GUÍA PARA LA ELABORACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
Introducción y Marco Normativo	
1. Propósito	3
2. Alcance	3
3. Autoridad y Responsabilidad	3
4. Términos y Definiciones	3
5. Documentos Relacionados	7
Generalidades de los Estudios de Estabilidad	
6. Descripción de la Guía	8
a. Antecedentes	
b. Zonas Climáticas	
c. Principios y Objetivos	
7. Estudios de Estabilidad para Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs)	11
8. Estabilidad del Producto Terminado	18
9. Modelos y Casos Especiales	32

1. PROPÓSITO.

Establecer los lineamientos y pasos a seguir para la elaboración y presentación de los estudios de estabilidad en el proceso de solicitud de registro sanitario y post registro de especialidades farmacéuticas.

2. ALCANCE.

Este instructivo aplica para la elaboración y presentación de los estudios de estabilidad bajo condiciones de estrés, acelerado y natural para el proceso de solicitud de registro sanitario de especialidades farmacéuticas (para Principios Activos Farmacéuticos y Productos Terminados) y cambios (variaciones) posregistro que se presenten ante el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel.

3. AUTORIDAD Y RESPONSABILIDAD.

La autoridad para hacer cumplir este instructivo recae sobre la Dirección General de Regulación Sanitaria de Productos de Uso y Consumo Humano, siendo esta la responsable de su implementación.

La responsabilidad de verificar el cumplimiento recae sobre la Dirección de Autorizaciones Sanitarias.

4. TÉRMINOS Y DEFINICIONES.

A continuación, se presentan definiciones adicionales a las señaladas en la Norma de Estabilidad de la Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas, que complementan los términos relacionados.

- ***Agente de Conservación Antimicrobiana***: sustancia que se añade a la formulación con la ffinalidad de inhibir y/o prevenir el crecimiento de bacterias, mohos y levaduras. Dicho agente debe ser compatible con la formulación y ser empleado en la concentración señalada en la bibliografía para la forma farmacéutica y la vía de administración respectiva.
- ***Cadena de frío:*** conjunto de normas y procedimientos que garantizan el correcto almacenamiento y distribución de productos farmacéuticos que requieren temperaturas controladas, generalmente menores a 8 °C o aquellas temperaturas que establezca el fabricante en las especificaciones del producto.
- ***Certificado Analítico (CoA):*** documento emitido por el departamento de control de calidad donde se informa el cumplimiento o no de las respectivas especificaciones de un ingrediente farmacéutico activo, producto intermedio, producto a granel, producto terminado o de un material en general, como consecuencia de su análisis físico, químico, microbiológico y/o biológico en el que se debe incluir la resolución de aprobación o rechazo del mismo, firma y sello en original.

- ***Compuestos relacionados:*** sustancias relacionadas estructuralmente con el IFA, dichas sustancias pueden ser: impurezas y/o productos de degradación resultantes del proceso de producción o almacenamiento.
- ***Condiciones de almacenamiento***: son todas aquellas condiciones específicas como temperatura, humedad relativa, entre otras, bajo las que se mantiene una materia prima y/o producto farmacéutico garantizando la estabilidad del mismo. Dichas condiciones deben estar especificadas en la etiqueta del producto o materia prima, según corresponda.
- ***Condiciones de Estrés:*** hacen referencia a las condiciones extremas empleadas para el almacenamiento de un IFA o un producto terminado (cuando aplique) en un estudio de estabilidad en estrés y bajo las cuales se espera que los cambios en la estabilidad se manifiesten en un corto tiempo.
- ***Ensayo de Eficacia del Agente de Conservación Antimicrobiana:*** ensayo microbiológico donde se evalúa el desempeño del agente preservante sobre la formulación. Bajo los lineamientos de esta guía los términos preservante y conservante pueden ser empleados como sinónimos.
- ***Ensayo de Endotoxinas Bacterianas:*** ensayo microbiológico que se fundamenta en la determinación o cuantificación de endotoxinas provenientes de bacterias Gram negativas.
- ***Ensayo de Esterilidad:*** ensayo microbiológico que se realiza para verificar la ausencia total de contaminación por microorganismos viables (bacterias y hongos) en muestras de productos farmacéuticos, materiales esterilizados o preparados asépticamente.
- ***Ensayo de Pirógenos:*** prueba que determina la presencia o ausencia de pirógenos en productos farmacéuticos que su administración sea por vía parenteral.
- ***Envase Impermeable:*** es aquel recipiente que proporciona una barrera permanente al paso de gases o disolventes.
- ***Envase para comercialización:*** envase definitivo (Incluyendo el envase primario y secundario, cuando aplique) en el cual se presentará el producto farmacéutico para la venta al público o su distribución en centros hospitalarios. Este envase es el aprobado por la Autoridad Reguladora Nacional.
- ***Envase Semipermeable:*** es aquel envase que permite el paso de disolventes, usualmente agua.
- ***Especialidad Farmacéutica:*** todo medicamento industrializado de composición cuali-cuantitativa e información definida y uniforme, de forma farmacéutica y dosificación determinada, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, con denominación y empaque uniforme, elaborado en un laboratorio farmacéutico bajo la supervisión de un farmacéutico a los que la autoridad competente deberá conceder la autorización sanitaria e inscripción en el Registro de Especialidades Farmacéuticas para que pueda ser expendido en farmacias.

- ***Especificaciones de Ensayos de Estabilidad:*** lista de ensayos y criterios de aceptación físicos, químicos, microbiológicos y biológicos (cuando corresponda), que un producto debe cumplir a lo largo de su periodo de validez, que garanticen su seguridad, calidad y eficacia.
- ***Especificaciones de Liberación:*** lista de ensayos y criterios de aceptación físicos, químicos, microbiológicos y biológicos (cuando corresponda), que determinan la conformidad de un producto al momento de su liberación para su comercialización y distribución autorizada.
- ***Estabilidad:*** capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas dentro de límites especificados, a lo largo de su tiempo de conservación.
- ***Estudio de Estabilidad en Extremos:*** modelo reducido en el cual solo las muestras de los extremos de ciertos factores de diseño se analizan en todos los tiempos de evaluación. El diseño asume que la estabilidad de cualquier nivel intermedio está representada por la estabilidad de los extremos.
- ***Estudio de Estabilidad en Matrices:*** modelo reducido de estudios de estabilidad diseñado para ser analizado en puntos específicos, en donde, se selecciona solo un sub-set, entre el número total de posibles muestreos de las combinaciones de diseño en estudio. Este modelo asume que la estabilidad de cada sub-set de muestras evaluadas representa la estabilidad de todas las combinaciones de diseño, en un mismo punto de evaluación.
- ***Excipiente:*** sustancias inertes que se mezclan con el/los IFA(s) para conformar los medicamentos y así darles consistencia, forma, sabor u otras cualidades que faciliten su dosificación y uso.
- ***Fabricante adicional:*** laboratorio alterno autorizado por la Autoridad Reguladora dedicado a la manufactura del producto farmacéutico.
- ***Fecha de expiración, vencimiento o caducidad:*** fecha que señala el tiempo máximo hasta el cual se garantiza la potencia y/o concentración, la pureza, las características fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del producto farmacéutico.
- ***Ingrediente farmacéutico activo (IFA):*** sustancia responsable de la función terapéutica para la cual fue diseñado el producto farmacéutico.
- ***Ingrediente Farmacéutico Activo conocido:*** aquel que forma parte de un producto terminado que ya se ha registrado en el País y se conoce su perfil farmacocinético y farmacodinámico respectivo.
- ***Ingrediente Farmacéutico Activo nuevo:*** aquel IFA que no se ha registrado en el País bajo una forma farmacéutica adecuada.
- ***Lote industrial:*** lote de un producto farmacéutico fabricado a escala de producción mediante el uso de equipos e infraestructura de la planta de fabricación.
- ***Lote:*** cantidad definida del producto obtenido en un proceso único o en una serie de procesos y que, por consiguiente, cabe esperar que sea homogéneo. En la fabricación continua, el lote

debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por la homogeneidad prevista.

- ***Método analítico de ensayos de estabilidad:*** método validado o verificado por el fabricante, o por quien éste designe, con capacidad para detectar variaciones en las propiedades físicas, químicas, microbiológicas o biológicas del IFA o del producto terminado a lo largo del tiempo. Dicho método debe ser específico para el contenido del IFA, así como para los productos de degradación y demás compuestos relevantes que puedan experimentar modificaciones durante el período de validez. Para los estudios de estabilidad, puede utilizarse el mismo método analítico aplicado en el control de calidad para la liberación de lotes, siempre que se definan con claridad los apartados y especificaciones relacionados con los estudios de estabilidad.
- ***Número de lote:*** combinación definida de números y/o letras distintivas, que identifica inequívocamente un lote en sus etiquetas, registros de lotes, certificados de análisis, entre otros.
- ***Producto Farmacéutico:*** todo preparado que contenga el o los principios activos asociados o no a uno o más excipientes, formulados en una forma farmacéutica o de dosificación y que haya pasado por todas las fases necesarias para su dispensación.
- ***Protocolo de Estabilidad:*** documento donde se detalla el objetivo, diseño del estudio relativo a pruebas y criterios de aceptación, descripción de la fórmula, características del lote, manejo de las muestras, condiciones del estudio, métodos analíticos, materiales de envase primario y secundario, recomendaciones y comentarios adicionales del estudio.
- ***Regresión Lineal:*** modelo matemático usado para aproximar la relación de dependencia entre una variable dependiente y una independiente. En los estudios de estabilidad, la variable dependiente se refiere al porcentaje con respecto a lo declarado y la variable independiente es el tiempo.
- ***Reporte de Resultados de Estabilidad:*** documento donde se presentan los resultados tabulados en cada uno de los puntos analizados, con sus correspondientes comentarios, conclusiones, recomendaciones y análisis estadístico (si aplica).
- ***Resultado fuera de especificaciones:*** dato obtenido del análisis de la muestra de un lote de estabilidad que no cumple con las especificaciones previamente establecida por el fabricante.
- ***Resultado fuera de tendencia:*** dato obtenido del análisis de la muestra de un lote de estabilidad que no sigue la tendencia esperada, en comparación con los resultados analíticos de otras muestras de otros lotes de estabilidad o con respecto a resultados anteriores del mismo lote obtenidos durante el estudio de estabilidad. Dicho suceso debe ser analizado y evaluar la causa – raíz de los resultados obtenidos.
- ***Solvente:*** diluente aprobado por la Autoridad Reguladora que se emplea con la finalidad de reducir la concentración de un producto farmacéutico o aquel que permite reconstituir un producto con el objeto de facilitar su administración.

- ***Tamaño de lote:*** número que describe la cantidad de unidades manufacturadas por lote.
- ***Temperatura Cinética Media:*** temperatura única calculada, en la cual la cantidad de degradación de un artículo en un periodo determinado, es igual a la suma de las degradaciones individuales que ocurrirían a las diversas temperaturas durante el almacenamiento en las condiciones reales.
- ***Valoración:*** se refiere a la determinación cuantitativa de la concentración o potencia del IFA o de algún elemento en particular.
- ***Zonas climáticas:*** cuatro zonas en que se divide el mundo sobre la base de las condiciones climáticas que prevalecen en el año. Para Venezuela, le corresponde la zona climática IVB: Temperatura de 30±2°C y Humedad Relativa de 75±5%.

5. DOCUMENTOS RELACIONADOS.

Base Legal:

- Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 36.860 de fecha 30 de diciembre de 1999.
- Ley Orgánica de Salud. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 36.579 de fecha 11 de noviembre de 1998.
- Ley del Medicamento. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 37.006 de fecha 03 de agosto de 2000.
- Ley del Ejercicio de la Farmacia. Gaceta Oficial N° 16.551 de fecha 7 de julio de 1928.
- Reforma del Reglamento de la Ley de Ejercicio de la Farmacia. Gaceta Oficial de la República de Venezuela N° 4.582 de fecha 21 de mayo de 1993.
- Normas de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Gaceta Oficial de la República de Venezuela N° 35.554 de fecha 31 de octubre de 1990.
- Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para la Fabricación de Productos Farmacéuticos de la Organización Mundial de la Salud. Informe 32. Anexo I. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 38.009 de fecha 26 de agosto de 2004.
- Normas de Buenas Prácticas para Almacenamiento de Productos Farmacéuticos, Materiales Médico-Quirúrgicos, Materias Primas, Productos Intermedios, a Granel e Insumos para Acondicionamiento. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 41.545 de fecha 13 de diciembre de 2018.
- Norma de Buenas Prácticas de Distribución. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela Gaceta Oficial N° 37.966.
- Norma de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Quinta Edición. Julio, 1998.

Referencias Técnicas:

- Conferencia Internacional sobre la Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano Guía tripartita armonizada Q1A (R2) de la ICH. Pruebas de Estabilidad de Nuevos medicamentos y productos. 2003.
- Conferencia Internacional sobre la Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano Guía tripartita armonizada Q1B de la ICH. Pruebas de estabilidad: pruebas de fotoestabilidad de nuevos productos y sustancias farmacológicas. 1996.
- Conferencia Internacional sobre la Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano Guía tripartita armonizada Q1C de la ICH. Pruebas de estabilidad para nuevas formas de dosificación. 1996
- Conferencia Internacional sobre la Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano. Guía tripartita armonizada Q1D de la ICH: Diseños de matrices y bracketing para pruebas de estabilidad de sustancias farmacológicas y productos farmacéuticos. 2002.
- Conferencia Internacional sobre la Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano, Guía tripartita armonizada Q1E de la ICH: Evaluación de datos de estabilidad. 2003.
- Conferencia Internacional sobre la Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano, Guía tripartita armonizada Q2 (R2) de la ICH: Validación de Métodos Analíticos. 2022
- OMS. Serie de Informes Técnicos. N° 953. Pruebas de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y productos farmacéuticos terminados. 2009.
- OMS. Series de Informes Técnicos. Comité de Experto de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Serie de Informes Técnicos N° 34. Anexo 5. Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes.

6. DESCRIPCIÓN DE LA GUÍA

a) ANTECEDENTES.

La evaluación de la estabilidad, a través de la realización de estudios de estabilidad adecuadamente diseñados, es la manera más aceptable para demostrar que un producto farmacéutico es capaz de mantener sus especificaciones dentro de los criterios de aceptación, a lo largo de su permanencia en el mercado, durante el tiempo de su vida útil, la cual requiere de la aprobación previa de las autoridades sanitarias.

La aparición de la Guía ICH Q1A (1993) pensada para ser aplicada en las Zonas Climáticas I y II, trajo como beneficio a nivel internacional la armonización de los criterios y requerimientos

exigidos para la ejecución de los ensayos de estabilidad destinados a la sustentación del periodo de validez en las solicitudes de registro de productos farmacéuticos elaborados con nuevas moléculas activas. Posteriormente los criterios y requerimientos de esta Guía fueron extendidos a la sustentación de registro de productos farmacéuticos elaborados con sustancias activas ya conocidas.

En cuanto a las condiciones de temperatura y humedad relativa para los estudios de estabilidad para las Zonas Climáticas II, III y IV, se adoptaron a nivel mundial las propuestas del trabajo de W. Grimm (1986).

Tabla 1. Zonas Climática II, III y IV propuestas por W. Grimm.

Zona	Clima	Temperatura	Humedad Relativa
Zona II	Templado/ Mediterráneo	25° ± 2° C	60% ± 5% HR
Zona III	Cálida y Seca	30° ± 2° C	35% ± 5% HR
Zona IV	Cálida y Húmeda	30° ± 2° C	70% ± 5% HR

En el año 2001, la OMS introdujo un cambio para las condiciones de humedad recomendadas para la Zona IV, ajustando dichas condiciones a **30° ± 2° C / 65% ± 5% HR**. Subsecuentemente, en el año 2003, apareció publicada la Guía Q1F de la ICH, en la cual se introdujo la misma recomendación para los países de la zona climática IV. En el año 2004, la Asociación de Países del Sureste Asiático (ASEAN), argumentando que los países agrupados en esta región alcanzan humedades relativas muy elevadas, decidieron no plegarse a estas medidas y propusieron a la OMS un cambio en los requerimientos de humedad para los estudios de estabilidad para la Zona Climática IV elevándolos a **75% ± 5% HR.**

Esta propuesta contó con el apoyo de Brasil (2005). A raíz de esta discrepancia, la ICH optó en el año 2006 por retirar la Guía Q1F y el asunto quedó en manos de la OMS. Después de consultas con expertos de distintos países, la OMS convino recientemente en auspiciar un cambio en las condiciones de humedad relativa a ser empleados en los estudios de estabilidad a largo plazo en las regiones cálidas y húmedas, oficializando la división de la Zona Climática IV(2009) en dos sub-zonas: **IVa** que comprende las regiones cálidas y húmedas (humedad promedio anual de 15 -27 hPa) y **IVb** que comprende las regiones cálidas y extremadamente húmedas (humedad promedio anual >27 hPa).

Según esta nueva propuesta, las condiciones de temperatura y humedad relativa para las dos subzonas han quedado establecidas oficialmente en lo siguiente (Ver tabla 2):

Tabla 2. Clasificación de la Zona Climática IV según la OMS (2009).

Zona IV	Clima	Temperatura	Humedad Relativa
Zona IVa	Cálida y húmeda	30° ± 2° C	65% ± 5% HR
Zona IVb	Cálida y muy húmeda	30° ± 2° C	75% ± 5% HR

La OMS ha dejado en libertad a los países pertenecientes a la Zona climática IV para que se adhieran a la subzona que cada quien considere es la más apropiada para su región. A este respecto, las autoridades venezolanas, competentes en la materia, basadas en estudios recientes (Zahn et al. "Stability Testing Conditions for Tropical countries" Journal of Pharmaceutical Siences Vol 95 N°5, May 2006) sobre las condiciones climatológicas de Venezuela, han considerado que, por su ubicación geográfica, la mayor parte del territorio de la República Bolivariana de Venezuela pertenece a la Zona Climática IVb (**75% ± 5%HR**).

b) PRINCIPIOS GENERALES DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

Estabilidad es la capacidad que tiene un producto envasado, de mantener dentro de ciertos límites especificados sus características químicas, físicas, microbiológicas y toxicológicas por un tiempo determinado, de modo que se pueda garantizar su calidad, efectividad y seguridad durante todo el tiempo de su vida útil, almacenado en las condiciones recomendadas en el rótulo.

Un producto que no es suficientemente estable puede presentar cambios en sus características físicas (ej. apariencia, pH, dureza, disolución, separación de fases, sedimentación irreversible), químicas (pérdida de potencia, formación de sustancias de descomposición potencialmente toxicas) o microbiológicas (crecimiento microbiano excesivo, pérdida de la esterilidad, resultados fuera de especificaciones en ensayo de endotoxinas o pirógenos), que pueden resultar peligrosas para la salud.

Los Estudios de Estabilidad consisten en una serie de ensayos conducidos periódicamente, con el objeto de obtener información sobre la capacidad que tiene una sustancia o un producto envasado en su empaque comercial, de mantener dentro de los límites especificados, sus características químicas, físicas y microbiológicas, cuando se encuentra almacenado en las condiciones climáticas recomendadas en el rótulo.

c) OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

Los estudios de estabilidad tienen como finalidad evaluar cómo varía la calidad de una sustancia o producto farmacéutico a lo largo del tiempo bajo la influencia de factores ambientales como temperatura, humedad y luz. Esta evaluación permite determinar los periodos de re-análisis para materias primas y establecer la vida útil de los productos, asegurando que conserven sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas, biofarmacéuticas y toxicológicas dentro de los límites aceptables, siempre que se almacenen bajo condiciones específicas que reflejen el entorno de comercialización o las indicadas en su etiquetado.

7. ELABORACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFAs)

- Los estudios de estabilidad para Ingredientes Farmacéuticos Activos se realizarán para el registro sanitario de productos farmacéuticos nuevos categoría A, además de aquellos ingredientes farmacéuticos activos que determine la Autoridad Reguladora.
- Los estudios de estabilidad para Ingredientes Farmacéuticos Activos deben contemplar:
    a. Estudios de estabilidad bajo condiciones de estrés.
    b. Estudios de estabilidad bajo condiciones aceleradas.
    c. Estudios de estabilidad bajo condiciones naturales.
- Estudios de Estabilidad bajo condiciones de estrés.

  Los estudios de estabilidad bajo condiciones de estrés pueden ayudar a identificar los posibles productos de degradación, apoyado a elucidar sus rutas de descomposición y estabilidad intrínseca de la molécula; a su vez, permite corroborar la capacidad indicadora de estabilidad que posee el método de análisis empleado para los ensayos de estabilidad.

a) Para realizar los estudios de estabilidad bajo condiciones de estrés se debe considerar los siguientes aspectos:

- **Número de lotes:** Se emplea un solo lote del IFA. En el caso que se obtengan resultados no confirmatorios, se sugiere emplear mayor cantidad de lotes.
- **Tiempo de exposición de las muestras:** El tiempo del estudio bajo condiciones de estrés es determinado por el fabricante, se sugiere un promedio de 15 días a 30 días para evaluar la estabilidad bajo estas condiciones. No obstante, el tiempo empleado debe estar regido por un análisis de riesgo del IFA evaluado.
- **Condiciones del estudio:** Para realizar los estudios de estabilidad bajo condiciones de estrés se deben tomar en cuenta las siguientes condiciones:
    - **Temperatura:** Se debe trabajar con incrementos de 5 a 10 °C. Se sugiere iniciar el estudio de estabilidad bajo condiciones de estrés con 50 °C. Las muestras deben estar almacenadas en cámaras previamente calificadas que garanticen los rangos de temperatura establecidos.
    - **Humedad:** Se debe trabajar con humedades relativas de 75% o mayores. Para llevar dichos estudios, se deben emplear cámaras de estabilidad previamente calificadas que garantice los rangos de humedad relativa establecidos.

- **Fotoestabilidad:** Para llevar a cabo los estudios de fotoestabilidad, se debe considerar los siguientes aspectos:

– **Fuentes de luz:** Las fuentes de luz que se describirán a continuación, son las recomendadas por lineamientos internacionales para llevar a cabo los estudios de estabilidad. Se debe emplear una sola de dichas opciones, a menos que el fabricante, desee evaluar el estudio con ambas.

El solicitante deberá mantener un control adecuado de la temperatura para reducir al mínimo el efecto de los cambios de temperatura localizados o bien incluir un control oscuro en el mismo entorno, salvo que esté justificada otra acción.

Opción 1: Cualquier fuente de luz destinada a producir una emisión similar a la emisión **D65/ID65 estándar**, tal como una lámpara fluorescente de luz de día artificial que combine radiación visible y ultravioleta (UV), lámpara de xenón o de haluro metálico. D65 es el estándar internacionalmente reconocido para la luz de día exterior, tal como se define en la norma ISO 10977 (1993). ID65 es el estándar de luz de día indirecta interior equivalente. Para una fuente de luz que emite una radiación significativa por debajo de los 320 nm, se puede adaptar un filtro(s) apropiado para eliminar dicha radiación.

Opción 2: Para esta opción, se expondrá la misma muestra a la luz fluorescente blanca fría y a la lámpara que emite en el ultravioleta cercano.

- Una lámpara fluorescente de luz blanca fría diseñada para producir una radiación similar a la especificada en la norma ISO 10977(1993).
- Una lámpara que emite en el ultravioleta cercano con una distribución espectral desde 320 nm hasta 400 nm con una emisión máxima de energía entre 350 nm y 370 nm; debe existir un porcentaje significativo de radiación UV en ambas bandas de 320 a 360 nm y de 360 a 400 nm.

– **Procedimiento:** Para llevar a cabo los ensayos de fotoestabilidad, las muestras deberán ser expuestas a la luz, proporcionando una iluminación global de no menos 1,2 millones de lux-hora y una energía en el ultravioleta cercano integrada de no menos de 200 vatios horas/metro cuadrado con el fin de poder hacer comparaciones directas entre el IFA y el fármaco. Las muestras se deben exponer una al lado de la otra mediante un sistema actinométrico químico validado con el fin de garantizar la exposición a la luz especificada o durante el período de tiempo adecuado cuando las condiciones se han controlado usando radiómetros/luxómetros calibrados.

– **Presentación de las muestras:** Se deben tomar todas las precauciones necesarias para garantizar que se tienen en cuenta las características físicas de las muestras en estudio y se tomarán todas las medidas necesarias, tales como enfriar y/o colocar las muestras en envases

cerrados, para garantizar que se reducen al mínimo los efectos de los cambios en los estados físicos, tales como sublimación, evaporación o fusión. Todas estas precauciones deben ir destinadas a proporcionar la mínima interferencia con la exposición de las muestras de estudio. También se deberán considerar las posibles interacciones entre las muestras y cualquier material utilizado para los envases o para la protección general de la muestra, y dichas interferencias se eliminarán siempre que no sean relevantes para la realización del estudio.

Como exposición directa para las muestras de IFAs sólidos, se deberá colocar una cantidad apropiada de muestra en una placa de vidrio o plástico apropiado y, en caso necesario, se protegerá con una cubierta transparente adecuada. Los principios activos sólidos deberán estar esparcidos por todo el envase de modo que el grosor no supere generalmente los 3 milímetros. Los principios activos que son líquidos deberán exponerse en envases químicamente inertes y transparentes.

- **Análisis de las muestras:** Al final del periodo de exposición, las muestras se deben examinar para detectar cualquier cambio en las propiedades físicas (por ej., aspecto, claridad o color de la solución) y para valoración y análisis de los productos de degradación mediante un método adecuadamente validado para los posibles productos originados en los procesos de degradación fotoquímica.

  En el caso de muestras de principios activos sólidos, el muestreo debe garantizar que en los análisis individuales se utiliza una fracción representativa. Consideraciones similares en cuanto al muestreo, tales como la homogeneización de la sustancia completa, se aplican a otros materiales que pueden no ser homogéneos tras la exposición. Si en el análisis se utilizan controles oscuros, el análisis de la muestra expuesta debería realizarse simultáneamente con el de cualquier muestra protegida usada como control oscuro.

- **Valoración de los resultados:** Los estudios de degradación forzada deberán diseñarse para proporcionar información adecuada para desarrollar y validar los métodos de estudio para los estudios confirmatorios. Estos métodos de estudio deberán ser capaces de resolver y detectar los degradantes fotolíticos que aparecen durante los estudios confirmatorios. Cuando se evalúan los resultados de estos estudios, es importante reconocer que forman parte de los estudios en condiciones de estrés y, por consiguiente, no están diseñados para establecer límites cualitativos o cuantitativos para el cambio.

  Los estudios confirmatorios deberían identificar las medidas de precaución necesarias en la fabricación o en la formulación del producto terminado que contenga ese IFA y si es necesario un acondicionamiento resistente a la luz. Cuando se evalúan los resultados de los estudios de fotoestabilidad para determinar si el cambio debido a la exposición a la luz es aceptable, es

importante considerar los resultados de otros estudios formales de estabilidad con el fin de garantizar que el fármaco estará dentro de los límites justificados en el momento del uso.

- **Hidrolisis ácida y/o básica:** Emplear reactivos que generen un cambio de pH en la sustancia a evaluar y que, a su vez, garantice que se lleve a cabo la hidrólisis de la molécula (si aplica). Se sugiere el uso de ácidos y bases fuertes con una concentración previamente definida.
- **Oxidación:**

  La evaluación de la oxidación del IFA debe ser propuesta por el fabricante, se sugieren los siguientes procesos oxidativos:

  - **Oxidación mediada por peróxidos:** de soluciones de peróxido de hidrógeno en un rango de 0,3 – 3%.
  - **Oxidación mediada por radicales:** empleo de azobisisobutironitrilo (AIBN), ácido 4,4'-azobis(4-cianopentanoico) (ACPA), o cualquier otra sustancia que demuestre generar procesos de oxidación mediado por radicales libres.
  - **Oxidación mediada por transferencia de electrones:** soluciones de cloruro cúprico, sulfato cúprico, cloruro férrico o sulfato férrico.
- **Evaluación del polimorfismo:** En el caso que aplique, se deben emplear técnicas analíticas que evidencien los distintos tipos de polimorfos que puede adoptar el IFA durante el proceso de la síntesis. Entre los métodos más empleados para este tipo de evaluaciones está la difracción de rayos x en polvos cristalinos.
- **pH de máxima estabilidad:** se debe determinar de manera experimental y expresarlo gráficamente el pH de máxima estabilidad del IFA.

Tabla 3. Sugerencia de condiciones empleadas para estudios de estabilidad bajo condiciones de estrés.

Tipo de degradación	Condiciones experimentales sugeridas
Hidrólisis ácida	0,1 N HCl
Hidrólisis básica	0,1 N NaOH
Oxidación mediada por peróxido	0,3% - 3,0% de H_2O_2
Oxidación mediada por radicales	Azobisisobutironitrilo (AIBN) Ácido 4,4'-azobis(4-cianopentanoico) (ACPA) 5 – 20%/mol de la concentración del IFA
Oxidación mediada por trasferencia de electrones	Cu (II), $CuCl_2$, $CuSO_4$ Fe (III), $FeCl_3$, $Fe_2(SO_4)_3$
Térmica	A partir de 50 °C

Para presentar los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad bajo condiciones de estrés, debe verificar el apartado **"PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD"** de la siguiente guía y documentos anexos.

b) Estudios de Estabilidad bajo condiciones Aceleradas y Naturales.

Para llevar a cabo los estudios de estabilidad de IFA en condiciones aceleradas y naturales se deben considerar los siguientes aspectos que se resumen a continuación:

- **Número de lotes a evaluar:** Tres (03) lotes consecutivos.
- **Tipo de lotes:** Pilotos y/o Industriales.
  - Alternativa A: Tres (03) lotes pilotos.
  - Alternativa B: Dos (02) lotes pilotos y un (01) lote industrial.
  - Alternativa C: Un (01) lote piloto y dos (02) lotes industriales.
  - Alternativa D: Tres (03) lotes industriales.
- **Sistema Envase – Cierre:** deben ser evaluados en el sistema envase – cierre que se empleará para su almacenamiento y distribución.
- **Condiciones del estudio (Tabla 4):**

Tabla 4. Evaluación de la estabilidad de IFA´s bajo condiciones aceleradas y naturales

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO	TIPO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD	TEMPERATURA	HUMEDAD RELATIVA	PERÍODO MÍNIMO DE EVALUACIÓN	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
IFA se almacenará en temperatura ambiente	Condiciones Aceleradas	40°C ± 2° C	75% ± 5% HR	6 meses	0,3,6 mes
	Condiciones Naturales	30°C ± 2° C	75% ± 5% HR	6 meses	0,3,6 mes
IFA se almacenará bajo refrigeración	Condiciones Aceleradas	25°C ± 2° C 30°C ± 2° C	75% ± 5% HR	6 meses	0,3,6 mes
	Condiciones Naturales	5°C ± 3°C	No aplica	12 meses	0,3,6,9,12 mes
IFA que se almacenará bajo congelación	Condiciones Naturales	-20°C ± 5° C	No aplica	12 meses	0,3,6,9,12 mes

- El método de análisis empleado debe estar validado o verificado, según sea el caso.

- Los ensayos empleados en el método de análisis del IFA deben incluir parámetros organolépticos, físicos, químicos, microbiológicos y/o toxicológicos según corresponda; incluyendo la determinación de posibles impurezas o sustancias de degradación que se puedan generar en el periodo de validez propuesto.

- **Ensayos mínimos a realizar:** Los ensayos a considerar deben ser aquellos que sean indicativos del perfil de estabilidad del IFA en cuestión. En la tabla 5 se presentan los ensayos mínimos requeridos para la evaluación de estabilidad acelerada y natural (Ver tabla 5).

Tabla 5. Ensayos mínimos requeridos para evaluación de estabilidad acelerada y natural.

ENSAYOS	ELABORACIÓN
Apariencia (características organolépticas)	X
Valoración de Potencia	X
Valoración de Compuestos relacionados (Impurezas y/o productos de degradación) (Al menos: Al inicio, medio y final del estudio).	X
Tamaño de Partícula	Xb
Solubilidad	X
pH del material disuelto o suspendido	X
Forma Polimórfica Activa	Xb
Límites Microbianos	X
Esterilidad y Endotoxinas Bacterianas (Inicio y final).	Xf

Leyenda:
X: Se debe efectuar el ensayo
b. Cuando aplique.
f. Cuando se trate de materias primas estériles.

c) Compromisos de los Estudios de Estabilidad de Ingredientes Farmacéuticos Activos.

- Cuando los datos presentados, no cubren el periodo de validez propuesto o el periodo de reanálisis en el momento de su solicitud, se deben presentar ante la Autoridad Reguladora los respectivos soportes que garanticen la continuación y finalización de los estudios de estabilidad de los IFA.

- Si la solicitud, incluye los datos del estudio de estabilidad natural, sobre un mínimo de tres lotes y cubre el tiempo propuesto del periodo de validez o el periodo de reanálisis, no se considera necesario tomar las acciones señaladas en el punto anterior.

d) Leyenda y Etiquetado del IFA.

- Con base en los resultados presentados de estabilidad del IFA, el fabricante debe establecer en la etiqueta las condiciones de almacenamiento respectivo.

- Cuando se requiera, el fabricante debe suministrar las instrucciones especificas en particular para aquellos IFA que lo requieran, como, por ejemplo: No puede tolerar enfriamiento o salidas de las condiciones de temperatura de almacenamiento especificadas.
- El periodo de reanálisis o vida útil se deriva de la información suministrada en la data de estabilidad y se debe establecer en la etiqueta del IFA una fecha de reanálisis o de vida útil, cuando aplique y se debe declarar de manera adecuada.
- El fabricante del IFA debe aclarar y discriminar en su etiquetado o en documentos relacionados cuándo se puede reanalizar y cuándo tiene fecha de expiración a partir de la cual no se puede contemplar un reanálisis.

e) Estudios de Estabilidad de Monitoreo del IFA.

El fabricante del IFA debe disponer de un programa de estabilidad de monitoreo.

Dicho programa debe contemplar:

- **Número de lotes a evaluar:** Un (01) lote anual.
- **Tipo de lote:** Industrial.
- **Sistema Envase – Cierre:** sistema envase cierre que se emplea para su almacenamiento y distribución.
- **Condiciones del estudio:** debe efectuar el estudio bajo las condiciones de estabilidad natural de dicho IFA.
- **Frecuencia de ensayo:** como mínimo, una vez al año, hasta alcanzar el periodo de validez o la fecha de reanálisis propuesta.
- **Método de Análisis y Especificaciones:** Emplear el método de análisis y especificaciones empleadas para los estudios de estabilidad naturales utilizadas para la confirmación del periodo de validez.
- **Objetivo de los estudios de estabilidad de monitoreo del IFA:** Verificar y detectar cualquier evento que pueda afectar la estabilidad del IFA.

8. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO.

Los estudios de estabilidad para Productos Terminados se realizarán para el registro sanitario y trámites posregistro de todas las Especialidades Farmacéuticas comercializadas en el territorio nacional.

Los estudios de estabilidad para Productos Terminados pueden contemplar, según sea el caso:

1. Estudios de estabilidad bajo condiciones aceleradas.

2. Estudios de estabilidad bajo condiciones naturales.

Para llevar a cabo los estudios de estabilidad de Productos Terminados en condiciones aceleradas y naturales se deben considerar los siguientes aspectos que se detallan a continuación:

- **Número de lotes a evaluar: tres (03) lotes.**
- **Tipo de lotes: Pilotos y/o Industriales. Dichos lotes se pueden presentar de la** siguiente manera:
  - Alternativa A: Tres (03) lotes pilotos.
  - Alternativa B: Dos (02) lotes pilotos y un (01) lote industrial.
  - Alternativa C: Un (01) lote piloto y dos (02) lotes industriales.
  - Alternativa D: Tres (03) lotes industriales.
- **Sistema Envase – Cierre:** deben ser evaluados en el sistema envase – cierre que se empleará para su almacenamiento y distribución.
- **Factores de diseño:** Para el caso de un modelo completo de estudio de estabilidad, por cada factor de diseño, se debe elaborar un estudio de estabilidad. (Concentración, sistema envase –cierre, entre otros). Verificar en la sección de modelos reducidos, en el caso de emplearlo.
- **Condiciones del estudio (ver tabla 6):**

Tabla 6. Evaluación de la Estabilidad de los Productos Terminados bajo condiciones de estudio aceleradas y naturales.

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO	TIPO DE ESTUDIO	TEMPERATURA	HUMEDAD RELATIVA	PERÍODO MÍNIMO DE EVALUACIÓN	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
Producto Terminado que se almacenará en temperatura ambiente	Condiciones Aceleradas	40°C ± 2° C	75% ± 5% HR	6 meses	0,3,6 meses
	Condiciones Naturales	30°C ± 2° C	75% ± 5% HR	6 meses	0,3,6 meses
Producto Terminado que se almacenará bajo refrigeración	Condiciones Aceleradas	25°C ± 2° C 30°C ± 2° C	75% ± 5% HR	6 meses	0,3,6 meses
	Condiciones Naturales	5°C ± 3°C	No aplica	12 meses	0,3,6,9,12 meses
Producto Terminado que se almacenará bajo congelación	Condiciones de Naturales	-20°C ± 5° C	No aplica	12 meses	0,3,6,9,12 meses

- **Método de Análisis y Especificaciones:**

En el caso de que se disponga un método analítico desarrollado de manera interna por el Laboratorio Fabricante, se debe anexar el método validado según los lineamientos de las guías internacionales.

Los estudios de estabilidad deben incluir los ensayos de aquellos atributos del producto terminado que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento (pruebas universales, específicas y de desempeño) que puedan influir en la calidad, seguridad y eficacia. Los ensayos deben cubrir tanto como sea apropiado, los atributos físicos, químicos, microbiológicos y biológicos (cuando aplique), contenido, eficacia del preservante y ensayos de funcionabilidad (sistema envase-cierre). Los procedimientos analíticos deben estar totalmente validados (en el caso que estén desarrollados por el laboratorio fabricante) o verificados (en el caso de que sean metodologías farmacopéicas), ser específicos e indicadores de estabilidad.

El método de análisis empleado para los ensayos de estabilidad debe estar diseñado de tal manera que se puedan evaluar aquellos parámetros que puedan variar con el tiempo. Si se emplea el mismo método del departamento de Control de Calidad para los análisis de rutina de los productos previos a su liberación, deben disponer de apartados exclusivos para los ensayos de estabilidad.

El estudio de estabilidad de una especialidad farmacéutica debe incluir los ensayos para las características mencionadas a continuación en cada una de las formas farmacéuticas. Cuando la especialidad farmacéutica no requiera de alguna de las pruebas indicadas, se deberá presentar la justificación de su no inclusión.

Tabla 7. Ensayos a realizar en las formas farmacéuticas sólidas.

ENSAYOS	TABLETA Y/O TABLETA RECUBIERTA	CÁPSULA: BLANDA O DURA	GRÁNULO Y POLVO PARA RECONSTITUIR, DE USO ORAL	POLVO PARA RECONSTITUIR, DE USO PARENTERAL	POLVO DE USO TÓPICO	POLVO PARA INHALACIÓN
Apariencia (Propiedades organolépticas)	X	X	X	X	X	X
Identificación	X	X	X	X	X	X
Valoración del contenido del IFA y porcentaje con respecto a lo declarado	X	X	X	X	X	X
pH	N/A	Xa	N/A	N/A	N/A	N/A
Disolución / Desintegración*	X	X	N/A	N/A	N/A	N/A
Dureza (al menos inicio, corte y final)	Xb	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Humedad (inicio, corte y final)	X	Xb	X	X	X	X
Tiempo de reconstitución (inicio y final)	N/A	N/A	N/A	X	N/A	N/A
Límites microbianos (inicio, corte y final)	Xb	Xb	Xb	N/A	Xb	Xb
Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicio, corte final del estudio)	N/A	N/A	N/A	X	N/A	N/A
Esterilidad (inicio, corte y final)	N/A	N/A	N/A	X	N/A	N/A
Cuantificación de agentes preservativos (inicio, corte y final)	N/A	N/A	Xb	N/A	N/A	N/A
Cuantificación de producto de degradación	X	X	X	X	X	X
Tamaño de Partícula (inicio, corte y final)	N/A	N/A	N/A	X	N/A	X
Resuspendibilidad	N/A	N/A	X	X	N/A	N/A

Leyenda:
X: Debe realizar la evaluación.
N/A: No aplica
* Cuando la disolución es imposible
a. Cuando la cápsula tenga contenido líquido
b. Cuando aplique
d. Cuando el método de análisis validado o verificado lo indique.

Tabla 8. Formas Farmacéuticas Líquidas.

EVALUACIONES	SOLUCIÓN -ORAL -TÓPICA -N/ASAL	SOLUCIÓN -ÓTICA -OFTÁLMICA -PARENTERAL	EMULSIÓN -ORAL -TÓPICA	EMULSIÓN PARENTERAL	SUSPENSIÓN -ORAL -TÓPICA -N/ASAL	SUSPENSIÓN -OFTÁLMICA -PARENTERAL
Apariencia	X	X	X	X	X	X
Identificación	X	X	X	X	X	X
Valoración	X	X	X	X	X	X
pH	X	X	Xb	Xb	Xb	Xb
Pérdida de peso (inicio, corte y final)	Xe	Xe	Xe	Xe	Xe	Xe
Redispersabilidad (al menos inicio, corte y final)	N/A	N/A	N/A	N/A	X	X
Volumen de sedimentación (inicio, corte y final)	N/A	N/A	N/A	N/A	X	X
Viscosidad (inicio, corte y final)	N/A	N/A	X	X	X	X
Límite microbiano (inicio, corte y final)	X	N/A	X	N/A	X	N/A
Esterilidad (inicio, corte y final)	N/A	X	N/A	X	N/A	X
Pirógenos o Endotoxinas bacterianas (al menos inicio)	N/A	Xg	N/A	X	N/A	Xg
Cuantificación/eficacia de agentes preservativos, (inicio, corte y final)	Xb	Xh	Xb	Xh	Xb	Xh
Cuantificación de producto de degradación	X	X	X	X	X	X

Leyenda:
X: Debe realizar la evaluación.
b. Cuando aplique.
e. Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable.
g. Cuando sea de uso parenteral
h. Sólo para medicamentos multidosis.

Ver Nota 1, 2 y 3 al final de este punto.

Tabla 9. Ensayos a realizar en las formas farmacéuticas semisólidas.

EVALUACIONES	SUPOSITORIO Y ÓVULO	GEL, CREMA, LOCIÓN, UNGÜENTO, ESPUMA - TÓPICO	GEL, CREMA, UNGÜENTO - ÓTICO - OFTÁLMICO
Apariencia	X	X	X
Identificación	X	X	X
Valoración	X	X	X
pH	X	Xb	Xb
Redispersabilidad (al menos inicio, corte y final)	N/A	Xb	N/A
Pérdida de peso (al menos inicio y final)	Xe	Xe	X*
Viscosidad (al menos inicio, corte y final)	N/A	X	X
Disolución	Xb	N/A	N/A
Material Particulado	N/A	N/A	X
Límites microbianos (al menos inicio corte y final)	X	X	N/A
Esterilidad (al menos inicio corte y final)	N/A	Xf	X
Cuantificación de agentes preservativos (al menos inicio, corte y final)	Xb	Xb	Xb
Cuantificación de producto de degradación	X	X	X

Leyenda:
X: Debe realizar la evaluación.
b. Cuando aplique.
e. Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable.
f. Para productos destinados a heridas abiertas y quemaduras.

Ver Nota 1, 2 y 3 al final de este Artículo.

Otras formas farmacéuticas:

Tabla 10. Aerosoles y Atomizadores.

EVALUACIONES	AEROSOL EN POLVO	AEROSOL BUCAL - SOLUCIÓN - SUSPENSIÓN	AEROSOL NASAL - SOLUCIÓN - SUSPENSIÓN	AEROSOL TÓPICO	ATOMIZADOR - SOLUCIÓN - SUSPENSIÓN
Apariencia	X	X	X	X	X
Valoración	X	X	X	X	X
pH	N/A	Xb	Xb	N/A	Xb
Pérdida de peso (inicio y final)	Xe	Xe	Xe	Xe	Xe
Tamaño de partícula	X	N/A	Xb	X[a]	N/A
Uniformidad de contenido por dosis (al menos inicio, corte y final)	X	X	X	N/A	Xb
Actuación de la válvula dosificadora	N/A	N/A	N/A	X	X
Límites microbianos (inicio, corte y final)	X	X	X	X	X
Cuantificación de agentes preservativos. (inicio, corte y final)	Xbh	Xbh	Xbh	Xbh	Xbh
Cuantificación de producto de degradación	X	X	X	X	X

Leyenda:
X. Debe realizar la evaluación.
b. Cuando aplique.
e. Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable.
h. Sólo para medicamentos multidosis.

Ver Nota 1 y 4 al final de este punto.

Tabla 11. Sistemas transdérmicos e implantes/insertos.

EVALUACIONES	SISTEMAS TRANSDÉRMICOS (PARCHES)	IMPLANTES/INSERTOS (QUE LIBERAN MEDICAMENTOS) - PARENTERAL - SUBCUTÁNEO - VAGINAL - INTRAUTERINO
Apariencia	X	X
Valoración	X	X
Pérdida de peso (inicio y final)	Xb	N/A
Adhesividad (al menos inicio, corte y final)	X	N/A
Tasa de liberación. (al menos inicio, corte y final)	Xb	X
Uniformidad de contenido por dosis. (al menos inicio, corte y final)	X	X
Límites microbianos (inicio, corte y final)	X	Xb
Esterilidad (inicio, corte y final)	N/A	Xb
Cuantificación de producto de degradación	X	X

Leyenda:
X: Debe realizar la evaluación.
b. Cuando aplique.

Ver Nota 1, al final de este punto.

NOTAS:

Nota 1: No todos los ensayos propuestos deberán realizarse en cada intervalo de muestreo. Algunos se requerirán únicamente al inicio, y otros tanto al inicio como al final del estudio. En caso de que los datos a largo plazo presentados ante la Autoridad Reguladora —ya sea para la autorización del registro sanitario o para modificaciones posteriores al registro— no cubran la totalidad del período de validez propuesto, será necesario incluir también los resultados obtenidos en el punto de corte.

Nota 2: Los ensayos de esterilidad deberán realizarse para todos los productos estériles al inicio del estudio, en el punto de corte y al final del período de estabilidad. Asimismo, se deberán incluir los ensayos de pirógenos o endotoxinas bacterianas en los mismos puntos de muestreo. En el caso de formas farmacéuticas estériles que contengan materiales secos (como polvos o productos liofilizados), los ensayos microbiológicos serán requeridos únicamente al inicio y al final del estudio.

Nota 3: El nivel de contaminación microbiana en líquidos envasados en envases herméticos y no herméticos deberá evaluarse al comienzo y al final del estudio de estabilidad, si los datos de largo plazo suministrados a la Autoridad Reguladora para la autorización del registro sanitario no cubren el período completo de validez, se deberá suministrar también el nivel de contaminación microbiana en el punto de corte.

Nota 4: En el caso de mezclas de medicamentos en las que uno se destina a ser utilizado como un solvente de otro medicamento, como es el caso de mezclas para administración parenteral y enteral, existe la posibilidad que se desarrollen incompatibilidades.

En tal situación, aquel medicamento en cuya etiqueta se indica que debe ser administrado previa adición de un solvente (parenterales, aerosoles) deberá ser evaluado en cuanto a su estabilidad y compatibilidad en la mezcla.

El protocolo de estabilidad deberá tener un esquema de muestreo apropiado al tiempo de utilización del producto. Las pruebas a realizar deberán incluir, entre otros, los siguientes aspectos:

a. Evaluación completa de ambos medicamentos.

b. Valoración en la mezcla.

c. pH (en especial para los parenterales en gran volumen no tamponados)

d. Apariencia

d. Partículas.

Para las formas farmacéuticas no incluidas en esta guía, los ensayos físicos, químicos, microbiológicos y biológicos (si aplican) que deberán efectuarse durante el estudio de estabilidad son aquellos ensayos que sean indicativos de estabilidad y que estén incluidos en la farmacopea o textos de referencia. En el caso de disponer de métodos internos desarrollados en el laboratorio, deberán estar validados.

La Autoridad Reguladora podrá solicitar ensayos adicionales, cuando se requieran.

- **Compromiso de Estabilidad.**

Cuando se presentan estudios de estabilidad acelerada (por un periodo de 6 meses) con estudios de estabilidad natural (6 meses como mínimo), y dichos estudios se encuentran conformes, se le asignará un periodo de validez tentativo de 24 meses, con el compromiso de continuar los estudios de estabilidad hasta alcanzar como mínimo el periodo de validez solicitado. Lo anteriormente expuesto solamente aplica para aquellas especialidades farmacéuticas que no requieran cadena de frío. (Almacenamiento en nevera o en congelador).

Cuando la solicitud incluya datos del estudio de estabilidad a largo plazo provenientes de lotes industriales, que cubran el periodo de validez propuesto, no se solicitarán documentos relacionados con compromisos de estabilidad, a menos que, a criterio de la Autoridad Reguladora se requieran, esto, dependiendo del análisis del expediente.

Si la solicitud incluye datos provenientes del estudio de estabilidad, al menos sobre los tres lotes industriales, pero no cubren el tiempo de vida propuesto, se debe continuar con los estudios hasta alcanzar el periodo de validez propuesto, contando con los estudios de estabilidad acelerado realizados por seis meses.

Si el estudio de estabilidad contempla solamente tres lotes pilotos, se debe iniciar el estudio de estabilidad a largo plazo con los tres primeros lotes industriales y se deben desarrollar hasta el periodo de validez propuesto, como mínimo.

Si el estudio de estabilidad presentado contempla una mezcla de lotes pilotos y lotes industriales, se debe continuar con los estudios de estabilidad del o los lotes industriales y agregar la cantidad de lotes de producción que sean necesarios hasta alcanzar un mínimo de tres lotes de producción.

- **Estabilidad de Monitoreo de Productos Terminados.**

El fabricante del Producto Terminado debe disponer de un programa de estabilidad de monitoreo.

Dicho programa debe contemplar:

- **Número de lotes a evaluar:** Un (01) lote anual.
- **Tipo de lote:** Industrial.

- **Sistema Envase – Cierre:** Sistema envase cierre que se emplea para su almacenamiento y distribución.
- **Condiciones del estudio:** Debe efectuar el estudio bajo las condiciones de estabilidad natural aprobadas para el almacenamiento y distribución.
- **Frecuencia de ensayo:** Como mínimo, una vez al año, hasta alcanzar el periodo de validez asignado.
- **Método de Análisis y Especificaciones:** Emplear el método de análisis y especificaciones empleadas para los estudios de estabilidad naturales utilizadas para la confirmación del periodo de validez.
- **Muestras a incluir:** Se debe establecer un lote anual de cada producto manufacturado. Se prefiere a su vez incluir en este programa de estabilidad, lotes de productos reprocesados, retrabajados o recuperados, asimismo, cualquier otro lote que contemple desviaciones durante su proceso productivo que puedan afectar la estabilidad del producto obtenido.

9. MODELOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

El estudio de estabilidad en **Modelo Completo** es aquel en el cual se analizan muestras de cada una de las combinaciones de los factores de diseño en todos los puntos de tiempo previstos en el cronograma.

Tabla 12. Condiciones de Almacenamiento y Tiempo de Evaluación de muestras almacenadas a 30 °C ± 2ºC / 75% ±5% HR

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Tiempos de Evaluación (meses)
NATURAL A LARGO PLAZO ZONA IV B	30 °C ± 2ºC / 75% ±5% HR	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60
ACELERADO	40 ± 2ºC / 75% ±5% HR	0, 3, 6

Tabla 13. Condiciones de Almacenamiento y Tiempo de Evaluación de muestras almacenadas bajo refrigeración.

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Tiempos de Evaluación (meses)
ACELERADO	25 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR 30 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR	0,3,6
N/ATURAL A LARGO PLAZO	5 °C ± 3 °C	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60

Tabla 14. Condiciones de Almacenamiento y Tiempo de Evaluación de muestras almacenadas bajo congelación.

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Tiempos de Evaluación (meses)
N/ATURAL A LARGO PLAZO	-20 °C ± 5 °C	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60

Nota 1: Se entiende por factores de diseño cualesquiera de las características siguientes: forma farmacéutica, concentración de IFA por unidad posológica, tamaño del envase primario, volumen del contenido.

Nota 2: El tiempo máximo de evaluación es de 60 meses (5 años).

Un estudio de estabilidad en Modelo Reducido es aquel en el cual no se analizan muestras de todas las combinaciones de factores de diseño en todos los puntos de tiempo. Un estudio en Modelo Reducido puede ser una alternativa válida cuando concurren combinaciones múltiples de factores de diseño, lo cual representa una ventaja en el ahorro de recursos. El modelo reducido debe ser apropiado para predecir adecuadamente el periodo de reanálisis para materias primas o el periodo de validez para productos terminados.

- **Aplicación del estudio de estabilidad en Modelos Reducidos.**

La aplicación de los modelos reducidos deberá ser previamente justificada.

Sin embargo, se podrá considerar, sin justificación previa, la aplicación de un modelo reducido en caso de tabletas o capsulas de varias concentraciones, con formulaciones de excipientes de composición idéntica o casi idéntica, que solo varíen en el peso de compresión o llenado.

Ejemplos:

- Cápsulas de diferentes concentraciones que solo varían en el peso de llenado efectuado con la misma composición en diferente tamaño de capsula.

- Tabletas de diferentes concentraciones obtenidas por la compresión de diferentes pesos de una misma mezcla o granulado
- Formulaciones sólidas y soluciones orales de diferentes concentraciones que sólo difieren en cambios menores del excipiente como son colorantes y saborizantes.

Durante la ejecución de un estudio bajo modelo reducido, será posible realizar una transición hacia un modelo completo o hacia otro modelo aún más reducido, siempre que exista una justificación técnica adecuada. Cabe señalar que uno de los riesgos asociados a los estudios en modelos reducidos es la posibilidad de estimar periodos de validez más cortos que aquellos respaldados por estudios completos.

Se aceptarán estudios de estabilidad realizados en modelos reducidos en extremos y en matrices.

- **Modelo Reducido en Extremos (BRACKETING)**

Es un diseño de estudio en el cual solo las muestras de los extremos de ciertos factores, o combinación de factores de diseño, se analizan en todos los tiempos previstos en el modelo completo, mientras que las muestras de los factores o combinación de factores que se ubican en los niveles intermedios quedan sin analizar. Este diseño asume que la estabilidad de las muestras de los extremos es representativa de la estabilidad de las muestras ubicadas en los lugares intermedios. Son ejemplos de factores de diseño la potencia o concentración del IFA y el tamaño del envase.

La aplicación del modelo en extremos para el estudio de estabilidad de formulaciones en concentraciones varias, en las cuales las cantidades relativas de algunos excipientes pueden variar, requiere justificación. **El modelo en extremos no es aplicable cuando se trate de cambios de los excipientes o diferentes tipos de sistema envase – cierre.**

a. Ejemplos de Diseño para Modelo Reducido en Extremos.

Tabla 15. Modelo Reducido en Extremos para un solo factor de diseño (concentración).

Este modelo se aplica a comprimidos (o cápsulas) de una misma composición de excipientes elaborados en diferentes concentraciones, determinadas por el peso del comprimido o el peso de llenado de las capsulas y en el mismo tipo de envase.

Concentración	5 mg	5 mg	5 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Lotes	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
	T	T	T	0	0	0	0	0	0	T	T	T

T = analizar las muestras
0 = no analizar las muestras.

Con este modelo, se evalúan 6 lotes (3 de cada extremo) y se omite la evaluación de 6 lotes (3 de cada concentración intermedia). Esto representa un gran ahorro de recursos.

Tabla 16. Modelo Reducido en Extremos para la combinación de dos factores de diseño: diferentes concentraciones en una forma líquida y diferentes volúmenes de envasado. Se trata de un mismo sistema envase-cierre en tamaños diferentes.

Concentración mg/ 5 mL	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**	**10 mg**	**10 mg**	**10 mg**	**15 mg**	**15 mg**	**15 mg**
Lote N°	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Envase x15 mL	T	T	T	0	0	0	T	T	T
Envase x 60 mL	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Envase x 90 mL	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Envase X 180mL	T	T	T	0	0	0	T	T	T

T = analizar las muestras
0 = no analizar las muestras.

Con este modelo se analizan solo las muestras de los extremos con lo cual en 24 meses se efectúa el análisis de 12 lotes de un total de 36 lotes que corresponderían a una evaluación de las tres concentraciones para cuatro tamaños de envase en modelo completo.

b. Interpretación.

Si la estabilidad de los extremos no muestra diferencias entre sí, la estabilidad de los intermedios se considera idéntica a la de los extremos. En este caso, se otorgará el mismo periodo de validez a todas las concentraciones en todos los tamaños del envase.

Si, por el contrario, la estabilidad de los extremos muestra diferencias entre sí, la estabilidad de los intermedios no deberá considerarse más estable que la del menos estable de los extremos evaluados. Por lo tanto, el periodo de validez de los intermedios no debe exceder el periodo de validez determinado para el extremo menos estable.

- **Modelo reducido en matriz o modelo matricial (MATRIXING)**

El modelo reducido en matriz o modelo matricial prevé el análisis de solo un subconjunto de muestras en cada punto de tiempo de evaluación. Este subconjunto se selecciona, desde el inicio entre un número total de posibles combinaciones de factores de diseño que serían evaluados en un modelo completo. En los tiempos subsecuentes, se analizan otros subconjuntos de muestras de las combinaciones de los factores de diseño.

Las diferencias en los factores de diseño deberán ser apropiadamente identificadas. El diseño en matrices puede cubrir diferentes concentraciones, diferentes lotes, diferentes tamaños de envase y en algunos casos, se podrán incluir diferentes sistemas envase-cierre. Además, cuando un empaque secundario contribuya a la estabilidad del producto, este factor también podrá ser incluido en los diseños de modelos en matrices.

El diseño matricial asume que la estabilidad de cada subconjunto de muestras analizado representa la estabilidad de todas las muestras en cada punto de tiempo especificado. El modelo matricial no deberá ser utilizado para establecer comparaciones entre diferentes atributos de calidad.

a. Ejemplos de Diseños para Modelo Reducido en Matriz o Matricial.

Los términos "reducción a la mitad" y "reducción a un tercio" en el modelo matricial se refieren a la estrategia de reducción del número de evaluaciones, consideradas desde el inicio en el diseño del estudio. Por ejemplo, una reducción a la mitad elimina desde el inicio uno de cada dos puntos de evaluación. Un diseño con reducción a un tercio, elimina desde el inicio uno de cada tres puntos de tiempo de evaluación.

Tabla 17. Diseño en Modelo Matricial para producto con dos concentraciones (C1 y C2). "Modelo Matricial Reducción a la Mitad".

Meses	0	3	6	9	12	18	24
C1- lote 1	T	T	0	T	T	0	T
C1- lote 2	T	0	T	0	T	T	T
C1- lote 3	T	T	0	T	T	0	T
C2-lote 1	T	0	T	0	T	T	T
C2-lote 2	T	T	0	T	T	0	T
C2-lote 3	T	0	T	0	T	T	T

Concentraciones: C1 y C2.
T =: Evaluar las muestras.
0 =: No evaluar las muestras.

Al final de este estudio, con el modelo propuesto, cada lote de cada concentración habrá sido evaluado en 5 tiempos, aunque no sean exactamente los mismos. Nótese que al inicio del estudio se evalúan todos los lotes de todas las concentraciones y lo mismo ocurre en el punto de corte de 12 meses y al final del estudio fijado en 24 meses. En el ejemplo mostrado en la tabla anterior, la reducción efectiva es menor a la mitad debido a la inclusión de todas las evaluaciones para todas las combinaciones de los factores de diseño en algunos tiempos clave de la evaluación. La reducción es a la mitad en los tiempos seleccionados.

Tabla 18. Diseño en Modelo Matricial para productos con dos concentraciones (C1 y C2). "Modelo Matricial para Reducción a un Tercio"

Meses →	**0**	**3**	**6**	**9**	**12**	**18**	**24**
C1- lote 1	T	T	0	T	T	0	T
C1- lote 2	T	T	T	0	T	T	T
C1- lote 3	T	0	T	T	T	T	T
C2-lote 1	T	0	T	T	T	T	T
C2-lote 2	T	T	0	T	T	0	T
C2-lote 3	T	T	T	0	T	T	T

En el ejemplo mostrado en la tabla, la reducción planteada es menor a un tercio, debido a la inclusión de todas las evaluaciones para todas las combinaciones de los factores de diseño en algunos tiempos claves de evaluación. Este diseño incluye una evaluación total en los tiempos inicial, 12 meses y final. La reducción a un tercio solo aplica a los tiempos seleccionados.

a) ESTABILIDAD DEL SOLVENTE.

En el caso de que el producto farmacéutico disponga un solvente en su presentación, deberán presentarse los estudios de estabilidad en donde se incluya la evaluación individual del solvente que se comercializará en conjunto a la especialidad farmacéutica en cuestión.

El periodo de validez del producto, en presencia del solvente quedará determinado por el componente que, de forma individual, presente el menor periodo asignado.

El estudio de estabilidad del solvente debe llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de almacenamiento que se aplican al producto terminado que lo incorpora en su formulación.

1. Para llevar a cabo los estudios de estabilidad de solvente en condiciones aceleradas y naturales, deberá considerarse lo siguiente:
   - **Número de lotes a evaluar:** Tres (03) lotes.
   - **Tipo de lotes:** Pilotos y/o Industriales. Dichos lotes se pueden presentar de la siguiente manera:
     - Alternativa A: Tres (03) lotes pilotos.

- Alternativa B: Dos (02) lotes pilotos y un (01) lote industrial.
- Alternativa C: Un (01) lote piloto y dos (02) lotes industriales.
- Alternativa D: Tres (03) lotes industriales.

- **Sistema Envase – Cierre:** Deben ser evaluados en el sistema envase – cierre que se empleará para su almacenamiento y distribución, o en su defecto otro más protector.
- Ensayos **a realizar:** Los ensayos a emplear deben ser aquellos que indiquen el perfil de estabilidad del solvente. (Ensayos físico – químicos, microbiológicos, como mínimo).
- **Condiciones del ensayo:** Las temperaturas a tomar en cuenta para realizar el estudio son aquellas descritas en el apartado de Condiciones del estudio de estabilidad bajo condiciones aceleradas y naturales para la evaluación de la Estabilidad de los Productos Terminados.
- **Presentación de los resultados:** La presentación de resultados se debe realizar según lo descrito en la sección **"PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD"** de la siguiente guía y documentos anexos.

a. ESTABILIDAD EN USO.

ESTABILIDAD DE PRODUCTO RECONSTITUIDO.

1. En aquellos productos farmacéuticos, que requieran ser reconstituidos antes de ser administrado, como el caso de polvos para administración intravenosa u oral, deberán presentarse, adicionalmente, pruebas específicas de estabilidad, a intervalos apropiados, que validen su periodo de uso después de la reconstitución. Estos estudios no aplican para aquellas especialidades farmacéuticas que se reconstituyen y se administran inmediatamente o en los 30 minutos siguientes.
2. Para llevar los estudios de estabilidad del producto terminado reconstituido en condiciones aceleradas y naturales, deberá considerarse lo siguiente:

- **Número de lotes a evaluar:** Mínimo, dos (02) lotes.
- **Tipo de lotes:** Pilotos y/o Industriales. Dichos lotes se pueden presentar de la siguiente manera:
  - Alternativa A: Dos (02) lotes pilotos.
  - Alternativa B: Un (01) lote piloto y un (01) lote industrial.
  - Alternativa C: Dos (02) lotes industriales.

- **Sistema Envase – Cierre:** Deben ser evaluados en el sistema envase – cierre que se empleará para su almacenamiento y distribución, o en su defecto otro más protector.
- **Solvente a emplear:** Se debe especificar el solvente que se emplea para la reconstitución. Si se utiliza más de un solvente, el estudio deberá realizarse con cada uno de ellos.
- **Ensayos a realizar:** Los ensayos a realizar, son aquellos que corresponden a la forma farmacéutica reconstituida en cuestión.
- **Periodo de evaluación:** El periodo de evaluación es aquel propuesto por el fabricante. Por ejemplo: Veinticuatro (24) horas, Siete (07) días, quince (15) días, entre otros.
- **Frecuencia de Análisis:** La frecuencia de análisis, debe ser como mínimo al inicio y al final del periodo propuesto. Se sugiere incluir un punto intermedio para evaluar el comportamiento del producto a la mitad del estudio.
- **Condiciones del Ensayo:** Se debe realizar el estudio en cada una de las condiciones de temperatura y humedad propuestas.
    - **Condiciones Naturales**: Para el caso de estabilidad bajo condiciones naturales, se debe especificar si el producto luego de reconstituido debe almacenarse bajo refrigeración, congelación o temperatura inferior a 30 °C.
- **Presentación de los resultados:** La presentación de resultados deberá realizarse según lo descrito en la sección **"PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD"** de la siguiente guía y sus documentos anexos.

ESTABILIDAD DE PRODUCTO DILUIDO.

1. En aquellos productos farmacéuticos, que requieran ser diluidos antes de ser administrado, como el caso de infusiones intravenosas concentradas, deberán presentarse pruebas específicas de estabilidad adicional, realizada a intervalos apropiados, que avalen el periodo de uso después de la dilución. Estos estudios no aplican para aquellas especialidades farmacéuticas que se diluyen y se administran inmediatamente o en un plazo de hasta 30 minutos. Para tiempos superiores a 30 minutos, si se requiere presentar estudios de estabilidad del producto diluido.
2. Para llevar a cabo los estudios de estabilidad del producto terminado reconstituido en condiciones aceleradas y naturales, se debe considerar lo siguiente:

- **Número de lotes a evaluar:** Mínimo, dos (02) lotes.

- **Tipo de lotes:** Pilotos y/o Industriales. Dichos lotes se pueden presentar de la siguiente manera:
  - Alternativa A: Dos (02) lotes pilotos.
  - Alternativa B: Un (01) lote piloto y un (01) lote industrial.
  - Alternativa C: Dos (02) lotes industriales.
- **Sistema Envase – Cierre:** Deben ser evaluados en el sistema envase – cierre que se empleará para su almacenamiento y distribución, o en su defecto otro más protector.
- **Solvente a emplear:** Se debe especificar el solvente que se emplea para la dilución, si se utiliza más de un solvente, se deberá realizar el estudio con cada uno de ellos.
- **Ensayos a realizar:** Los ensayos a realizar, son aquellos que corresponden a la forma farmacéutica diluida en cuestión.
- **Periodo de evaluación:** El período de evaluación es aquel propuesto por el fabricante. Ejemplo: Veinticuatro (24) horas, Siete (07) días, quince (15) días, entre otros.
- **Frecuencia de Análisis:** La frecuencia de análisis, debe ser como mínimo al inicio y al final del período propuesto. Se sugiere incluir un punto intermedio para evaluar el comportamiento del producto a la mitad del estudio.
- **Condiciones del Ensayo:** Se debe realizar el estudio en cada una de las condiciones de temperatura y humedad propuestas
  - **Condiciones Naturales**: Para el caso de estabilidad bajo condiciones naturales, especificar si el producto luego de diluido debe estar bajo refrigeración, congelación o temperatura menor a 30 °C.
- **Presentación de los resultados:** La presentación de resultados deberá realizarse según lo descrito en la sección **"PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD"** de la siguiente guía y sus documentos anexos.

ESTABILIDAD DE PRODUCTOS MULTIDOSIS EN USO.

1. Se debe evaluar el período de validez en uso de aquellos productos farmacéuticos, que, tras su apertura, sean susceptibles de sufrir variaciones en su estabilidad como en los casos de soluciones oftálmicas, óticas, nasales y soluciones parenterales multidosis.

2. Para llevar a cabo los estudios de estabilidad de productos multidosis en uso, se deberán considerar las siguientes condiciones, tanto aceleradas como naturales:

- **Número de lotes a evaluar:** Mínimo, dos (02) lotes.
- **Tipo de lotes:** Pilotos y/o Industriales. Dichos lotes se pueden presentar de la siguiente manera:
  - Alternativa A: Dos (02) lotes pilotos.
  - Alternativa B: Un (01) lote piloto y un (01) lote industrial.
  - Alternativa C: Dos (02) lotes industriales.
- **Sistema Envase – Cierre:** Deben ser evaluados en el sistema envase – cierre que se empleará para su almacenamiento y distribución.
- **Ensayos a realizar:** Los ensayos a realizar, son aquellos que corresponden a la forma farmacéutica en cuestión.
- **Periodo de evaluación:** El período de evaluación es aquel propuesto por el fabricante.
- **Frecuencia de Análisis:** La frecuencia de análisis, debe ser como mínimo al inicio y al final del período propuesto. Se sugiere incluir un punto intermedio para evaluar el comportamiento del producto a la mitad del estudio
- **Condiciones del Ensayo:** Se debe realizar el estudio en cada una de las condiciones de temperatura y humedad propuestas
  - **Condiciones Naturales:** Para el caso de estabilidad bajo condiciones naturales, especificar si el producto luego de su apertura debe estar bajo refrigeración, congelación o temperatura inferior a 30°C.
- **Presentación de los resultados:** La presentación de resultados deberá realizarse según lo descrito en la sección **"PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD"** de la siguiente guía y sus documentos anexos.

EFICACIA DEL AGENTE DE CONSERVACIÓN ANTIMICROBIAN/A.

1. El ensayo de eficacia antimicrobiana, también conocido como ensayo de desafío al conservante, proporciona una metodología diseñada para evaluar la actividad antimicrobiana de un producto farmacéutico. Se trata de una prueba farmacopéica que se realiza durante el desarrollo de la formulación y los estudios de estabilidad de medicamentos de base acuosa, destinado a ser productos multidosis.

2. En este ensayo, el producto es expuesto a microorganismos estandarizados para determinar si su conservación es adecuada. Por otro lado, es recomendable incluir en la evaluación aislamientos microbianos del entorno de fabricación y almacenamiento.
3. Para llevar a cabo los estudios de estabilidad de la Eficacia del Agente de Conservación Antimicrobiana se deben considerar los siguientes puntos:

- **Número de lotes a evaluar:** Un (01) lote.
- **Tipo de lotes:** Piloto (Desarrollo).
- **Sistema Envase – Cierre:** Deben ser evaluados en el sistema envase – cierre que se empleará para su comercialización.
- **Microorganismos a emplear:** Se sugiere emplear los siguientes microrganismos:
  - *Escherichia coli. ATCC 8739*
  - *Pseudomonas aeruginosa ATCC* 9027
  - *Staphylococcus aureus ATCC* 6538
  - *Candida albicans ATCC* 10231
  - *Aspergillus brasiliens ATCC* 16404

No obstante, se puede incluir en esta lista cualquier otro microorganismo que fuese aislado del microbiota del área productiva y que pueda influir negativamente en la calidad microbiológica del producto.

Los microorganismos de ensayo, deben provenir de cultivos de no más de tres pasajes desde su extracción del cultivo original.

- **Tipos de producto a evaluar:** Inyectables, otros parenterales, incluyendo emulsiones, productos óticos, productos nasales estériles y productos oftálmicos preparados con bases o vehículos acuosos.

Tabla 19. Criterios para los Microorganismos Evaluados.

Bacterias	A los 7 días, una reducción logarítmica de no menos de 1,0 desde el recuento inicial calculado; a los 14 días, una reducción logarítmica de no menos de 3,0 del recuento inicial; y a los 28 días ningún incremento con respecto al recuento de los 14 días.
Levaduras y Hongos Filamentosos	Ningún incremento a los 7, 14 y 28 días respecto del recuento inicial.

1. **Presentación de resultados.** La presentación de resultados se debe realizar según lo descrito en la sección **"PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD"** de la siguiente guía y documentos anexos. La presentación de resultados deberá realizarse según lo descrito en la sección **"PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD"** de la siguiente guía y sus documentos anexos

b. ESTABILIDAD EN CAMBIOS POSREGISTRO.

Los cambios en las condiciones de aprobación de un producto (cambios posregistro) deben ser avalados por estudios de estabilidad cuando lo exija o se requiera la Autoridad Reguladora.

Cuando el titular de registro sanitario desee incorporar un fabricante adicional o modificar el fabricante de la especialidad farmacéutica, con la misma fórmula cuali-cuantitativa, en el mismo sistema envase cierre, con el mismo método de manufactura, iguales presentaciones y concentraciones del fármaco, con el mismo fabricante del IFA, deberán presentarse estudios de estabilidad acelerados y naturales a largo plazo de tres lotes de tamaño industrial. Asimismo, si el titular de registro sanitario desea incluir otro fabricante del Ingrediente Farmacéutico Activo o modificar el fabricante del activo, deberá incluir en dicho cambio los estudios de estabilidad acelerados y naturales para tres lotes piloto o de tamaño industrial, donde se evidencie que la modificación del proveedor del IFA no afecta los parámetros de estabilidad evaluados.

A los fines de esta guía y para los trámites a realizar, las modificaciones se categorizan en:

1. **Modificaciones menores (Nivel 1), (Trámites IA):** Son cambios que no producen un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación, donde no existen cambios en los equipos de producción, procedimientos de operación estándar, condiciones ambientales (Temperatura y humedad) y controles, cambios no significativos de la formulación, cambio a envases más protectores, cambios en la forma y dimensiones del sistema envase cierre, entre otros.

Queda a juicio de la Autoridad Reguladora la solicitud de pruebas de estabilidad cuando lo considere pertinente.

2. **Modificaciones moderadas (Nivel 2), (Trámite Tipo IB)**: Son cambios que pueden producir un impacto significativo sobre la calidad y el desempeño de la formulación. Algunos ejemplos son: cambio en el sitio de fabricación del producto en cualquiera de sus etapas de producción con alcance nacional, cambio en el sitio de fabricación de la materia prima, cambio de excipientes en la fórmula, cambio en el tamaño del lote, cambio en los equipos de producción, cambio de método de manufactura cambios en las especificaciones del sistema envase cierre, entre otros.

3. **Modificaciones mayores (Nivel 3), (Trámite Tipo II):** Son cambios que producen un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación, tal es el caso de:

cambios de excipientes en la formulación, cambio en el sitio de fabricación del producto terminado con alcance internacional, cambio o inclusión de un nuevo sistema envase cierre, cambios en el tipo del proceso de manufactura, por ejemplo, de granulación húmeda a compresión directa, entre otros.

Tabla N° 19. Requerimientos de Estabilidad para Cambios Posregistro

TRÁMITE	NIVEL DE LA MODIFICACIÓN	CANTIDAD DE LOTES EVALUADOS	TAMAÑO MÍNIMO DE LOS LOTES	TIPO DE ESTUDIO	TIEMPO MÍNIMO EVALUADO AL MOMENTO DE LA SOLICITUD
Periodo de validez Extensión, o Reducción cuando aplique^	Mayor	03	Industrial	Natural a largo plazo	Por el tiempo del periodo de validez solicitado
Sistema envase cierre	Mayor	03	Piloto y/o Industrial	Acelerado	6 meses
				Natural a largo plazo (mínimo)	6 meses
				Natural a largo plazo	Por el tiempo del periodo de validez solicitado
Excipientes de la fórmula ^^	Moderado	02	Piloto y/o Industrial	Acelerado	6 meses
				Natural a largo plazo	6 meses
	Mayor	03	Piloto y/o Industrial	Acelerado y Natural a largo plazo (mínimo)	6 meses
				Natural a largo plazo	Por el tiempo del periodo de validez solicitado
Fabricante con alcance nacional	Moderado	03	Piloto y/o Industrial	Acelerado y Natural a largo plazo (mínimo)	6 meses
				Natural a largo plazo	Por el tiempo del periodo de validez solicitado
Fabricante internacional	Mayor	03	Piloto y/o Industrial	Acelerado y Natural a largo plazo (mínimo)	6 meses
				Natural a largo plazo	Por el tiempo del periodo de validez solicitado
Fabricante del IFA	Moderado	03	Piloto y/o Industrial	Acelerado y Natural a largo plazo	6 meses
Manufactura Tamaño de lote	Moderado	01	Piloto y/o Industrial	Acelerado y Natural a largo plazo	6 meses

Manufactura Equipo	Moderado	01	Piloto y/o Industrial	Acelerado y Natural a largo plazo	6 meses
Manufactura Proceso	Moderado	02	Piloto y/o Industrial	Acelerado y Natural a largo plazo	6 meses
	Mayor	03	Piloto y/o Industrial	Acelerado y Natural a largo plazo	6 meses

* La reducción del periodo de validez es aceptable únicamente si se fundamenta en razones técnico-científicas que comprometan la calidad integral y seguridad del producto. Esta justificación debe ser demostrada mediante pruebas de estabilidad natural a largo plazo, realizadas hasta el periodo de validez previamente aprobado.

**Modificaciones para excipientes de la fórmula.

Tabla N° 20. Evaluación de cambios de excipientes en la formulación.

Menor

Eliminación parcial o total de un excipiente que modifique el color o sabor del medicamento.
Cambio de excipiente, expresado en porcentaje (m/m) de la formulación total, menor o igual que los siguientes rangos:

Excipiente	% Excipiente (m/m) del peso total de la F.F.
Diluyente	± 5
Desintegrante -Almidón	± 3
-Otro	± 1
Aglutinante	± 0.5
Lubricante -Estearato de magnesio o calcio	± 0.25
-Otro	± 1
Deslizante -Talco	± 1
-Otro	± 0.1
Recubrimiento	± 1

El efecto total del cambio de todos los excipientes no debe de ser más de un total de 5%.

Moderado

Cambio de excipientes, expresado en porcentaje (m/m) de la formulación total, menor o igual que los siguientes rangos:

Excipiente	% Excipiente (m/m) del peso total de la F.F.
Diluyente	± 10
Desintegrante -Almidón	± 6
-Otro	± 2
Aglutinante	± 1
Lubricante -Estearato de magnesio o calcio	± 0.5
-Otro	± 2
Deslizante -Talco	± 2
-Otro	± 0.2
Recubrimiento	± 2

El efecto total del cambio de todos los excipientes no debe de ser más de un total de 10%.

Mayor

Cualquier cambio cualitativo o cuantitativo en los excipientes que estén fuera de las modificaciones menores y moderadas.

Nota: Cualquier otra modificación de excipientes no contemplados en la siguiente tabla será evaluado por la Autoridad Reguladora en función al análisis de riesgo respectivo.

c. PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO DE ESTABILIDAD Y DEL REPORTE DE RESULTADOS DE ESTABILIDAD.

- Para la presentación de los estudios de estabilidad se debe disponer de un protocolo de estabilidad y el reporte de los resultados de estabilidad.
- El protocolo de estabilidad, es un documento emitido por el departamento responsable de supervisar la puesta en marcha de los estudios de estabilidad. En este documento se debe detallar lo expuesto en la tabla 21. Información a contemplar en el protocolo de estabilidad.

Tabla N° 21. Información que debe contemplar el protocolo de estabilidad.

Datos del Titular de Comercialización:	– Nombre del Laboratorio Fabricante del: ○ IFA. ○ Producto Intermedio o a Granel. (Si aplica). – Nombre del Laboratorio Envasador de: ○ Producto Terminado. ○ En el caso que el fabricante del producto intermedio, a granel y el producto terminado sea el mismo, detallarlo en este apartado. – Nombre del establecimiento responsable de efectuar los estudios de estabilidad.
Objetivo del estudio	– Detallar el objetivo del estudio de estabilidad.
Datos del producto farmacéutico	– Nombre de la especialidad farmacéutica. – Denominación Común Internacional del IFA. – Forma Farmacéutica. – Presentación. – Concentración.
Datos de los lotes empleados	– Tipo de lote. – Tamaño de lote. – Números de lotes. – Fechas de elaboración. – Fecha de vencimiento.
Muestreo	– Se requiere el estudio de al menos tres (3) lotes (pilotos, comerciales o su combinación), fabricados con la misma fórmula, método de manufactura y sistema envase cierre. Se requiere el empleo de diferentes lotes de IFA para cada lote de estudio.
Frecuencia de muestreo	– Cronograma detallado de los tiempos de análisis.
Condiciones de almacenamiento	– Temperatura (°C), Humedad Relativa (HR) y condiciones de fotoestabilidad (si aplica), conforme a la zona climática correspondiente.
Especificaciones de calidad	– Lista de los ensayos, monografías de referencia y criterios de aceptación.

Fórmula cuali-cuantitativa	– Debe declararse la composición completa por unidad posológica dentro del cuerpo del documento del estudio de estabilidad. – No se acepta su presentación como anexo independiente. – Debe encontrarse avalada por los profesionales responsables del estudio.
Sistema envase – cierre	– Descripción detallada del o los sistemas envases cierres propuestos. Dicha descripción debe contener: – Envase primario. – Cierre. – Sello de seguridad. – Otros componentes.
Condiciones del estudio	– Tipo(s) de estudio(s) de estabilidad. – Señalar las condiciones de temperatura y/o humedad, u otras condiciones requeridas. (En el caso de estudios de estabilidad bajo condiciones de estrés se debe detallar en este apartado todas las condiciones que se emplearon para llevar a cabo dicha evaluación)
Diseño del estudio	– Detallar el tipo de modelo empleado. (Completos o reducidos). En el caso de emplear modelos reducidos, debe estar descrito de manera argumentada la justificación y el diseño de la matriz empleada. – Intervalos analíticos. (Cronograma con los tiempos de muestreo).
Método de análisis	– Se referencia el método de análisis empleado para la evaluación de las muestras en el estudio de estabilidad.
Especificaciones de estabilidad.	– Anexar especificaciones de los estudios con sus correspondientes tolerancias (criterios de aceptación).
Conclusiones del estudio	– Propuesta del período de validez y condiciones de almacenamiento basadas en los resultados obtenidos
Análisis estadístico	– Modelos para sustentar el período de validez cuando la potencia del IFA varíe más del 5% respecto al valor inicial.
Firma y sello	– Nombre, apellido, firma del responsable de los estudios de estabilidad.
Presentación del Documento	– Páginas foliadas (numeradas). – Membrete de la entidad emisora. – Nombre, cargo y firma del o de los profesionales responsables. – Sello húmedo de la entidad emisora.

Nota 1: En el caso de presentar estabilidades de IFA debe indicar lo que aplique en cada uno de los apartados definidos para tal fin.

Nota 2: Si se requiere agregar otra información que respalda la elaboración del protocolo de estabilidad se puede realizar, siempre y cuando tenga relevancia con lo descrito en el documento.

- Por su parte, se debe presentar en conjunto con el protocolo de estabilidad el **"REPORTE DE RESULTADOS DE ESTABILIDAD"** en dicho reporte se debe contemplar lo señalado en la tabla N°22.

Tabla N°22. Información a contemplar en el reporte de resultados de estabilidad.

Información general	– Nombre de la especialidad farmacéutica. – Denominación Común Internacional del IFA. – Forma Farmacéutica. – Presentación. – Concentración. – N° de lotes. – Nombre de: Laboratorio fabricante, Laboratorio envasador, Laboratorio responsable de los ensayos de estabilidad. – El sistema envase cierre primario. – Las condiciones de almacenamiento.
Resultados obtenidos	– Los resultados detallados para cada parámetro evaluado durante los estudios de estabilidad deben ser presentados de manera acorde para su revisión mediante tablas y/o gráficos, este último cuando corresponda. – Los resultados deben ser detallados de la siguiente manera: • Los resultados de valoración obtenidos por triplicado, deben ser expresados en términos de valor absoluto, promedio y desviación estándar relativa. • Los valores de los atributos cuantitativos, en cada tiempo de evaluación, deben ser reportados tal como se han medido en valores absolutos (ej: mg/ unidad posológica) y en porcentaje de la cantidad declarada cuando aplique. • En el caso de ensayos de disolución (cuando aplique) deben detallarse el valor de cada una de las unidades empleadas para dicho análisis o en su defecto, valor máximo y mínimo obtenido y promedio. • Parámetros evaluados de manera cualitativa, tales como: propiedades organolépticas, deben ser descritas por cada punto evaluado.
Discusión de resultados, conclusiones y recomendaciones.	– Análisis de los datos obtenidos. – Análisis detallado de los resultados con cambios significativos, acciones preventivas, correctivas y conclusiones al respecto. (Cuando aplique). – Análisis detallado de los resultados con cambios significativos, acciones preventivas, correctivas y conclusiones al respecto. (Cuando aplique). – Periodo de validez propuesto. – Condiciones de almacenamiento y distribución propuesta del IFA o de la especialidad farmacéutica. – Conclusiones finales del estudio. – Observaciones y recomendaciones finales.
Estabilidad del Solvente/Disolvente	– Para productos que incluyan disolvente, se debe adjuntar su estudio de estabilidad, el cual debe cubrir como mínimo el periodo de validez solicitado para el producto terminado.
Nombre, apellido, firma y sello	– Nombre, apellido, firma del responsable de los estudios de estabilidad.
Presentación del Documento	– Páginas foliadas (numeradas). – Membrete de la entidad emisora. – Nombre, cargo y firma del o de los profesionales responsables. – Sello húmedo de la entidad.

Nota 1: En el caso de presentar estabilidades del IFA debe indicar lo que aplique en cada uno de los apartados definidos para tal fin.

Nota 2: En el caso de que la Autoridad Reguladora lo considere necesario, solicitará al titular de registro sanitario la evidencia analítica de lo reportado en el informe de estabilidad, incluyendo cromatogramas, espectros, certificados de análisis o cualquier otra documentación que respalde lo presentado.

En el caso de la prueba de eficacia del agente preservante, se debe presentar un informe donde se detallen los siguientes puntos:

- Nombre del producto, concentración.
- Forma farmacéutica y vía de administración.
- Fórmula cuali-cuantitativa declarando las concentraciones de cada uno de los agentes preservantes.
- Metodología analítica farmacopéica. En el caso que se emplee otro método de análisis microbiológico debe estar validado.
- Microorganismos empleados y justificación en el caso que se utilicen cepas diferentes a las señaladas por las monografías oficiales (USP).
- Resultados del ensayo para cada uno de los microorganismos con sus correspondientes reducciones logarítmicas.
- Discusión de resultados.
- Conclusiones y recomendaciones.

a. EVALUACIÓN DE LA DATA DE ESTABILIDAD.

Los siguientes lineamientos ofrecen recomendaciones sobre cómo interpretar y usar los datos de estabilidad.

- **Presentación de los datos**

La estabilidad de un producto, destinada a la estimación o comprobación del periodo de validez, debe evaluarse a partir de sus atributos de calidad críticos, cuya alteración podría influir en la integridad y/o en el desempeño del producto. Cada atributo debe ser evaluado en forma individual y la decisión final debe estar basada en el resultado combinado de la estabilidad de todos los atributos evaluados. Los datos de cada atributo deben ser presentados en formato apropiado (tablas y/o gráficos) y deben incluir una evaluación de los resultados observados. Los valores de los atributos cuantitativos deben ser reportados tanto en forma individual tal como se han medido (por ejemplo, mg/ unidad posológica) como en promedio, expresados como porcentaje de la cantidad declarada.

- **Extrapolación de los datos.**

Se entiende por extrapolación, la práctica de usar un conjunto de datos conocidos para inferir información aplicable a datos futuros. La extrapolación debe ser asumida con solidez, de modo

que el periodo de validez extrapolado sea válido para ser aplicado a la liberación de lotes futuros con resultados comprendidos dentro del criterio de aceptación.

Cualquier extrapolación de los datos de estabilidad asume que el mismo patrón de cambio permanecerá y será aplicable más allá del periodo de observación cubierto por los datos disponibles, lo cual debe ser verificado con datos reales, generados en el tiempo y se debe tomar en cuenta la situación del peor de los casos que pueda ocurrir en el momento de la liberación de lotes. Se puede aplicar una extrapolación limitada para asignar un período de validez tentativo más allá del periodo cubierto por los datos disponibles del estudio a largo plazo, si no se han observado cambios significativos en el estudio acelerado. Sin embargo, este periodo de validez otorgado sobre las bases de una extrapolación debe ser siempre verificado con datos reales adicionales del estudio de estabilidad a largo plazo, obtenidos al menos hasta el tiempo que corresponda al periodo de validez extrapolado. Se debe tener, pues, el cuidado de incluir en el protocolo de estabilidad el compromiso del interesado de cumplir con esta disposición.

- **Estimación del Periodo de Validez en productos destinados a ser almacenados a temperatura 30° C /75% HR.**

  a. **No se observan cambios significativos en los datos del Estudio Acelerado ni en los del Estudio Natural a Largo plazo.**

  Cuando no se observan cambios significativos en los atributos evaluados en el Estudio Acelerado, puede proponerse la extrapolación o asignación de un periodo de validez tentativo por un tiempo superior al cubierto por los datos del estudio a largo plazo. En este caso se asume que el producto permanecerá dentro de los criterios de aceptación durante el periodo de validez extrapolado por lo que se puede solicitar la asignación de un Periodo de Validez Tentativo.

  b. **Se observan cambios significativos en algún atributo en los datos del Estudio Acelerado.**

  Cuando el estudio de estabilidad acelerado muestra cambios significativos, en uno o varios atributos, la decisión sobre el periodo de validez se ha de tomar con los resultados del estudio a largo plazo. En cuyo caso, aun cuando no se observen diferencias o variabilidad importante en la estabilidad de los lotes evaluados, el periodo de validez propuesto no excederá el tiempo cubierto por los datos disponibles del estudio a largo plazo.

  c. **Cambios significativos en el Estudio Acelerado**

  En general, un cambio significativo para un producto farmacéutico se identifica en alguno de los siguientes:

- Pérdida de más de 5% en el resultado del análisis cuantitativo del contenido de IFA o falta de cumplimiento con el criterio de aceptación para potencia cuando se trata de una evaluación microbiológica.
    - Producto de degradación que exceda el criterio de aceptación de las especificaciones
    - Falta de cumplimiento con el criterio de aceptación para apariencia, atributos físicos y funcionalidad (color, separación de fases, falta de redispersabilidad).
    - Falla en el cumplimiento de aceptación del rango de pH.
    - Falla en el cumplimiento del criterio del ensayo de disolución.
    - Sin embargo, no se consideran cambios significativos algunos cambios en atributos físicos de ciertas formas farmacéuticas (ej. Ablandamiento de supositorios o incumplimiento de la disolución en capsulas de gelatina cuando la falla puede ser atribuida a "cross-linking" (entrecruzamiento molecular de la gelatina).

d. CONSIDERACIONES ADICION/ALES.

- Los estudios de estabilidad deben ser presentados en el idioma original acompañados de su correspondiente traducción.
- Al presentar dichos estudios ante la Autoridad Reguladora, los estudios deben ser originales, con la firma y sello respectivo.
- Se debe establecer, con base en la evaluación de la estabilidad de la Especialidad Farmacéutica, una leyenda para el almacenamiento con el fin de asignarla en la etiqueta. Donde sea aplicable, se deben suministrar instrucciones especificas para productos que no toleran la congelación o exposición a temperaturas fuera de las condiciones de temperatura.

Control de Revisiones

Rev.	Fecha de aprobación	Motivo del Cambio	Elaborado	Revisado	Aprobado
0	12 MAY 2026	Emisión de la Información Documentada	Yelitza Padrón	María E. Díaz	Luisana Mejo Solórzano