

# **Reglamento para los Estudios de Estabilidad de Medicamentos Requeridos para su Registro Sanitario ante el Ministerio de Salud**

**N° 33850**

**N° Gaceta: 133 del: 11/07/2007**

**EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA**

**Y LA MINISTRA DE SALUD**

En uso de las atribuciones que les confieren los artículos 140 incisos 3) y 18) y 146 de la Constitución Política; 28, inciso b) de la Ley N° 6227 del 28 de agosto de 1978, Ley General de Administración Pública; 1°, 2°, 4° y 113 de la Ley N° 5395 del 30 de octubre de 1973 Ley General de Salud; 1°, 2° y 6° de la Ley N° 5412 del 8 de noviembre de 1973 Ley Orgánica del Ministerio de Salud; y la Ley N° 7472 del 20 de diciembre de 1994 Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor.

## *Considerando:*

I.—Que es función esencial del Estado velar por la protección de la salud de la población.

II.—Que la Administración Pública tiene la responsabilidad de garantizar el bienestar de los ciudadanos, sin obstaculizar innecesariamente las condiciones de competitividad para el desenvolvimiento de la actividad económica del país.

III.—Que la ley 7472, Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor, en su artículo 8° establece la obligación de racionalizar los trámites de inscripción o registro de productos farmacéuticos donde puedan producirse o comercializarse esos productos.

IV.—Que mediante el Decreto Ejecutivo 28466-S del 29 de febrero del 2000 y sus modificaciones, el Poder Ejecutivo emitió el Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos, estableciendo en su artículo 27, inciso i), que todos los medicamentos requieren de la presentación de Estudios de Estabilidad en el proceso de Registro Sanitario.

V.—Que mediante Decreto Ejecutivo N° 31532-S del 6 de octubre del 2003, publicado en *La Gaceta* N° 245 del 19 de diciembre del 2003, el Poder Ejecutivo emitió el Reglamento para los Estudios de Estabilidad de Medicamentos requeridos para su Registro Sanitario ante el Ministerio de Salud.

VI.—Que es necesario y oportuno derogar el Reglamento citado, con el objeto de emitir un nuevo reglamento ajustado a los requerimientos actuales y hacer su cumplimiento más ágil y efectivo **Por tanto,**

DECRETAN:

El siguiente,

**Reglamento para los Estudios de Estabilidad de  
Medicamentos Requeridos para su Registro  
Sanitario ante el Ministerio de Salud**

CAPÍTULO I

**Disposiciones generales**

Artículo 1°—El objetivo del presente Reglamento es establecer las directrices para los estudios de estabilidad de los medicamentos, exigidos como requisito en el trámite de registro sanitario o primera renovación, y en caso de cambios posteriores al registro, después de la fecha de publicación de este reglamento, para el establecimiento del periodo de validez, la fecha de vencimiento de cada lote y las condiciones de almacenamiento de cada producto.

Artículo 2°—El presente Reglamento rige para todos los productos farmacéuticos sometidos a registro sanitario ante el Ministerio de Salud.

Artículo 3°—Para efecto de este reglamento se adoptan las siguientes definiciones:

- 1) **Bracketing:** Diseño de un programa de estabilidad en el cual solo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo: concentración y tamaño de empaque), son analizadas en todos los tiempos como en un diseño completo. El diseño asume que la estabilidad de cualquiera de los niveles intermedios está representada por los resultados de los extremos analizados. En otras palabras, cuando un medicamento tiene la misma fórmula cualitativa, en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones de fármaco, se puede presentar los resultados del estudio de

estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración del fármaco.

2) **Empaque primario:** Recipiente o envase dentro del cual se coloca directamente el medicamento en la forma farmacéutica terminada.

3) **Empaque secundario:** Envase definitivo de distribución o comercialización, o material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario que contiene al medicamento en su forma farmacéutica definitiva.

4) **Empaque impermeable:** Envase diseñado para proveer una barrera permanente al paso de gases y solventes.

5) **Estabilidad:** Capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas.

6) **Estudios de Estabilidad:** Estudios cuyos resultados sustentan la proposición de aprobación, la comprobación y/o la modificación del período de validez o de las condiciones de almacenamiento rotuladas de un producto farmacéutico.

7) **Estudios acelerados de Estabilidad:** Estudios diseñados con el fin de aumentar la velocidad de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento, en su empaque primario definitivo. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación y/o predecir el período de validez del medicamento, en condiciones reales o naturales de almacenamiento para Costa Rica. Los resultados de estudios acelerados de estabilidad deben ser reglamentados por los estudios de estabilidad efectuados a largo plazo en condiciones naturales de almacenamiento de acuerdo con la rotulación del producto. Los resultados de estudios acelerados de estabilidad casi nunca permiten predecir la evolución de los cambios físicos en el producto bajo condiciones naturales de almacenamiento.

8) **Estudios de Estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento:** Estudios diseñados para determinar, a largo plazo, las características físicas, químicas y en los casos en que se requiera, microbiológicas y de actividad biológica de la formulación, envasada en empaque primario definitivo bajo condiciones que sean como mínimo  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $65\% \pm 5\%$  de humedad relativa o condiciones especiales de almacenamiento (por ejemplo: vacunas). El propósito de tales estudios es la fijación, comprobación y/o extensión del período de validez de un producto. Las condiciones de humedad relativa, sin embargo, pueden adaptarse a requerimientos especiales de simulación o de prueba del efecto de la permeabilidad del empaque primario, siendo necesario justificar esta modificación. Lo mismo debe aplicarse a condiciones de simulación a largo plazo a temperaturas constantes superiores a  $30^{\circ}\text{C}$ , en cuyo caso, el período de vida útil obtenido no permite extrapolaciones a las condiciones definidas como naturales, pero es válido determinar un período de validez a una temperatura

constante superior y aplicar el mismo período de vida útil a la temperatura de 30°C.

9) **Fecha de Expiración/ Caducidad/ Vencimiento:** Fecha colocada en el material de empaque primario y secundario de un producto farmacéutico, para indicar la fecha hasta la cual se espera que el producto satisfaga las especificaciones de calidad. Esta fecha se establece para cada lote, y no deberá exceder el período de validez con respecto a la fecha de fabricación.

10) **Fecha de Fabricación:** Fecha referida a cada lote de producto farmacéutico, que indica el mes y año en el que se llevó a cabo la fabricación del producto.

11) **Lote:** Cantidad de un medicamento que se produce en un ciclo de fabricación. La característica esencial del lote es su homogeneidad.

12) **Lote Industrial/ Lote de producción:** Lote. destinado para fines de venta, promoción o distribución.

13) **Lote Piloto:** Lote producido para fin experimental, generalmente de tamaño no menor al 10% del tamaño del lote estándar de producción, fabricado siguiendo el mismo método general de manufactura y empleando equipos que sean representativos del proceso o los mismos que se utilizan a escala industrial. Para las formas farmacéuticas orales sólidas, debe ser de tamaño no menor al 10% del tamaño del lote estándar de producción o bien 100000 tabletas o cápsulas, el que sea mayor.

14) **Lote primario:** Lote de medicamento usado en estudios formales de estabilidad para un producto nuevo, con los cuales los datos de estabilidad son sometidos en la aplicación del registro sanitario con el propósito de establecer el periodo de vida útil. Un lote primario debe ser al menos del tamaño de un lote a escala piloto. Sin embargo, un lote primario puede ser también un lote de producción.

15) **Matrixing:** Técnica estadística que se emplea para llevar a cabo estudios de estabilidad en los que en cada tiempo de toma de muestras, solamente se analiza una fracción del total de muestras sometidas a las condiciones definidas para el estudio, de manera tal que en el siguiente tiempo de análisis se selecciona otro grupo de muestras diferentes y así sucesivamente hasta el final del estudio.

16) **Medicamento/ Producto Farmacéutico:** Toda, sustancia de origen natural, sintético o semisintético, y toda mezcla de esas sustancias o productos que se utilizan para el diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de las enfermedades o estados físicos anormales, o de los síntomas de los mismos y para el restablecimiento o modificación de las funciones orgánicas en las personas o en los animales. Este concepto incluye alimentos dietéticos que hayan sido adicionados con principios activos medicinales.

17) **Número de lote:** Designación en números, letras o una combinación de ambos, del medicamento, que identifica a un lote y que permite rastrear y revisar

todas las operaciones de fabricación e inspección durante su producción y su distribución.

18) **Período de Validez/ Período de Vida útil:** Lapso de tiempo a partir de la fecha de fabricación durante el cual se espera que el producto, almacenado en condiciones naturales u otras indicadas en la rotulación del producto, conserve sus especificaciones dentro de los límites establecidos para su aprobación. Este período de validez permite establecer la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta del producto para cada lote.

19) **Período de Validez Comprobado:** Periodo determinado mediante estudios de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento realizados con el producto envasado en su material de empaque primario para comercialización, para la generación de datos comprobatorios del tiempo estipulado como periodo de validez, aunque no necesariamente hasta agotar la capacidad de vida real del producto. El período de validez está sujeto a cambios, que pueden ser solicitados por el fabricante, a las autoridades sanitarias, a medida que se generen nuevos datos comprobatorios de la estabilidad, hasta por un tiempo máximo de cinco (5) años.

20) **Período de Validez Tentativo:** Periodo de validez establecido con carácter provisional no mayor a dos (2) años, estimado por proyección de datos provenientes de estudios acelerados de estabilidad, efectuado con el producto envasado en el material de empaque primario utilizado para su comercialización. Este periodo de validez está sujeto a comprobación mediante estudios de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento. El periodo de validez tentativo es aplicable para productos farmacéuticos de nuevo desarrollo, para aquellos todavía no comercializados y los ya comercializados en Costa Rica para los cuales no exista el respaldo de estudios de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento.

21) **Principio Activo/ Ingrediente Activo/ Fármaco:** Sustancia o mezcla de sustancias afines, dotadas de un efecto farmacológico específico o que, sin poseer actividad, al ser administrado al organismo la adquiere, como es el caso de los profármacos.

22) **Producto nuevo:** Aquel medicamento que no ha sido registrado o lanzado al mercado en Costa Rica con fines médicos, incluyendo nuevas sales o ésteres de una sustancia activa, nuevas combinaciones fijas de sustancias que ya están en el mercado, o cualquier medicamento anteriormente registrado u ofrecido en el mercado, siempre que sus indicaciones de uso, modo de administración o formulación hayan sido cambiados.

23) **Producto terminado:** Producto farmacéutico que ha pasado por todas las fases de producción y de acondicionamiento (llenado, empacado y rotulado). El producto terminado constituye el medicamento tal como se pone a la venta.

24) **Protocolo de Estudio de Estabilidad:** Plan detallado que describe la forma como se generan y analizan los datos de estabilidad para la sustentación de un período de validez. Debe incluir entre otras cosas: especificaciones de

principios activos, excipientes y materiales de empaque, tamaño, tipo y números de lote empleados para el estudio, métodos de ensayo, métodos analíticos validados (cuando se requiera de acuerdo con la Norma de Validación de Métodos Analíticos vigente), especificaciones y criterios de aceptación para el producto terminado, plan de muestreo, condiciones y forma de almacenamiento. Además incluirá las pautas a seguir para el análisis estadístico y evaluación de los datos. Los protocolos de estabilidad para cada producto deben establecerse de manera obligatoria para el uso interno de las industrias farmacéuticas. Constituye un documento que respalda los resultados de los estudios de estabilidad presentados para fines de Registro Sanitario, y pueden ser exigidos en una inspección al laboratorio fabricante por parte de las autoridades sanitarias pertinentes.

25) **Registro del estudio de estabilidad:** Documento propiedad del titular, donde se lleva el registro en acta foliada de los resultados y cálculos de todas las pruebas y análisis efectuados, así como también las observaciones realizadas en los estudios de estabilidad. Este documento con existencia física debe estar refrendado por la persona responsable de la realización del estudio. Podrá ser sometido a inspección por la autoridad sanitaria pertinente.

26) **Reporte del estudio de estabilidad:** Documento que debe presentarse ante el Ministerio de Salud, el cual contiene los resultados de las pruebas exigidas para sustentar el período de validez solicitado con base en la información contenida en el registro del estudio de estabilidad correspondiente. Debe indicar también toda la información básica acerca del estudio en conformidad con lo indicado en este Reglamento.

27) **Zona Climática IV:** Zona climática dentro de la cual se encuentra Costa Rica y los demás países con clima tropical. De acuerdo con las condiciones armonizadas entre la International Conference of Harmonization (ICH) y la Organización Mundial de la Salud (OMS); corresponde a una temperatura de  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y una humedad relativa de  $65\% \pm 5\%$ .

## CAPÍTULO II

### Tipo de estudios

Artículo 4°—Para efectos de Registro Sanitario de productos farmacéuticos se aceptarán estudios de estabilidad realizados bajo los siguientes parámetros:

1) **Estudios de Estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento.**

a. Para fines de este reglamento se admitirán estudios efectuados a una temperatura mínima de  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y a una humedad relativa mínima de  $65\% \pm 5\%$ . Se aceptarán

como excepciones aquellos casos en los cuales las características de estabilidad física y química del medicamento justifiquen la realización del estudio a temperaturas menores de 30°C, con una variación no mayor de 2°C. En cualquier caso, la rotulación del producto debe indicar una temperatura de almacenamiento no superior a la del estudio presentado. Estos estudios son los aceptados para otorgar períodos de validez comprobados dentro del proceso de obtención del registro sanitario, o en la renovación, si éstos no han sido presentados anteriormente y cuando haya habido modificaciones en el diseño del producto que puedan incidir en su estabilidad. Se recomienda una frecuencia de análisis de cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año, y anualmente en los siguientes años hasta el periodo de validez comprobado por el fabricante y con un máximo de 5 años. Se aceptarán estudios con una frecuencia menor de análisis, siempre y cuando se presenten un mínimo de dos resultados (inicial y final) y el período de validez solicitado deberá ser no mayor al último tiempo de análisis en el cual los parámetros de calidad evaluados en el estudio se encuentren dentro de los límites establecidos de aceptación. Se pueden realizar estos estudios en tres lotes industriales, o bien, para tres lotes piloto, o una combinación de ambos tipos de lote, elaborados con la misma fórmula cualicuantitativa, tipo y material de empaque primario, proceso y lugar de manufactura. Si las condiciones de temperatura y humedad ambiental utilizadas por el fabricante no corresponden a las definidas en este reglamento para la realización de este tipo de estudio, o no se dispone aún de datos comprobatorios de la estabilidad bajo condiciones naturales de almacenamiento, deberán presentarse estudios acelerados de estabilidad, en conformidad con este reglamento, los cuales sustentarán un período de validez tentativo no superior a 2 años.

b. En estos estudios deben evaluarse aquellos parámetros que sean indicadores de estabilidad, tales como: propiedades organolépticas, potencia (exceptuando aquellos casos en los que no sea aplicable por la naturaleza del producto), y de ser aplicable, disolución, sustancias relacionadas, recuento microbiano, pH y otros parámetros, de acuerdo a la forma farmacéutica. Deberán utilizarse los siguientes criterios para determinar si un producto está dentro de especificaciones:

b. 1. Para el ensayo de potencia, deberá respetarse la especificación dada en el libro oficial (Farmacopeas) o en su defecto, deberá utilizarse un límite inferior de 90,0 % de la cantidad etiquetada. Para efectos prácticos, el resultado del primer análisis de la potencia del principio activo debe tomarse como el 100%.

b.2. Los productos de degradación o sustancias relacionadas no deben exceder el criterio oficial de aceptación u otro establecido por el fabricante, en ausencia del primero.

b.3. El pH del producto no debe salirse de las especificaciones oficiales o las establecidas por el fabricante, en los casos en que sea aplicable.

b.4. La disolución debe estar conforme con el criterio de aceptación oficial hasta un máximo de 12 unidades ensayadas, en los casos en que sea aplicable.

b.5. No debe exceder el límite microbiano, según el caso.

- b.6. No debe existir un cambio significativo en las propiedades organolépticas del producto que lo hagan diferir de los parámetros de descripción del producto.
- c. La temperatura del estudio, para medicamentos que requieran refrigeración, debe estar en el ámbito de  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ . Se aceptarán estudios de estabilidad de por lo menos 12 meses.
- d. La temperatura del estudio, para medicamentos que requieran congelación, debe estar en el ámbito de  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ . Se aceptarán estudios de estabilidad de por lo menos 12 meses.
- e. La temperatura del estudio, para medicamentos que requieran congelación intensa (temperaturas inferiores a  $-20^{\circ}\text{C}$ ), deberá tratarse de forma individual, según cada caso. Se aceptarán estudios de estabilidad de por lo menos 12 meses.
- f. En productos líquidos y semisólidos puede obviarse el requerimiento de la humedad relativa controlada, para la realización de este tipo de estudios.
- g. Para los productos sólidos y los sólidos para reconstitución, deben siempre realizarse estudios de estabilidad que incluyan la humedad relativa controlada.

## 2) Estudios Acelerados de Estabilidad.

- a. Estos estudios se refieren a la evaluación de los cambios físicos y químicos de medicamentos sometidos a condiciones controladas y constantes de temperatura y humedad relativa en un período corto de tiempo con el fin de que si estos cambios se mantienen dentro de los límites especificados por el fabricante, durante el período de tiempo que dure el estudio, se puede dar confianza de que el producto mantendrá sus características de calidad bajo condiciones naturales de almacenamiento o las especificadas en la rotulación del producto durante un período mínimo de 2 años, salvo en aquellos casos en que las características de estabilidad propias del producto obligan al fabricante a establecer un período de validez menor de 2 años (por ejemplo: vacunas, hemoderivados y otros medicamentos que contengan principios activos con escasa estabilidad demostrada o reconocida). Estos estudios no tienen carácter predictivo, ni son comprobatorios del período de validez del medicamento, sino que respaldan el período de validez tentativo de máximo 2 años para la comercialización, por primera vez, del producto.
- b. Se debe establecer una frecuencia de análisis que incluya el inicio, el final y un punto intermedio como mínimo. Se pueden realizar estos estudios en los tres primeros lotes industriales, o bien, para los tres primeros lotes piloto, o una combinación de ambos tipos de lote, elaborados con la misma fórmula cualicuantitativa, tipo y material de empaque primario, proceso y lugar de manufactura.
- c. Las condiciones del estudio, para medicamentos que no requieren refrigeración ni congelación deben ser las siguientes:  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $75\% \pm 5\%$  de humedad relativa durante un tiempo no menor de 6 meses.
- d. Las condiciones del estudio, para medicamentos que requieren refrigeración, deben ser las siguientes:

25°C ± 2°C y 60 % ± 5 % de humedad relativa durante un tiempo no menor de 6 meses.

e. Las condiciones del estudio, para medicamentos que requieren congelación, deben establecerse de forma individual para cada caso, o en su defecto, se recomienda una temperatura de 5°C ± 3°C durante un período limitado de tiempo, con el fin de simular el efecto de ligeras elevaciones momentáneas de temperatura debidas a la manipulación o al transporte del producto.

f. Se aceptarán otras condiciones de estudio acelerado para aquellos medicamentos particularmente inestables, para los cuales el fabricante demuestre que las condiciones anteriormente citadas son demasiado drásticas, para que el producto mantenga sus especificaciones dentro de los límites de aceptación, en el período de duración del estudio, o que por el contrario, estas condiciones no aceleran significativamente la degradación del producto, siendo necesario justificar debidamente, en ambos casos, el cambio a otras condiciones de estudio.

g. Se considera que un medicamento, sometido a este tipo de estudios, se encuentra fuera de especificaciones cuando:

g. 1. Hay un cambio de potencia mayor o igual al 5,0 % con respecto al valor inicial, a excepción de aquellos productos para los cuales se justifique y se admita una sobredosificación, los que estarán fuera de especificaciones si la potencia alcanza un valor menor del 90 % de la cantidad etiquetada. Para efectos prácticos, el resultado del primer análisis de la potencia del principio activo debe tomarse como el 100%.

g.2. Los productos de degradación o sustancias relacionadas exceden el criterio oficial de aceptación u otro establecido por el fabricante, en ausencia del primero.

g.3. El pH del producto no debe salirse de las especificaciones oficiales o las establecidas por el fabricante, en los casos en que sea aplicable.

g.4. La disolución excede el criterio de aceptación oficial hasta un máximo de 12 unidades ensayadas, en los casos en que sea aplicable.

g.5. Se excede el límite microbiano, según el caso.

h. Debe destacarse que los estudios acelerados de estabilidad, a los que hace referencia este reglamento, contemplan como parámetro cuantificable y predictivo, la estabilidad química del principio activo, determinada por su valoración o la cuantificación de sus productos de degradación, mientras que los parámetros físicos tales como la homogeneidad, dureza, friabilidad, viscosidad y otros, pueden en muchos casos, verse afectados negativamente de forma no correlacionable con la estabilidad bajo condiciones naturales de almacenamiento del producto. Sin embargo si en un estudio de estabilidad acelerada algunos de estos parámetros se salen de las especificaciones, pero la potencia se mantiene dentro de un intervalo de ± 5.0 % con respecto al valor inicial, podrá aceptarse un periodo de validez de máximo 24 meses, según lo establecido. No obstante si en el ensayo acelerado el producto no reúne los criterios de aceptación para las características físicas, de apariencia o ambas, de acuerdo

con las especificaciones del fabricante, esto debe considerarse como un posible indicador de inestabilidad, que deberá evaluarse a profundidad durante el estudio de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento.

i. En productos líquidos y semisólidos puede obviarse el requerimiento de la humedad relativa controlada para la realización de este tipo de estudios.

j. Para los productos sólidos y los sólidos para reconstitución deben siempre realizarse estudios de estabilidad que incluyan la humedad relativa controlada.

k. Se considerarán válidos los estudios acelerados de estabilidad basados en la aplicación de la Ley de Arrhenius, siempre y cuando sean debidamente documentados y presentados en conformidad con el presente reglamento. El estudio de Arrhenius es un estudio que requiere una sólida base estadística por lo que debe cumplirse lo siguiente:

k.1. El principio activo a estudiar cumple con el modelo de Arrhenius, entendiéndose que la energía de activación de su descomposición no cambia en el intervalo de temperaturas estudiado, es decir mantiene el mismo orden cinético.

k.2. La selección de las temperaturas de estudio debe hacerse basándose en tres criterios: cada diez grados de temperatura la velocidad de reacción aumenta de 2 a 4 veces, se deben tener al menos 3 puntos de correlación de la constante de velocidad con respecto a la temperatura ( $k$  vrs  $T$ ), y la estabilidad térmica de los componentes estudiados.

k.3. Para asegurar la robustez estadística de las  $k$  obtenidas, deberá como mínimo reportarse el valor con su incertidumbre.

k.4. La extrapolación debe hacerse a 30°C (303 Kelvin) o la temperatura estipulada para el almacenamiento del producto, para aquellos casos especiales en los cuales la inestabilidad inherente al principio activo justifique la extrapolación a una temperatura menor de 30°C.

k.5. Con el valor de  $k$  extrapolado, se debe calcular el  $t_{90\%}$

(tiempo estimado al cual queda como remanente un 90% del principio activo) o un  $t_{93\%}$  o un  $t_{95\%}$  o un  $t_{X\%}$  según el límite inferior establecido en la monografía.

l. A pesar de que el método de Arrhenius permite hacer una proyección de tiempo de vida útil de hasta 5 años, los resultados obtenidos con este método serán aceptados como equivalentes a un estudio de estabilidad acelerado isotérmico. Se permite establecer un máximo de 24 meses de vida útil empleando este método, lo cual deberá ser demostrado con estudios bajo condiciones naturales de almacenamiento.

m. En aquellos casos en que sea aplicable, se considerarán válidos los estudios de estabilidad realizados

n. En el caso de productos nuevos se acepta la presentación de estudios en condiciones aceleradas de mínimo 3 lotes primarios de los cuales al menos 2 lotes

deben ser a escala piloto y un tercero que puede ser más pequeño, siempre que sea representativo de los pasos críticos de producción (misma formulación, especificaciones y empaçado con igual proceso, material de empaque y sistema de cierre) del producto sometido para registro sanitario. El proceso de manufactura utilizado debe simular al del producto sometido a registro sanitario. Este estudio debe de estar acompañado de una carta en la que el titular del producto se compromete a presentar, a más tardar en el siguiente proceso de registro, los resultados del estudio de estabilidad hecho en condiciones naturales de tres lotes de producción por el tiempo de vida útil que le otorgarán al producto.

### CAPÍTULO III

#### **Cambios posteriores a la aprobación del registro de un producto**

##### **Artículo 5º—Cambios posteriores a la aprobación del registro de un producto:**

a) Toda solicitud de cambio, actualización o ampliación del expediente que se realice posterior al registro requiere la presentación de estudios de estabilidad cuando se haya modificado uno o más de los siguientes puntos:

- a.1. El material de acondicionamiento primario.
- a.2. La fórmula en términos cualitativos (Ver inciso f de este artículo).
- a.3. La fórmula en términos cuantitativos (ver inciso f de este artículo).
- a.4. El método de fabricación del producto.
- a.5. El sitio de manufactura.
- a.6. Todos aquellos otros factores que puedan afectar la estabilidad del producto a criterio del titular.

b) De acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura, será responsabilidad del titular del medicamento el llevar a cabo estudios que demuestren que la estabilidad del producto no se ha alterado al cambiar un proveedor de materia prima o alguna característica física de presentación de la materia prima.

c) En el caso de un cambio en el sitio de manufactura hacia una localización distante de la original, (por ejemplo: cambio de país, y en algunos casos, cambio de provincia), deben realizarse nuevos estudios de estabilidad en un mínimo de dos lotes. Esto con el fin de establecer si es válido aplicar al producto fabricado en el nuevo sitio, el mismo período de vencimiento asignado originalmente, siempre y cuando los resultados sean satisfactorios. Pueden admitirse datos de estudios acelerados de

estabilidad de mínimo tres meses, realizados con muestras del nuevo sitio de fabricación y con un compromiso de realizar el estudio de estabilidad bajo condiciones naturales de almacenamiento, por parte del titular y de presentarlo ante el Ministerio de Salud. Dicho de otra manera, es necesario demostrar en un estudio acelerado que a los tres meses se obtienen, con el producto fabricado en el nuevo sitio, resultados comparables a los que se obtuvieron, en su momento, con el producto fabricado en el sitio original siguiendo el mismo protocolo, para que de esta forma se pueda asignar la misma fecha de vencimiento que había sido aprobada inicialmente, la cual quedará sujeta a comprobación con estudios bajo condiciones naturales de almacenamiento.

d) En el caso de presentarse cambios imprevistos en el sitio de fabricación o de empaque primario que obliguen al cese inmediato de los procesos de producción o de empaque primario y que por esta razón no se cuente con los estudios de estabilidad correspondientes, el producto fabricado o empaquetado en el nuevo sitio contará con un período de vida útil igual al aceptado en el último registro, siempre que se cumpla con las siguientes condiciones:

El producto farmacéutico esté registrado y tenga cinco o más años de estar en el mercado nacional.

No se hayan reportado problemas de estabilidad durante este tiempo.

Presente una declaración jurada haciendo saber que se mantienen las mismas condiciones en los procesos de fabricación, la fórmula y los mismos equipos empleados en el sitio original y que se haya realizado la capacitación del personal y los estudios correspondientes de validación de procesos.

Rindan declaración jurada indicando que los procesos de producción o empaque del producto cesan en el sitio originalmente propuesto y aprobado.

El laboratorio que asuma la producción o empaque del medicamento deberá comenzar a realizar estudios de estabilidad en condiciones naturales al producto terminado en el momento que se produzca el cambio y presentarlos en el Ministerio de Salud, con una periodicidad de 6 meses hasta los 2 años posteriores y consecuentemente cada año hasta completar el tiempo de vida útil asignado.

e) Si el cambio de sitio de manufactura se da en la misma planta, o en la misma área climática dentro del mismo país, no será necesario presentar resultados de nuevos estudios de estabilidad, siempre y cuando se mantengan condiciones similares en cuanto a la fórmula, el método de manufactura y los equipos empleados. Si el cambio de sitio de manufactura es a otro país, el laboratorio debe presentar estudios de estabilidad acelerada de 2 lotes por un mínimo de 6 meses, para mantener el mismo periodo de vida útil. Este estudio debe de estar acompañado de una carta en la que el titular del producto se compromete a presentar, los resultados del estudio de estabilidad hecho en condiciones naturales de los tres primeros lotes de producción periódicamente por el tiempo de vigencia que le otorgarán al producto.

f) No será necesario presentar estudios de estabilidad del producto con una nueva fórmula cualicuantitativa en el caso de modificaciones en las cantidades de excipiente(s) de un máximo de 10% con respecto al peso total de la fórmula (en el caso de líquidos

puede ser tanto con respecto al peso como al volumen), siempre y cuando no se le agreguen nuevos excipientes al producto ni se suprima alguno que sea fundamentalmente necesario para su estabilidad (preservantes, antioxidantes, etc.).

g) En el caso de empresas que opten por la centralización de los estudios de estabilidad de productos procedentes de diferentes plantas de producción, deberán tomar todas las precauciones necesarias para el transporte de las muestras, del lugar de fabricación al laboratorio de estabilidad, de manera tal que se asegure un transporte rápido y seguro para evitar que las muestras sean sometidas a condiciones ambientales extremas, que puedan afectar negativa o positivamente su estabilidad.

## CAPÍTULO IV

### **Lineamientos para la realización de los estudios de estabilidad**

Artículo 6°— Lineamientos para la realización de los estudios de estabilidad:

a) Para la realización de los estudios de estabilidad deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

a.1. Se deben realizar estudios en tres lotes industriales, o bien, en tres lotes piloto, o una combinación de ambos tipos de lote, elaborados con la misma fórmula, empaque primario, proceso de manufactura y condiciones generales declaradas para los lotes industriales.

a.2. Si el producto en estudio se comercializará en empaques primarios que difieran en su composición y otras características (por ejemplo: frasco de boca ancha y tubo trilaminar), deben presentarse estudios de estabilidad que respalden cada tipo de empaque. Si el producto se comercializará en varias presentaciones que difieren, únicamente, en la cantidad de producto envasado, empleando un material de acondicionamiento primario idéntico en cada caso, solamente será exigido presentar los estudios de estabilidad efectuados en aquella presentación que a criterio del titular, sea la de mayor riesgo desde el punto de vista de la estabilidad.

a.3. Cuando se trate de productos sólidos para ser reconstituidos, antes del uso (por ejemplo: polvos para suspensión de uso oral o inyectable, productos liofilizados, etc.) se deben presentar, también, datos con el producto reconstituido que avalen el período de utilidad después de la reconstitución, para las diferentes condiciones de almacenamiento recomendadas en la rotulación. Se excluyen los productos que deben utilizarse en su totalidad, inmediatamente después de reconstituidos.

a.4. Criterio de prueba: las pruebas deberán cubrir aquellas características del producto que son susceptibles a cambios durante el almacenamiento y que puedan influir sobre su calidad, seguridad y/o eficacia.

a.5. Las muestras sobrantes de un estudio de estabilidad deben ser descartadas, no ser reutilizadas en otro estudio de estabilidad y en ningún caso ser comercializadas.

a.6. Las muestras que se utilizan en un estudio de estabilidad deben ser tomadas del producto terminado y no directamente del producto a granel. Se aceptarán lotes de productos cuyo empaque primario se ha realizado en un sitio diferente al declarado en la solicitud de inscripción, presentando una certificación en la que el titular del producto declare que estos lotes fueron elaborados con la misma fórmula cualicuantitativa, con el mismo tipo y material de empaque primario, proceso y lugar de manufactura que el producto registrado.

## CAPÍTULO V

### **Contenido del reporte del estudio de estabilidad**

Artículo 7°— Contenido del reporte del estudio de estabilidad:

a) El reporte del estudio de estabilidad que debe presentarse al Ministerio de Salud, debe contener los siguientes aspectos:

a.1. Deben incluir una descripción breve, pero completa del producto (nombre y país del fabricante, presentación, potencia, nombre comercial si aplica, principio(s) activo(s), tipo de envase, como información mínima, y cualquier otra información que el titular del producto considere importante).

a.2. Los datos de los estudios de estabilidad deben ser presentados, para tres lotes como mínimo, de manera que se puedan distinguir los datos correspondientes a cada uno de ellos. Debe declararse si los lotes estudiados son industriales o piloto.

a.3. Deberá declararse el tipo de empaque primario de los lotes estudiados.

a.4. En caso de productos que sean polvos para reconstituir, el estudio de estabilidad deberá incluir los datos de estabilidad para la suspensión reconstituida. Se excluyen los productos que deben utilizarse, en su totalidad, inmediatamente después de reconstituidos.

a.5. Los valores de temperatura y humedad relativa en las que se almacenaron las muestras utilizadas en el estudio.

a.6. Deben indicar que las muestras empleadas en el estudio, se mantuvieron dentro de los rangos estipulados en este reglamento (no mayor de  $\pm 2^{\circ}\text{C}$  ni de  $\pm 5\%$  de humedad relativa).

a.7. La fecha de inicio (mes y año).

a.8. Los resultados deben ser presentados en forma de tablas o cuadros, indicando el nombre de la prueba y para cada uno de los tiempos de muestreo (expresados en años, semanas, meses o días), lo siguiente:

a.8.1. Los datos de potencia obtenidos, correspondientes a cada lote, expresados en términos de valor absoluto y promedio  $\pm$  desviación estándar, o como mínimo el valor promedio  $\pm$  desviación estándar.

a.8.2. Los resultados del ensayo de disolución (cuando aplique), los cuales deberán expresarse en porcentaje sobre lo etiquetado, en forma individual para cada unidad evaluada y como promedio del número de unidades según etapa del ensayo.

a.8.3. La cuantificación de los productos de degradación, cuando existan especificaciones de límites. Si las concentraciones no son cuantificables, los resultados deben ser referidos a los límites de sensibilidad del método, expresados en función de la concentración del estándar.

a.8.4. Los resultados de los estudios de desafío a los preservantes, con el fin de demostrar que su actividad se mantiene al final de la vida útil de aquellos medicamentos en los cuales la concentración de preservante(s) es un parámetro crítico (por ejemplo: colirios, inyectables de dosis múltiple, etc.).

a.8.5. Los demás parámetros indicativos de la estabilidad física, química o microbiológica del producto (según la forma farmacéutica), relevantes a la estabilidad.

a.9. Las conclusiones del estudio indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento definidas para el producto. Podrán aceptarse condiciones de almacenamiento, en el etiquetado, indicando una temperatura máxima que sea no menor de 5°C por debajo de 30°C (Zona IV) o de la temperatura aprobada para el estudio.

a.10. El nombre y la firma del profesional responsable competente, así como el nombre del laboratorio y país donde se llevó a cabo dicho estudio.

Tratándose de estudios de estabilidad expedidos en el Exterior, el representante del titular del medicamento en el país de origen, podrá otorgar un poder especial al farmacéutico regente o responsable en nuestro país, para que certifique y firme dichos estudios haciéndose éste último responsable de la veracidad y exactitud del texto enviado por el titular del medicamento, sin que ello exima de responsabilidad a éste de eventuales falsedades de los textos enviados. El poder deberá permanecer en archivos de la Dirección de Atención al Cliente del Ministerio de Salud.

*(Así adicionado el párrafo anterior por el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 35527 del 18 de agosto de 2009)*

a.11. Las conclusiones del estudio deben ser entregadas en español.

Se aceptarán las tablas de resultados en idioma inglés.

a.12. Toda la información contenida en los estudios de estabilidad debe ser impresa y claramente legible.

a.13. El Ministerio de Salud podrá solicitar la presentación de los tratamientos matemáticos y estadísticos a los cuales fueron sometidos los datos, para el establecimiento del período de validez propuesto por el fabricante, en aquellos casos en los que existan dudas.

b) El informe de estabilidad de un estudio en condiciones naturales de almacenamiento, deberá presentarse una única vez, ya sea para el proceso de registro sanitario de un producto, o para una renovación, siempre y cuando no se hayan realizado modificaciones en el diseño del producto que puedan incidir en su estabilidad, en cuyo caso, deberá presentarse un estudio de estabilidad nuevo, en condiciones naturales o aceleradas. En el caso de que se hayan presentado informes de estudios en condiciones aceleradas, deberá presentarse para la siguiente renovación, el estudio en condiciones naturales, que comprueben el período de vida útil propuesto. En el caso de producto presentados para renovación que no hallan presentado estudios de estabilidad en condiciones naturales, se aceptará la presentación de 2 lotes de producción por el periodo de vida útil asignado y una carta de compromiso para la presentación del tercer lote para el periodo de vida útil aprobado.

Artículo 8°—Se deroga el Decreto Ejecutivo N° 31532 publicado en *La Gaceta* N° 345 del 19 de diciembre del 2003 y cualquier otra disposición de igual o inferior rango que se le oponga.

Artículo 9° —Rige a partir de su publicación.

Dado en la Presidencia de la República, a los veintiocho días del mes de mayo del dos mil siete.