de estabilidad en uso.

Los estudios de estabilidad en uso se realizarán cumpliendo con lo establecido en WHO *Technical Report Series No. 1010. Annex 10. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products*.

El objetivo de los estudios de estabilidad en uso es proporcionar información para el etiquetado o rotulado sobre la preparación, las condiciones de almacenamiento y el periodo de utilización de productos multidosis después de abrir el envase que los contienen, reconstituirlos o diluirlos en una solución.

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

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

Una vez concedido el Registro Sanitario, la estabilidad del PFT debe ser monitoreada apropiadamente de acuerdo con un programa continuo para permitir la detección de cualquier problema, acuerdo con lo especificado en el punto 5.1.8 c.

El propósito del programa de los estudios de estabilidad continuos es monitorear el PFT durante su vida útil y determinar si se mantiene o no dentro de las especificaciones aprobadas, bajo las condiciones de almacenamiento declaradas en el envase.

El programa de estabilidad continuo será descrito en un protocolo y los resultados se presentarán en un informe.

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

- a) Número de lote(s) por fortaleza, concentración (%) o dosis y diferentes tamaños de lote, si aplica. El tamaño de los lotes debe registrarse.
- b) Índices de calidad físico, químico, microbiológico y biofarmacéutico y sus límites o criterios de aceptación.
- c) Referencia a los métodos de análisis y sus validaciones correspondientes, cuando proceda.
- d) Descripción del sistema o sistemas de envase-cierre.
- e) La frecuencia de análisis, generalmente a los 6 meses y puntos de tiempo anuales, es suficiente para estudios continuos.
- f) Descripción de las condiciones de almacenamiento.
- g) Otros parámetros aplicables, específicos del PFT.

El protocolo para el programa de estabilidad continuo puede ser diferente al del estudio inicial de estabilidad a largo plazo, presentado en la solicitud de inscripción, siempre que esté justificado y documentado; por ejemplo, en la frecuencia de las pruebas, como se indicó con anterioridad en el inciso e.

El número de lotes y la frecuencia de las pruebas proporcionarán datos suficientes para permitir el análisis de tendencias.

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

Se pueden aplicar diseños de corchetes y matrices, si está científicamente justificado en el protocolo, según ICH *Q1D Bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products*.

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

Cuando se realicen operaciones de reelaboración, reprocesamiento o recuperación, también se incluirán lotes en los estudios de estabilidad continuos.

Se elaborará un informe con los resultados obtenidos, incluyendo la evaluación de los datos y las conclusiones. Este informe estará disponible para su revisión por el CECMED en las inspecciones de comprobación del cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación, según la disposición reguladora vigente al respecto y se presentará en la renovación del Registro Sanitario de Medicamentos.

Los resultados fuera de especificaciones, tendencias de pérdida de potencia o incremento en los productos de degradación en un PFT sometido a estudio de estabilidad continuo, que sugieran que al final de su período de validez, se encontrará fuera de especificaciones, se notificarán al CECMED inmediatamente, así como las medidas que se adopten al respecto, de acuerdo con lo especificado en el punto 5.1.8.

## 6. Control de cambios

- a) Se modificó el nombre de la regulación para alinearla con la empleada por la OMS.
- b) Se modificó el orden y estructura respecto a las características y el diseño de los estudios de estabilidad con el objetivo de lograr mayor correspondencia con las guías de ICH y OMS, fundamentalmente.
- c) En generalidades se incluyó el alcance y se hizo explícita la alineación con las disposiciones reguladoras internacionales citadas.
- d) Se actualizaron y precisaron diversos tópicos para cumplir con el principio de claridad de las Buenas Prácticas Reguladoras del CECMED y posibilitar la mejor comprensión. Se incrementaron los términos y definiciones, se incluyeron nuevos apartados con información relevante sobre las condiciones de almacenamiento para los estudios en la zona climática IVb y se reajustaron las frecuencias de realización de estudios de estabilidad, en consonancia con las tendencias internacionales vigentes.
- e) Se ampliaron los criterios para el período de utilización de las preparaciones estériles, después de abierto el envase o reconstituido el producto conforme lo establecido en la normativa europea vigente al respecto.
- f) Se eliminó la lista de IFAs inestables.
- g) Se incluyó el Anexo 2 titulado Contenido del Informe del Estudio de Estabilidad.

## 7. Bibliografía

- 7.1 Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución No. 156/2012. Regulación No. 16-2012 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos. [Internet]. La Habana: CECMED; 2012. [citado 12 octubre 2022]. Disponible en: [https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion\\_no\\_16-2012\\_bpfpf.pdf](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion_no_16-2012_bpfpf.pdf)
- 7.2 Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución No. 34/2000. Regulación No. 23-2000 Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos o conocidos. [Internet]. La Habana: CECMED; 2000. [citado 12 octubre 2022]. Disponible en: [https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg\\_23-00.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D17](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_23-00.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D17)
- 7.3 Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución No. 36/2000. Regulación No. 25-2000 Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos biológicos y biotecnológicos. [Internet]. La Habana: CECMED; 2000. [citado 12 octubre 2022]. Disponible en: [https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg\\_25-00.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D17](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_25-00.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D17)

- 7.4 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 12 octubre 2022]. Disponible en: [https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg\\_61-2012red.pdf](https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_61-2012red.pdf)
- 7.5 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 12 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.%20Reg.%20ICH.pdf>
- 7.6 Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución No. 179/2022. Regulación M 14-22. Textos para impresos e información para medicamentos y productos biológicos de uso humano de producción nacional. Edición 4. [Internet]. La Habana: CECMED; 2022. [citado 04 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Textos.pdf>
- 7.7 *European Medicines Agency*. CHMP/CVMP/QWP/441071/2011, rev.2. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)/ Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) Guideline on stability testing for applications for Variations to a marketing authorisation*. [Internet]. EMA; 2014. [citado 04 febrero 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-stability-testing-applications-variations-marketing-authorisation-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-stability-testing-applications-variations-marketing-authorisation-revision-2_en.pdf)
- 7.8 *European Medicines Agency*. CPMP/QWP/122/02, rev 1 corr. *Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products*. [Internet]. EMA; 2003. [citado 04 febrero 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-stability-testing-stability-testing-existing-active-substances-related-finished-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-stability-testing-stability-testing-existing-active-substances-related-finished-products_en.pdf)
- 7.9 *European Medicines Agency*. CPMP/QWP/159/96 corr. *Note for guidance on maximum shelf life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution*. [Internet]. EMA; 1998. [citado 04 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/maximum-shelf-life-sterile-products-human-use-after-first-opening-following-reconstitution>
- 7.10 *European Medicines Agency*. CPMP/QWP/609/96 rev. 2 corr. *Note for guidance on Declaration of storage conditions A) In the product information of medicinal products B) for active substances*. [Internet]. EMA; 2007. [citado 04 febrero 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-declaration-storage-conditions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-declaration-storage-conditions_en.pdf)
- 7.11 *International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical Products*. Q1A(R2). *Stability Testing of New Drug Substances and Products*. [Internet]. ICH. 2003. [citado 04 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.12 *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 04 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.13 *International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical Products. Q1C. Stability Testing for New Dosage Forms*. [Internet]. ICH. 1996. [citado 04 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.14 *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 04 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.15 *International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical Products. Q1E. Evaluation for Stability Data*. [Internet]. ICH. 2003. [citado 04 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.16 *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 04 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.17 *International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical Products. Q2(R2). Validation of analytical procedures*. [Internet]. ICH. 2023. [citado 15 diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.18 *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 04 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- 7.19 *United State Pharmacopeia. 44th Edition*. [Internet]. USP. 2021. [citado 04 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.pharmaceuticalsky.com/2022/01/usp-2021-united-state-pharmacopeia-44.html>
- 7.20 *World Health Organization. Technical Report Series No.929. Annex 5, Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products*. [Internet]. WHO; 2005. [citado 04 febrero 2023]. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/inspections/trs929-annex5-guidelines-for-registration-of-fixed-dose-combination-medical-products.pdf?sfvrsn=99717b5b\\_4&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/inspections/trs929-annex5-guidelines-for-registration-of-fixed-dose-combination-medical-products.pdf?sfvrsn=99717b5b_4&download=true)
- 7.21 *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 04 febrero 2023]. 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](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)
- 7.22 *World Health Organization. Technical Report Series No. 1010. Annex 10. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products*. [Internet]. WHO. 2018. [citado 04 febrero 2023]. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs1010-annex10-stability-testing-of-active-pharmaceutical-ingredients-and-finished-pharmaceutical-products-table-2018.pdf?sfvrsn=74032aec\\_12&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs1010-annex10-stability-testing-of-active-pharmaceutical-ingredients-and-finished-pharmaceutical-products-table-2018.pdf?sfvrsn=74032aec_12&download=true)

[standards/guidelines/regulatory-standards/trs1010-annex10-who-stability-testing-of-active-pharmaceutical-ingredients.pdf?sfvrsn=7cb7a4c9\\_4&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/guidelines/regulatory-standards/trs1010-annex10-who-stability-testing-of-active-pharmaceutical-ingredients.pdf?sfvrsn=7cb7a4c9_4&download=true)

- 7.23 *World Health Organization. Technical Report Series No. 986. Annex 2. WHO Good manufacturing practices for pharmaceutical products: Main principles.* [Internet]. WHO; 2014. [citado 04 febrero 2023]. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/inspections/trs986annex2.pdf?sfvrsn=320c9e62\\_6&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/inspections/trs986annex2.pdf?sfvrsn=320c9e62_6&download=true)

**Anexo I.1. Índices que como mínimo deben estudiarse en cada forma farmacéutica**

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

**OBSERVACIONES:** La Descripción y Valoración, se estudian en todas las formas farmacéuticas. Otros índices específicos de algunas formas farmacéuticas, tales como inyección, emulsión, suspensión y aerosol, son necesarios incluirlos en el estudio para comprobar su comportamiento en el tiempo.

**LEYENDA:**

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

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

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

## **Anexo I.2. Contenido del Informe del Estudio de Estabilidad.**

- a) Nombre de la institución.
- b) Firma de los responsables del estudio.
- c) Nombre del medicamento.
- d) Forma farmacéutica y fortaleza, concentración (%) o dosis.
- e) Composición.
- f) Cantidad, tipo y tamaño de lotes seleccionados, identificación, fecha de fabricación y lote de los IFAs con los que fueron fabricados.
- g) Descripción del sistema envase-cierre utilizado (calidad, tipo, tamaño).
- h) Condiciones de almacenamiento (temperatura, luz y humedad relativa).
- i) Tipo de estudio, vida de estante, acelerado o estrés si procede y condiciones.
- j) Orientación del envase, posición normal e invertida, si procede.
- k) Especificaciones de estabilidad: índices de calidad estudiados, véase Anexo I.1, justificación de su elección y límites de aceptación, en forma de tabla.
- l) Procedimientos analíticos: La referencia del presentado en el expediente de registro, en caso de tratarse del mismo método empleado para la liberación de lotes en el producto recién fabricado; o descripción completa si es diferente.
- m) Validación de procedimientos analíticos empleados para la estabilidad: La referencia de la validación de los procedimientos analíticos presentada en el expediente de registro, en caso de tratarse del mismo método empleado para el producto recién fabricado o la información completa en caso de ser diferente, verificando que se adecua al propósito de estabilidad.
- n) 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. Se proporcionará información lo más actualizada posible.
- o) Discusión: Deben declararse las tendencias observadas, cambios significativos y resultados fuera de especificaciones. Además, se considerarán los siguientes elementos a la hora de resumir las observaciones de resultados de los estudios de estabilidad, en correspondencia con los ensayos evaluados.
  - Para ensayos cualitativos, declarar como mínimo si se cumplen las especificaciones.
  - Para ensayos cuantitativos, por lo general se deberá indicar el rango de valores obtenidos, o el mayor, humedad, impurezas, etc., o el menor, valoración, según corresponda y se declarará si existe o no alguna tendencia, cumplimiento de las especificaciones y resultados fuera de especificaciones.
  - En impurezas se declararán tendencias y se especificará cuáles son productos de degradación.
  - Para el ensayo de disolución, el límite se expresará en función del valor Q, en correspondencia con las farmacopeas oficiales en Cuba; para cada punto de muestreo se reportarán los valores individuales y el promedio, para verificar que cumplen con las especificaciones y el promedio, para comprobar si existe alguna tendencia, respectivamente.
  - Deben incluir datos estadísticos, pronósticos y gráficos, cuando proceda.
- p) Desviaciones al protocolo.
- q) Conclusiones: Deben incluir, entre otras, la propuesta del periodo de validez y de las condiciones de almacenamiento para el PFT y para el producto reconstituido cuando proceda.

**ANEXO II. MODIFICACIÓN DEL GRUPO DE LINEAMIENTOS ICH DE CALIDAD (Q) DE LA REGULACIÓN G 94-20 LINEAMIENTOS DE ICH PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO ADOPTADOS POR CECMED**

<b>Grupo de Lineamientos de ICH de Calidad (Q)</b>			
<b>No.</b>	<b>ICH No.</b>	<b>Nombre del Lineamiento</b>	<b>Disposición Reguladora del CECMED que lo reconoce</b>
1.	<b>Q1A(R2)</b>	<i>Stability testing of new drug substances and products</i> Aprobado en 2003-02-06	Adoptada, en lo que a productos farmacéuticos terminados se refiere, en la Regulación M 23-24 <i>Requisitos para los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos terminados nuevos y conocidos</i> , en su Edición 2.
2.	<b>Q1B</b>	<i>Stability Testing: photostability Testing of New Drug Substances &amp; Products</i> -En condiciones de Zona Climática IVb- Aprobado en 1996-11-06	
3.	<b>Q1C</b>	<i>Stability Testing for New Dosage Forms</i> -En condiciones de Zona Climática IVb- Aprobado en 1996-11-06	
4.	<b>Q1D</b>	<i>Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products</i> Aprobado 2002-02-07.	
5.	<b>Q1E</b>	<i>Evaluation for Stability Data</i> Aprobado 2003-02-06	
6.	<b>Q2(R1)</b>	<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>

Grupo de Lineamientos de ICH de Calidad (Q)			
No.	ICH No.	Nombre del Lineamiento	Disposición Reguladora del CECMED que lo reconoce
7.	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>
8.	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>
9.	Q5A(R1)	<i>Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin</i> Aprobado en 1999-09-23	- 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>
10.	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>
11.	Q5C	<i>Stability Testing of Biotechnological/Biological Products</i> Aprobado en 1995-11-30	- Resolución CECMED No. 36/2000 del 2000-09-28, que aprobó la Regulación 25-2000, <i>Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos biológicos y biotecnológicos.</i>
12.	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>

Grupo de Lineamientos de ICH de Calidad (Q)			
No.	ICH No.	Nombre del Lineamiento	Disposición Reguladora del CECMED que lo reconoce
13.	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>
14.	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>
15.	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>
16.	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>
17.	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>

Grupo de Lineamientos de ICH de Calidad (Q)			
No.	ICH No.	Nombre del Lineamiento	Disposición Reguladora del CECMED que lo reconoce
18.	Q11	<i>Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/ Biological Entities)</i> Aprobado en 2012-05-01	- 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>

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.