



YPA/TIA/PCS

**APRUEBA "GUIA PARA LA  
REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE  
ESTUDIOS DE ESTABILIDAD" DE  
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN  
CHILE**

**RESOLUCIÓN EXENTA N°**

**SANTIAGO, 01.03.2006•001773**

**VISTO:** Estos antecedentes, lo indicado en el Decreto Supremo N° 1876/95, artículos 4 letra v) 40 y 45;

**CONSIDERANDO :**

- la necesidad de elaborar recomendaciones técnicas para la realización de los estudios de estabilidad de manera de facilitar tanto su realización como su evaluación para asignar el periodo de eficacia a los productos farmacéuticos;

- que la Estabilidad de un producto farmacéutico permite asegurar potencia, identidad, calidad y pureza inalterables desde su preparación y durante todo su periodo de eficacia y

**TENIENDO PRESENTE :** Lo dispuesto en los artículos 37° letra b) y 39° letras a) y b) del Decreto ley N° 2763 de 1979, dicto la siguiente:

**RESOLUCIÓN**

- 1.- **APRUEBESE** la adjunta GUIA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS en Chile.
- 2.- Los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos que acompañen las solicitudes de registro sanitario o, las modificaciones de productos ya registrados, deberán dar cumplimiento al presente documento en un plazo no superior a 90 días, no obstante lo anterior cualquier solicitante podrá dar cumplimiento en forma inmediata a esta Guía si dispone de los antecedentes requeridos.

- 3.- Para la realización de los "estudios de estabilidad a tiempo real" el plazo para cumplir con las condiciones de temperatura y humedad controlada ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $60\% \text{ H.R.} \pm 5\% \text{ H.R.}$ ) será de 1 año.

**ANOTESE COMUNÍQUESE Y PUBLIQUESE EN EL DIARIO OFICIAL**

  
DIRECTORA F. PAMELA MILLA NANJARI  
DIRECTORA  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

#### Distribución

- Subsecretaría de Salud Pública
- Subsecretaría de Redes Asistenciales
- Unidad de Farmacia del Ministerio de Salud
- Subsecretarías Regionales Ministeriales de Salud
- Direcciones de Servicios de Salud
- Subdelegación Profesiones Médicas-Farmacia Región Metropolitana y Oficinas territoriales
- Dirección de la Central de Abastecimiento
- Gerencias de Empresas Farmacéuticas
- Directores Técnicos de Establecimientos Farmacéuticos
- Colegio Médico de Chile A.G.
- Colegio de Químicos Farmacéuticos de Chile A. G.
- Cámara de la Industria Farmacéutica A.G.
- Asociación Nacional de Cadeneras de Farmacias A.G.
- ASILEFA
- CANALAB
- CAMEVED
- AFPI CHILE A.G.
- JUNFACH
- Dirección Instituto de Salud Pública de Chile
- Asesoría Jurídica ISP
- Depto. Control Nacional
- Subdepto. Registro
- Subdepto. Químico Analítico
- Sección Inspección
- Sección Estupefacientes y Psicoactivos
- Unidad de Productos Nuevos
- Unidad de Modificaciones
- Unidad de Productos Similares
- Unidad de Informática
- Unidad de Metodología Analítica
- CENIMED
- Unidad de Procesos
- Oficina de Planes
- Archivo

  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD

RESOLUCIÓN EXENTA 1773, D.O. del 13/03/2006. APRUEBA “GUIA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD” DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN CHILE

lunes, 13 de marzo

RESOLUCIÓN EXENTA 1773  
(Publicada en Diario Oficial de 13 de marzo de 2003)

MINISTERIO DE SALUD

Subsecretaría de Salud Pública

APRUEBA “GUIA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD” DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN CHILE

Núm. 1.773 exenta.- Santiago, 1 de marzo de 2006.-

Vistos: Estos antecedentes, lo indicado en el [Decreto Supremo N° 1876/95](#), artículos 4 letra v) 40 y 45;

Considerando:

- La necesidad de elaborar recomendaciones técnicas para la realización de los estudios de estabilidad de manera de facilitar tanto su realización como su evaluación para asignar el período de eficacia a los productos farmacéuticos;
- Que la estabilidad de un producto farmacéutico permite asegurar potencia, identidad, calidad y pureza inalterables desde su preparación y durante todo su período de eficacia y

Teniendo presente: Lo dispuesto en los artículos 37° letra b) y 39° letras a) y b) del [decreto ley N° 2763](#) de 1979, dicto la siguiente,

R e s o l u c i ó n :

- 1.- Apruébese la adjunta Guía para la Realización y Presentación de Estudios de Estabilidad de Productos Farmacéuticos en Chile.
- 2.- Los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos que acompañen las solicitudes de registro sanitario o, las modificaciones de productos ya registrados, deberán dar cumplimiento al presente documento en un plazo no superior a 90 días, no obstante lo anterior cualquier solicitante podrá dar cumplimiento en forma inmediata a esta Guía si dispone de los antecedentes requeridos.
- 3.- Para la realización de los “estudios de estabilidad a tiempo real” el plazo para cumplir con las condiciones de temperatura y humedad controlada ( $25^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$  /  $60 \% \text{H.R.} \pm 5 \% \text{H.R.}$ ) será de 1 año.

Anótese, comuníquese y publíquese en el Diario Oficial.- Pamela Milla Nanjarí, Directora Instituto de Salud Pública de Chile.

# GUÍA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN CHILE

## ÍNDICE

1. Introducción
2. Objetivos
3. Glosario
4. Disposiciones generales
5. Realización de los Estudios de Estabilidad
  - I. Diseño del estudio de estabilidad
  - II. Estudios de estabilidad para el principio activo
  - III. Estudios de estabilidad para producto terminado
6. Presentación de resultados
7. Bibliografía

## 1. INTRODUCCIÓN

Los estudios de estabilidad para los productos farmacéuticos son una parte fundamental de todo el proceso de investigación y desarrollo que debe hacerse previamente a un producto farmacéutico que será puesta a disposición de la población, con el fin de determinar el tiempo durante el cual mantiene sus especificaciones de calidad.

Mediante el D.S. 1876/ 95 se hizo obligatoria la presentación de estudios de estabilidad para solicitar el registro sanitario de los productos farmacéuticos que serán comercializados en el territorio nacional. Por tal razón, con su entrada en vigencia, desde el año 1997, cada producto farmacéutico registrado tiene aprobado un período de eficacia de acuerdo a los antecedentes presentados.

No obstante, la heterogeneidad de las condiciones en que estos estudios se han realizado hasta ahora y la forma de presentar sus resultados, ha generado la necesidad de elaborar lineamientos que proporcionen un escenario claro y homogéneo, que faciliten tanto su realización como su evaluación.

El avance del conocimiento y la creciente armonización que se está llevando a cabo en materia de medicamentos ha exacerbado esta necesidad, y es por ello que el Instituto de Salud Pública ha elaborado la presente guía para la realización y presentación de estudios de estabilidad para productos farmacéuticos que se comercializan en Chile, la que ha sometido a consulta a la industria farmacéutica presente en Chile, para conseguir una guía que considere recomendaciones internacionales aplicables a la realidad nacional; constituyéndose así en un paso más en el objetivo propuesto de entregar a la población chilena medicamentos de calidad.

## 2. OBJETIVOS

### Objetivo general

- Disponer de una guía nacional de estudios de estabilidad.

### Objetivos específicos

- Estandarizar los requisitos mínimos de los estudios de estabilidad para toda la industria farmacéutica presente en Chile.
- Uniformar conceptos y criterios básicos relacionados con estas materias.

### 3. GLOSARIO

#### DATOS DE ESTABILIDAD

Datos de una materia prima almacenada en el envase propuesto bajo condiciones de almacenamiento que soportan la fecha de re-control propuesta.

Datos del producto terminado almacenado en el envase para su distribución final bajo condiciones que soportan el período de eficacia propuesto.

#### DISEÑO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Es un plan detallado que describe la forma como se generan y analizan los datos del estudio de estabilidad.

#### ENVASE PRIMARIO

Material empleado para contener un producto farmacéutico y que se encuentra en contacto directo con él.

#### ESCALA PILOTO

Manufactura de principio activo o de producto por un procedimiento representativo y que simula lo que se aplicará a escala industrial.

#### ESPECIFICACIÓN PARA CHEQUEAR PERIODO DE EFICACIA

Combinación de requerimientos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos que debe reunir un principio activo en su fecha de control, o que debe cumplir un producto a través de su período de eficacia.

#### ESPECIFICACIÓN PARA LA LIBERACIÓN

Combinación de requerimientos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos que determina si un producto es adecuado para ser liberado de su fabricación.

#### ESTABILIDAD

Capacidad de un producto de mantener las especificaciones señaladas y aceptadas en la monografía de un principio activo o de un producto farmacéutico, que aseguren sus propiedades físicas, químicas, biológicas y microbiológicas dentro de límites especificados.

#### ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Serie de pruebas relacionadas con las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas de un principio activo o un producto farmacéutico para obtener información sobre su estabilidad, a fin de definir su período de eficacia en determinadas condiciones de envase y almacenamiento.

## ESTUDIO DE ESTABILIDAD A TIEMPO REAL

Estudio de estabilidad realizado por el tiempo total del período de eficacia propuesto y en condiciones de temperatura y humedad determinadas por la naturaleza del producto.

## ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO

Estudio de estabilidad diseñado para aumentar la velocidad de degradación química o los cambios físicos de un principio activo o un producto farmacéutico usando condiciones de almacenamiento severas de temperatura y humedad como parte de un programa de almacenamiento formal, definitivo.

## ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE EXTREMOS (BRACKETING)

El diseño de un esquema de estabilidad tal que sólo son controladas las muestras de los extremos, por ejemplo, de tamaño de envase y/ o de dosis. El diseño supone que la estabilidad de las muestras de condiciones intermedias está representada por la de los extremos.

## EXCIPIENTE

Cualquier materia prima utilizada en la manufactura de los productos farmacéuticos, excluyendo los principios activos.

## FECHA DE EXPIRACIÓN

La indicada por el mes y año calendario y en algunos casos, además por el día, cuando así lo determine la autoridad sanitaria en el registro, más allá de la cual no puede esperarse que el producto conserve su estabilidad.

## FECHA DE RE - CONTROL

Fecha en que las muestras de materia prima deben ser re - examinadas para asegurar que aún cumple las especificaciones de calidad y puede ser usada en la manufactura de un producto farmacéutico.

## METODOLOGÍA ANALÍTICA INDICADORA DE ESTABILIDAD

Metodología analítica cuantitativa, basada en las características estructurales y propiedades químicas o biológicas de cada principio activo de un producto farmacéutico, que permite distinguir cada principio activo de sus productos de degradación de tal forma que puede ser medido en forma selectiva y precisa.

## PERIODO DE EFICACIA

Lapso autorizado en el registro sanitario del producto farmacéutico, durante el cual mantiene su estabilidad bajo las condiciones de almacenamiento definidas en su estudio de estabilidad.

#### PERIODO DE EFICACIA TENTATIVO

Período de eficacia proyectado según los datos obtenidos de estudios de estabilidad acelerados, susceptible de ser modificado.

#### PERIODO DE RE - CONTROL

Período de tiempo durante el cual se puede considerar que la materia prima permanece dentro de las especificaciones y, por lo tanto, es aceptable para ser usado en la fabricación de un determinado producto, dado que ha sido almacenado bajo condiciones definidas. Después de este período se debería retestear el cumplimiento de las especificaciones de la serie antes de ser utilizado.

#### PRINCIPIO ACTIVO

Sustancia o mezcla de sustancias dotadas de efecto farmacológico específico, o bien, que sin poseer actividad farmacológica, al ser administradas al organismo, la adquieren.

#### PRINCIPIO ACTIVO NUEVO

Sustancia que no ha sido incluida previamente como principio activo en un registro sanitario.

## PRODUCTO FARMACÉUTICO

Toda sustancia natural o sintética o mezcla de ellas, que se destine a la administración al hombre o a los animales, con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas.

## PRODUCTO TERMINADO

El que está en su envase definitivo, rotulado y listo para ser distribuido y comercializado.

## SERIE

Cantidad de un producto obtenido en un ciclo de producción, a través de etapas continuadas y que se caracteriza por su homogeneidad.

## TEMPERATURA MEDIA CINÉTICA

Temperatura única de control para el producto farmacéutico que corresponde a los efectos sobre la cinética de las reacciones químicas de una distribución dada de temperatura-tiempo. Ha sido calculada mediante la ecuación de S.D. Haynes, para cada una de las 4 zonas climáticas clasificadas por la OMS. Normalmente es superior a la temperatura media aritmética.

## TEST DE STRESS

Estudios que se realizan para dilucidar las características de estabilidad intrínsecas del principio activo o del producto, que normalmente se llevan a cabo bajo condiciones más severas que las utilizadas para estudios acelerados.

## VIDA ÚTIL

Período de tiempo durante el cual un producto farmacéutico mantiene sus especificaciones de calidad.

## 4. DISPOSICIONES GENERALES

1. Para los efectos de autorización y registro de todo producto farmacéutico que se importe, fabrique y distribuya en el país, es requisito indispensable la presentación de un Estudio de Estabilidad, el cual deberá cumplir en su totalidad las instrucciones contenidas en la presente guía.
2. Al momento de someter el producto a registro, el interesado debe presentar a la Autoridad Sanitaria el diseño del estudio de Estabilidad para al menos 24 meses.
3. Además del diseño, se debe presentar los resultados obtenidos de los seis (6) meses del estudio acelerado y de los primeros seis (6) meses del estudio a tiempo real. ( ver capítulo III) o de los tres (3) meses para los principios activos estables, que serán definidos una vez establecidos los criterios que los clasificarán como tales, según antecedentes científicos emanados de la OMS, de organismos o entidades nacionales o internacionales o de la propia investigación del Instituto, así también como de evidencia empírica aportada por la

Industria farmacéutica. El listado que contenga a estos principios activos y sus posteriores modificaciones, será comunicado oportunamente mediante resolución genérica.

4. El Período de Eficacia de un producto farmacéutico, estimado a partir de un Estudio de Estabilidad en condiciones aceleradas, tendrá el carácter de tentativo.
5. El período de eficacia tentativo debe ser respaldado presentando los resultados del estudio a tiempo real, en un plazo máximo de 2 años a partir de la fecha de Inscripción del producto.
6. La Autoridad Sanitaria podrá confirmar el Período de Eficacia de un producto farmacéutico únicamente a partir del Estudio de Estabilidad a tiempo real.
7. El Período de Eficacia de un producto farmacéutico no podrá ser superior a cinco (5) años, para cualquier forma farmacéutica.
8. El período de eficacia debe ser demostrado para cada laboratorio fabricante.
9. Para los productos farmacéuticos que deban reconstituirse y/o diluirse al momento de su uso, se debe presentar, además, un Estudio de Estabilidad de la forma reconstituida y/o diluida.
10. Para tres o más productos farmacéuticos con la misma forma farmacéutica y diferentes dosificaciones y fórmulas cualitativas equivalentes, se aceptará la presentación de Estudios de Estabilidad para la dosificación más alta y más baja, no necesitando Estudios de Estabilidad para las dosificaciones intermedias.
11. En los estudios de estabilidad se entenderá por fórmulas cualitativas equivalentes aquellas que:
  - Difieran en su composición solamente en el colorante y/o saborizante ya sea por su inclusión, eliminación o un cambio de ellos en la formulación, o por un aumento o disminución de sus cantidades, o
  - Mantengan su composición, pero difieran en la cantidad de principio activo, o
  - Tengan la misma composición cualitativa y sean cuantitativamente proporcionales en relación a todos los componentes de la formulación.
12. Para solicitar ampliación de Período de Eficacia aprobado en el registro sanitario se debe adjuntar resultados a tiempo real para el período solicitado.
13. Las modificaciones a la fórmula cuali-cuantitativa aprobada en el registro sanitario, requieren de la presentación del estudio de estabilidad correspondiente que cumpla con todas las presentes disposiciones para la asignación del período de eficacia a la nueva fórmula, salvo para aquellas fórmulas que sólo incorporen cambios menores (saborizantes, colorantes, excesos para la fabricación), en cuyo caso no se requiere la presentación de un nuevo estudio de estabilidad.
14. Cuando se solicite nuevo tipo de envase primario, será indispensable presentar un estudio de estabilidad que avale que el producto mantiene sus propiedades físicas, químicas, biológicas y microbiológicas dentro de los límites especificados en el nuevo envase.
15. La presentación de estudio de estabilidad (test de stress) del principio activo es obligatoria para aquellos principios activos nuevos en el país.
16. Es necesario señalar que esta guía no incluye en forma detallada aspectos específicos de estabilidad para los siguientes grupos de medicamentos (homeopáticos, biológicos, biotecnológicos, fitofármacos y otros), para los cuales se irá emitiendo anexos a esta guía.
17. Se deja establecido que, no obstante las condiciones de almacenamiento señaladas en el capítulo III de esta guía, consideradas requisito para la aprobación de período de eficacia para los productos farmacéuticos en Chile y que corresponden a las zonas climáticas I y II, se aceptarán estudios de estabilidad realizados en las condiciones de almacenamiento para las zonas climáticas III y IV, que son más severas en temperatura y humedad, siempre y

cuando den cumplimiento al resto de las exigencias de la presente guía. En estos casos, el interesado podrá solicitar como condición de almacenamiento una temperatura de no más de 30° C para su producto, consignándola de esta forma en el rotulado gráfico.

18. Toda la información generada en la ejecución de los estudios de estabilidad (cromatogramas, cálculos, etc.) debe encontrarse a disposición de la Autoridad Sanitaria para su verificación cuando ésta lo requiera.

## 5. GUÍA PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

### INTRODUCCIÓN

Los factores más importantes que pueden influir en el grado y velocidad de deterioro de los productos farmacéuticos son:

- a) Factores ambientales tales como temperatura, humedad, luz, oxígeno y otros como vibración o congelamiento.
- b) Factores relativos al producto, que pueden incluir:
  - Ø Propiedades físicas y químicas del principio activo y de los excipientes, como la presencia de ciertas impurezas, la forma cristalina o polimórfica particular, el tamaño de partículas y la posible presencia de agua u otros solventes.
  - Ø La forma farmacéutica y su composición.
  - Ø El proceso de manufactura, incluyendo las condiciones ambientales, los procedimientos tecnológicos y otros como personal, equipos, etc.
  - Ø La naturaleza del envase con el cual el producto farmacéutico tiene contacto directo.

En este sentido, todos estos factores deben considerarse cuando se determina la vida útil de un producto.

Antes de comenzar los estudios se debe recolectar y analizar información relativa a la estabilidad del principio activo.

## I. DISEÑO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Los estudios de estabilidad deben diseñarse a la luz de las características de estabilidad del principio activo, así como de las condiciones climáticas de la zona donde será comercializado.

El estudio debe diseñarse de manera tal que de él se obtenga la información necesaria para los objetivos que se persigue.

El diseño del estudio de estabilidad constituye un documento que respalda los resultados de los estudios de estabilidad presentados para fines de registro y puede ser exigido para la inspección y control por parte de la Autoridad Sanitaria.

El resumen del diseño que se presenta a la autoridad debe incluir:

### A.) Identificación del producto

- Nombre
- Forma farmacéutica
- Dosis

### B.) Antecedentes de los lotes:

- Lugar de fabricación
- Fecha de fabricación
- Número de serie
- Tamaño de la serie (unidades)
- Material de Envase

### C.) Condiciones del estudio:

- Temperatura y margen de tolerancia
- Humedad y margen de tolerancia (para envases no impermeables)
- Otras, como por ejemplo: luz, disposición del producto (derecho, invertido), etc.

### D.) Características a evaluar

- Organolépticas (cuando corresponda)
- Físicas
- Químicas
- Biológicas
- Microbiológicas

### E.) Tiempos de análisis (muestreo proyectado)

## DISEÑO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Ejemplo:

Potencia	N° Lote	Tipo/ tamaño Lote	Envase	Condiciones Del estudio	Tiempo proyectado
10 mg	N06890P4	Piloto/	Blister PVC/ Aluminio	40° C/ 75 % HR 25° C/ 60 % HR	6 meses 60 meses
	N06890P6	Industrial/	Blister PVC/ Aluminio	40° C/ 75 % HR 25° C/ 60 % HR	6 meses 60 meses
	N06891T1	Piloto/	Frasco PEAD	40° C/ 75 % HR 25° C/ 60 % HR	6 meses 60 meses
20 mg	L024889P1	Piloto/	Blister PVC/ Aluminio	40° C/ 75 % HR 25° C/ 60 % HR	6 meses 60 meses
	L024889P2	Piloto/	Blister PVC/ Aluminio	40° C/ 75 % HR 25° C/ 60 % HR	6 meses 60 meses
	L024889T2	Piloto/	Frasco PEAD	40° C/ 75 % HR 25° C/ 60 % HR	6 meses 60 meses

	Serie	0	3	6	12	24	36	48
Descripción	N06890P4	X	X	X	X	X	X	X
	N06890P6	X	X	X	X	X	X	X
	N06891T1	X	X	X	X	X	X	X
Identidad	N06890P4	X	X	X	X	X	X	X
	N06890P6	X	X	X	X	X	X	X
	N06891T1	X	X	X	X	X	X	X
Ensayo	N06890P4	X	X	X	X	X	X	X
	N06890P6	X	X	X	X	X	X	X
	N06891T1	X	X	X	X	X	X	X
Prod. Degradación	N06890P4	X		X	X	X	X	X
	N06890P6	X	X		X	X	X	X
	N06891T1	X		X	X	X	X	X
Dureza	N06890P4	X	X		X	X	X	X
	N06890P6	X	X		X	X	X	X
	N06891T1	X	X		X	X	X	X
Desintegración	N06890P4	X			X		X	
	N06890P6	X				X		X
	N06891T1	X			X	X	X	X
Disolución	N06890P4	X	X	X	X	X	X	X
	N06890P6	X	X	X	X	X	X	X
	N06891T1	X	X	X	X	X	X	X

## II. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA PRINCIPIO ACTIVO NUEVO

Se entenderá como principio activo nuevo aquél no incluido previamente en un registro sanitario o que presente alguna característica química, cristalográfica, biológica o microbiológica distinta a los ya registrados en el país. Para ello es necesario entregar una completa caracterización del principio activo que permita determinar si se trata o no de uno ya registrado.

### Test de stress:

Estos estudios permiten establecer las características de estabilidad inherentes de la molécula, así como las rutas de degradación.

Se sabe que algunas rutas de degradación pueden ser complejas y es probable que los productos de degradación observados bajo condiciones forzadas no se formen en estudios acelerados o de estantería, sin embargo, esta información es útil en el desarrollo y validación de métodos analíticos adecuados.

Estos estudios pueden ser realizados en una sola serie simple del principio activo y normalmente incluyen:

- Efecto de la temperatura en incrementos de 10° C (por ejemplo: 50° C, 60° C, etc.)
- Efecto de la humedad cuando es apropiado (por ejemplo: 75 % H.R. o más)
- Oxidación
- Fotólisis
- Susceptibilidad a la hidrólisis a través de un amplio rango de valores de pH en solución o suspensión.

## III. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA PRODUCTO FARMACÉUTICO TERMINADO

### Condiciones de los estudios

#### Series

El estudio se debe realizar en un mínimo de tres (3) series a escala piloto. Estas series deben ser de la misma fórmula propuesta para registro y deben ser fabricadas mediante un proceso que simule aquel que será aplicado a escala industrial.

#### Envases

El producto se debe almacenar en su(s) envase primario(s) de venta definitivo(s), para Chile.

#### Especificaciones

Los controles deberían cubrir aquellas características susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que influyen en la calidad, seguridad y/o eficacia del producto. En todo caso esta información debe cubrir tanto como sea necesario, características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas.

Los resultados de los controles deben encontrarse dentro de los límites de aceptación declarados en las especificaciones de producto terminado.

### Métodos de análisis

Se debe señalar si los métodos empleados en el estudio de estabilidad son los mismos declarados en la metodología analítica del registro sanitario. En caso de utilizar otros métodos de evaluación de las especificaciones a controlar, éstos se deben adjuntar. Para la evaluación de la estabilidad química, debe utilizarse metodología analítica indicadora de estabilidad.

Los métodos analíticos deben ser validados y se debe demostrar tanto la exactitud como la precisión (desviación estándar) correspondientes. Se debe validar las pruebas para las sustancias relacionadas o los productos de degradación, a fin de demostrar que son específicas en relación con el producto que se examina y que poseen suficiente sensibilidad.

### Frecuencia de evaluación

La evaluación de las características de estabilidad deben realizarse con la frecuencia que se indica:

- El primer año a los 0, 3, 6 y 12 meses.
- El segundo año cada 6 meses.
- A partir del tercer año cada 12 meses.

Para los principios activos estables, la frecuencia de evaluación debe ser, al menos:

- para los estudios acelerados: a los 0, 1, 2 y 3 meses.
- Para los estudios a tiempo real: a los 0, 6 y 12 meses, y a partir de entonces, una vez al año.

No obstante lo anterior la evaluación de esterilidad, inocuidad y control microbiológico podrá realizarse, a lo menos, al comienzo y al término del estudio.

### Condiciones de almacenamiento

El producto se debe evaluar bajo condiciones de almacenamiento que permitan determinar su estabilidad térmica y, cuando es aplicable, su sensibilidad a la humedad. Para propósitos de registro se debe entregar datos tanto de estudios acelerados como a tiempo real.

Para productos que no requieren condiciones especiales de almacenamiento, al momento de ser sometidos a registro se debe presentar resultados de al menos

A tiempo real	25° C ± 2° C / 60 % H.R. ± 5 % H.R.	6 meses
Acelerado	40° C ± 2° C / 75 % H.R. ± 5 % H.R.	6 meses

O de 3 meses, para los principios activos estables.

Cuando se observa algún cambio significativo en el estudio de estabilidad acelerado se recomienda realizar un estudio en condiciones intermedias por un lapso de seis (6) meses.

Estudio intermedio	30° C ± 2° C / 65 % H.R. ± 5% H.R.	6 meses
--------------------	------------------------------------	---------

Se entiende por cambio significativo en los parámetros de estabilidad, lo siguiente:

- Disminución del 5% en la valoración del o los principio(s) activo(s), comparado a tiempo cero.
- pH fuera de especificaciones
- Cualquier producto de degradación no cumple.
- No cumple criterio de aceptación en el test de disolución para doce(12) unidades. (USP)



5. Tabla de resultados a tiempo cero y a cada uno de los tiempos de evaluación, entregando resultados cuantitativos (promedio) cuando corresponda.
6. Evaluación y análisis de resultados.
7. Conclusiones y proposición del período de eficacia.

La tabla de resultados debe incluir los siguientes datos:

1. Nombre del producto
2. Forma farmacéutica y dosis
3. Nombre del laboratorio fabricante
4. Número de serie
5. Fecha de fabricación
6. Material de envase
8. Condiciones de almacenamiento
9. Nombre y firma del profesional responsable del estudio
10. Nombre del laboratorio responsable del estudio
11. Fecha de inicio
12. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos.

#### TABLA DE RESULTADOS

Nombre del producto:

Tipo de envase:

Forma farmacéutica y dosificación:

Condiciones de almacenamiento:  
(temperatura; humedad; posición)

Titular:

Número de serie:

Nombre del profesional responsable:

Fecha de fabricación:

Nombre del laboratorio que realizó el estudio:

Fecha	Tiempo (Meses, semanas)	Aspecto	Peso Promedio	Identidad	Valoración	Disolución	Productos Degradación Total	Productos Degradación Individual	Control Microbiológico

#### 7.- BIBLIOGRAFIA

1. Stability testing of new drugs substances and products (ICH) 2002
2. Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. (Informe N°34: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations)
3. Guideline for submitting documentation for the stability of human drugs and biologics.