



**Departamento Salud Ambiental
Unidad de Plaguicidas y Desinfectantes**

GUIA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS DESINFECTANTES DE USO SANITARIO Y DOMÉSTICO

Elaborado por: Gabriela Berrocal Silva
Karen Muñoz Calquín

Revisado por: Claudia Salazar Burrows
Pamela González Petersen

Aprobado por: Rubén Verdugo Castillo

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	3
II.	OBJETIVOS.....	4
-	Objetivos Generales	
-	Objetivos Específicos	
III.	DEFINICIONES.....	5
IV.	DISPOSICIONES GENERALES.....	7
V.	REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.....	8
	1. Diseño y Protocolo.....	9
	a) Tipo de estudios según principio activo y/o tipo de formulación	
	b) Condiciones de almacenamiento	
	c) Envases	
	d) Elección de las series	
	e) Especificaciones y parámetros a evaluar	
	f) Metodología Analítica	
	2. Desarrollo del Estudio de Estabilidad.....	10
	a) Antecedentes del laboratorio que realiza el Estudio	
	b) Identificación del producto	
	c) Antecedentes de las series/lote	
	d) Condiciones del estudio	
	e) Características a evaluar	
	f) Frecuencia de análisis	
	3. Interpretación de los resultados.....	11
	a) Análisis físicos	
	b) Análisis químicos	
	c) Análisis del envase	
VI.	BIBLIOGRAFÍA.....	13

I. INTRODUCCIÓN

El Estudio de Estabilidad tiene como propósito entregar antecedentes sobre la calidad de un producto desinfectante de uso sanitario y doméstico en un tiempo determinado, bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como temperatura, luz y humedad, lo cual permite establecer condiciones de almacenamiento y fijar el período de eficacia del producto, en el envase autorizado.

Es responsabilidad del fabricante, como parte del desarrollo de un producto desinfectante, diseñar y realizar estudios de estabilidad adecuados que permitan obtener información segura y así demostrar la calidad del producto, con una formulación y un envase determinado, durante el tiempo y bajo la influencia de las condiciones de almacenamiento a que es sometido. Esta información le permitirá proponer el período de validez (o período de eficacia o vigencia) durante el cual, el producto, puede utilizarse con seguridad. El fabricante es el responsable de que el producto mantenga su calidad durante la permanencia en el mercado, durante el período de vigencia y en las condiciones de envase y almacenamiento declarados, por lo que debe garantizar que los estudios de estabilidad realizados, sean precisos y confiables. Sin perjuicio de la responsabilidad que le cabe al solicitante del registro sanitario, respecto de conocer y contar con el estudio de estabilidad al momento de presentar la solicitud de registro.

Mediante el D.S. 157/05 se hizo obligatoria la presentación de estudios de estabilidad para solicitar el registro sanitario de los productos plaguicidas y desinfectantes de uso sanitario y doméstico. Por tal razón, con su entrada en vigencia, desde el año 2008, cada producto plaguicida o desinfectante registrado, tiene aprobado un período de eficacia de acuerdo a los antecedentes presentados.

No obstante lo anterior, la heterogeneidad de las condiciones en que estos estudios se han realizado hasta ahora, y la forma de presentar sus resultados, han generado la necesidad de elaborar lineamientos que proporcionen un escenario claro y homogéneo, que faciliten tanto su realización como su evaluación. Por ello, es que el Instituto de Salud Pública ha elaborado la presente guía, para la realización y presentación de estudios de estabilidad para productos desinfectantes de uso sanitario y doméstico, que considere recomendaciones internacionales aplicables a la realidad nacional; constituyéndose así en un paso más en el objetivo propuesto de entregar productos desinfectantes de uso sanitario y doméstico eficaces y seguros a la población chilena.

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Establecer una guía de referencia nacional para la realización y presentación de estudios de estabilidad, aplicable a productos desinfectantes de uso sanitario y doméstico, para la obtención del registro sanitario o sus modificaciones.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Entregar indicaciones generales que ayuden a establecer los protocolos para la realización de estudios de estabilidad de productos desinfectantes de uso sanitario y doméstico.
- Estandarizar los requisitos mínimos de los estudios de estabilidad que sean presentados para obtener el registro sanitario o sus modificaciones, de productos desinfectantes de uso sanitario y doméstico.
- Armonizar conceptos y criterios fundamentales relacionados con el tema de la estabilidad de estos productos.

III. DEFINICIONES

Desinfectantes de Uso Sanitario y Doméstico: Aquel producto que no es de uso humano y que por proceso físico o químico mata, inactiva o inhibe el crecimiento de microorganismos tales como: bacterias, virus, protozoos y otros.

Envase Primario: Corresponde al envase que está en contacto directo con el producto.

Especificaciones de Producto Terminado (EPT): es un resumen de los ensayos químicos y físicos realizados a un producto terminado, para evaluar la calidad de éste, donde debe señalar los parámetros evaluados, los rangos de aceptación de estos, las metodologías analíticas utilizadas y la descripción del o los envases del producto listo para su distribución.

Existen distintas EPT, dependiendo de la formulación del producto y la naturaleza del ingrediente activo, para mayor información consultar la Guía de EPT del Instituto de Salud Pública de Chile.

Estabilidad: Capacidad de un producto para mantener las características físico-químicas señaladas y aceptadas en las especificaciones de un producto terminado, hasta la fecha de expiración bajo condiciones de almacenamiento y material de envase –empaque autorizado.

Estudio de Estabilidad: Conjunto de pruebas y ensayos a que se somete un producto, en condiciones pre establecidas y que permitirá predecir o establecer su período de eficacia, según sea acelerado o a tiempo real.

Estudio de Estabilidad a Tiempo Real: Estudio de estabilidad diseñado y realizado en las condiciones de almacenamiento pre-establecidas, durante el tiempo total del período de eficacia propuesto, en su envase original.

Estudio de Estabilidad Acelerado: Estudio de estabilidad diseñado y realizado utilizando condiciones de almacenamiento severas de temperatura y humedad, con el objetivo de incrementar la velocidad de degradación química o los cambios físicos, en un menor período de tiempo que el propuesto y así predecir el período de validez bajo condiciones normales de almacenamiento. Los datos que de ellos se obtienen, junto con los derivados de los estudios de estabilidad a tiempo real pueden emplearse para evaluar los efectos químicos bajo condiciones no aceleradas así como, el impacto de incursiones cortas fuera de las condiciones declaradas, como pueden ocurrir durante el transporte.

Los resultados de los estudios acelerados no son siempre predictivos de los cambios físicos.

Ingrediente Activo, Sustancia Activa o Principio Activo: Componente presente en la formulación que confiere la acción biológica esperada a un desinfectante y otorga la eficacia al producto según su propósito.

ISP: Instituto de Salud Pública de Chile.

Lote: se refiere a la producción de una determinada cantidad de un producto en específico, es decir, unidades del producto elaborado con la misma fórmula cuali-cuantitativa y formulación contenido en el mismo sistema final de envase - empaque que será utilizado en su comercialización.

Período de Eficacia O Vigencia o Validez: Tiempo propuesto por la empresa y autorizado por el Instituto, el cual se avala con estudios de estabilidad, que demuestran que el producto mantiene las especificaciones de calidad, si se almacena bajo las condiciones recomendadas en el rotulado.

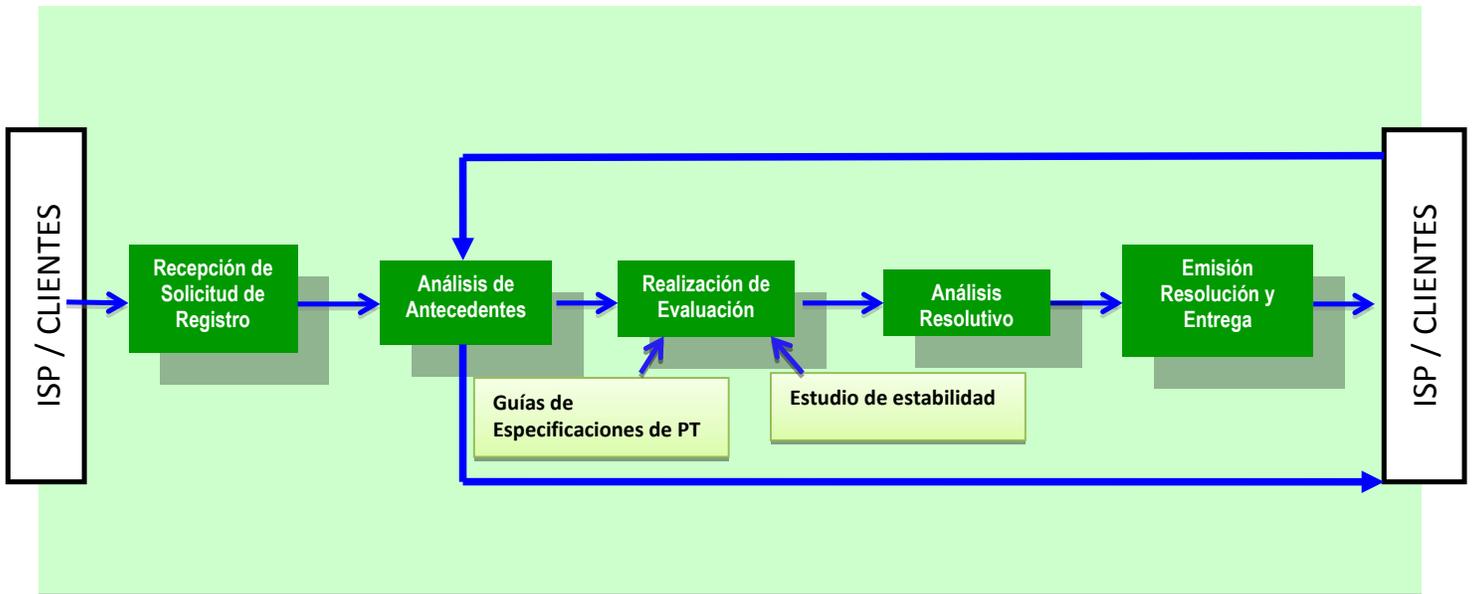
Producto Terminado: Producto que ha sido sometido a todas la etapas de producción,

presentado en su envase definitivo, rotulado y listo para ser distribuido y comercializado.

Vida Útil: Período de tiempo durante el cual un producto desinfectante mantiene sus especificaciones de calidad, en las condiciones de almacenamiento recomendadas.

IV. DISPOSICIONES GENERALES

1. Para los efectos de autorización y registro de todo producto desinfectante 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. Estos estudios de estabilidad pueden ser acelerados, de estantería o a tiempo real, según las especificaciones señaladas en esta guía, los cuales pueden ser realizados en Chile como en el extranjero, en establecimientos habilitados para ello.
3. En el caso de modificaciones al periodo de eficacia, de productos que ya se encuentran registrados, deberán presentar el Estudio de Estabilidad correspondiente, el cual también deberá cumplir las instrucciones contenidas en la presente guía, al momento de solicitar la modificación al registro sanitario.
4. Para solicitar un nuevo material de envase primario, se debe presentar un Estudio de Estabilidad que avale que el producto mantiene las especificaciones de calidad (EPT) físicas y químicas autorizadas al momento del registro o en una modificación posterior.
5. El Instituto se reserva el derecho de solicitar antecedentes complementarios a los señalados en las partes precedentes, cuando corresponda.



V. REALIZACION DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

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

- a) Factores ambientales: tales como temperatura, humedad, luz y oxígeno.
- b) Factores relativos al producto, que pueden incluir:
 - Propiedades físicas y químicas del principio activo.
 - Propiedades físicas y químicas y de los componentes complementarios.
 - Presencia de ciertas impurezas como por ejemplo sales o metales que puedan formar compuestos que afecten la calidad del producto.
- c) Factores relativos a la formulación y su composición:
 - Proceso de manufactura, incluyendo las condiciones ambientales, los procedimientos tecnológicos y otros, como personal capacitado y los equipos.
 - Cambios de materias primas, incluyendo la pureza de estas.
- d) Factores relativos al envase:
 - El material del envase con el cual el producto desinfectante tiene contacto directo.
 - El tipo de tapa del envase debe ser el adecuado para los distintos tipos de productos.

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

1. DISEÑO Y PROTOCOLO:

Antes de comenzar los estudios se debe recolectar y analizar información relativa a la estabilidad intrínseca del o los principios activos y de acuerdo a esto será el diseño y protocolo a elegir. Para obtener resultados acordes a lo esperado, es importante elegir las condiciones adecuadas, dependiendo de cada producto o formulación para los respectivos estudios.

a) Tipos de estudios según principio activo y/o tipo de formulación:

- Para el caso de productos desinfectantes, cuyos principios activos sean inestables como: Hipoclorito de sodio o Ácido Peracético, se deberán presentar estudios de estabilidad a tiempo real o de estantería, o en su defecto el estudio de estabilidad acelerado a 30°C por 6 semanas para avalar un período de eficacia de 6 meses, que es el tiempo promedio de estabilidad de estos activos.
En el caso de hipoclorito de sodio, de uso directo, si se desea avalar un período de eficacia mayor a éste, debe presentar el estudio de estabilidad correspondiente al período solicitado, y además los estudios de eficacia del producto tanto al inicio como al final de dicho período. Lo anterior es para comprobar, que aunque la concentración del principio activo está fuera de rango de las especificaciones de producto terminado, éste aún sigue siendo eficaz como desinfectante.
- Para productos desinfectantes que sean generados in situ, a partir de un precursor y activador, como por ejemplo el dióxido de cloro, se debe presentar el estudio de estabilidad a tiempo real o de estantería, tanto del precursor como del activador.
En el caso que éste requiera ser almacenado, por períodos cortos de tiempo, como máximo un mes, deberá presentar los estudios de estabilidad a tiempo real o de

estantería del producto terminado y en su envase de almacenamiento.

- En el caso de formulaciones en aerosol o formulaciones líquidas con solventes orgánicos como etanol, isopropanol, no es recomendable realizar estudios acelerados a altas temperaturas, por lo que en este caso se deben realizar estudios de estantería o en su defecto acelerado a temperaturas inferiores a 35° C.

b) Condiciones de almacenamiento:

A continuación se detallan las condiciones de almacenamiento para avalar distintos períodos de eficacia, según las siguientes metodologías señaladas en la tabla.

En el caso de que el solicitante cuente con un estudio de estabilidad con otras condiciones de almacenamiento, éste debe ser igualmente presentado y serán parte de la evaluación del producto.

Estudio	Condición de Almacenamiento	Periodo de vigencia que se desea avalar
Estabilidad tiempo real o de estantería	25°C ± 2°C / 60% ± 5% (temperatura ambiente)	6, 12, 18, 24 meses o más
Estabilidad Acelerada (Metodología CIPAC MT 46.3)	54°C ± 2°C por 14 días 50°C ± 2°C por 4 semanas 45°C ± 2°C por 6 semanas 40°C ± 2°C por 8 semanas 35°C ± 2°C por 12 semanas 30°C ± 2°C por 18 semanas 0°C ± 2°C por 7 días solo para formulaciones líquidas	24 meses
Estudio de Estabilidad acelerado parcializado (Metodología CIPAC MT 46.3)	45°C ± 2°C por 3 semanas 40°C ± 2°C por 4 semanas 35°C ± 2°C por 6 semanas 30°C ± 2°C por 9 semanas 0°C ± 2°C por 7 días solo para formulaciones líquidas	12 meses
Otros tipos de Estudios: Mixto: Estantería y acelerado Acelerado a tiempo prolongado.	12 meses en estantería (a 25°C ± 2°C / 60% ± 5%) y luego someter al producto a un estudio acelerado, según condiciones señaladas en Estabilidad Acelerada. A cualquier temperatura elegida, señaladas en Estabilidad Acelerada, al doble de tiempo de almacenamiento.	36 meses

c) Envases: El material del envase utilizado en el estudio de estabilidad acelerado o a tiempo real, debe ser el mismo en el que se comercializará el producto y que será autorizado al momento del registro. Es recomendable realizar el Estudio de Estabilidad a tiempo real o de estantería en cada uno de los diferentes tipos de envases disponibles para un mismo producto. Cuando el envase tenga un tamaño tal que imposibilite realizar el estudio acelerado (ejemplo: sacos de 5 kilos, bidón de contenido superior a 5 litros), sólo se permite el estudio de estabilidad a tiempo real, salvo que se utilice un envase del mismo material y calidad al comercial, pero de menor escala, el cual tiene por único fin la realización del estudio de estabilidad acelerado.

d) Elección del lote: El estudio de estabilidad debe ser realizado utilizando uno o más lotes del producto que se desea registrar o modifica. El lote a utilizar puede corresponder a escala piloto o de producción industrial, con declaración de esta condición. Las unidades de producto que deben fabricar debe ser acorde a la cantidad de estudios y/o ensayos que la empresa debe realizar para el proceso de registro o modificación de éste.

e) Especificaciones y parámetros a evaluar: Los parámetros a evaluar deben corresponder a aquellos declarados en las especificaciones de calidad de producto terminado.

Se debe considerar:

Parámetros químicos como: cuantificación del o los principios activos, es decir, resultado numérico del análisis.

Parámetros físicos tales como aspecto: color, olor, forma cuando corresponda; densidad, pH, viscosidad, tamaño de partícula, test de fuga en el caso de aerosoles, entre otros, dependiendo del tipo de formulación. (Ver Guía de Especificaciones para Productos Desinfectantes del Instituto).

f) Metodología analítica: Es recomendable utilizar los mismos procedimientos analíticos utilizados para el análisis del producto terminado (EPT) o de lo contrario se deben utilizar métodos validados por el laboratorio ejecutor o metodologías aceptadas internacionalmente.

2. DESARROLLO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

El estudio debe diseñarse de manera tal que de él se obtenga la información necesaria para los objetivos que se persiguen, en este caso conocer el período de vigencia del producto. El estudio de estabilidad debe incluir los siguientes antecedentes:

a) Antecedentes del Laboratorio que realiza el estudio

- Nombre del Laboratorio.
- Fecha recepción de la muestra.
- Fecha de inicio del estudio de estabilidad.
- Fecha de término del estudio de estabilidad.
- Nombre y firma del responsable a cargo.

b) Identificación del Producto

- Nombre Propuesto en la solicitud de registro.
- Identificación de la fórmula presentada o al menos el principio activo y su concentración.
- Tipo de formulación.

c) Antecedentes de las series/lotés:

- Lugar de fabricación.
- Fecha de fabricación.
- Número de serie/lote.
- Material de envase.

d) Condiciones del estudio:

- Tipo de estudio (a tiempo real o acelerado).
- Tiempo y margen de tolerancia.
- Temperatura y margen de tolerancia.
- Humedad y margen de tolerancia.*
- Luz.*
- Método analítico utilizado.
- Resultados en tabla, indicando la valoración del o los activos de forma numérica.
- Conclusión y período de eficacia propuesto el que debe ser acorde a los resultados.

*Dependiendo de las condiciones de almacenamiento utilizadas en cada tipo de estudio.

e) Características a evaluar

- Físicas: Aspecto tales como color, olor, forma cuando corresponda; densidad, pH, viscosidad, tamaño de partícula, test de fuga en el caso de aerosoles, entre otros.
- Químicas: Valoración o cuantificación del o los principios activos.
- Envase: Se debe realizar un análisis visual del envase, de acuerdo a las características de éste, como son color, forma, dureza, etc.

f) Frecuencia de Análisis:

La frecuencia de muestreo y análisis debe permitir establecer el comportamiento de la estabilidad durante el período de eficacia propuesto.

- Para un Estudio de Estabilidad a Tiempo Real, es suficiente una frecuencia de muestreo y análisis a los cero (0), tres (3), seis (6) y doce (12) meses durante el primer año, cada seis (6) meses durante el segundo año y una (1) vez al año, a partir del tercer año.
- Para un Estudio de Estabilidad Acelerado, es aceptable un mínimo de tres puntos, incluidos los efectuados a tiempo inicial, final y por lo menos una evaluación intermedia, a excepción de la condición de almacenamiento acelerado a 54°C por 14 días, en que se aceptará las determinaciones inicial y final del estudio.

3. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS:

Los resultados obtenidos de los análisis realizados a los productos deben ser:

- a) Análisis físicos:** Estos deben cumplir los parámetros señalados en las EPT, según lo declarado por el solicitante; por ejemplo: el aspecto de un producto debe mantener sus características originales como color, olor o forma hasta el final del período de prueba, de lo contrario, si el producto pierde sus propiedades originales, este no cumplirá con éste parámetro, afectando la calidad del

producto.

La pérdida de propiedades físicas como cambios en el color, olor, forma o turbidez de un producto pueden ser indicadores de descomposición del producto.

b) Análisis químicos: Estos deben cumplir los parámetros señalados en EPT, según lo declarado por el solicitante. Las valoraciones del activo o activos, deben encontrarse dentro de un rango de $\pm 10\%$ del valor teórico declarado, a excepción de que se haya declarado en EPT, otro rango de aceptación, el cual no debe superar a un 20% del valor teórico. Si los resultados de dichas valoraciones se escapan de los rangos establecidos, igualmente deben ser informados, para poder establecer el momento en que el producto comienza a ser inestable y/o a perder sus propiedades químicas.

c) Análisis del envase: Estos deben cumplir los parámetros señalados en EPT, según lo declarado por el solicitante; ya que la pérdida de propiedades como por ejemplo, dureza del material o fatiga de éste o de las tapas, influirá en la calidad del producto e incluso puede causar la descomposición de éste, o el derrame del producto, para el caso de los líquidos.

De los tres puntos anteriores, se puede concluir sobre la estabilidad del producto y por tanto del período de eficacia de éste.

Si alguno de éstos puntos no cumple, quiere decir que tal vez no se eligieron las condiciones adecuadas para el estudio, o que el material del envase o las tapas de éste no son adecuadas para el tipo de producto, o simplemente que el producto es inestable y no puede ser sometido a altas temperaturas, en el caso de estudios acelerados. Por ello es importante como se señaló en punto 1 (Diseño y protocolo) de la presente guía, elegir las condiciones adecuadas para el estudio, dependiendo de la naturaleza de cada producto.

VI. BIBLIOGRAFÍA:

- Ministerio de Salud, 2005. Decreto Supremo N° 157/2005 "Reglamento de Plaguicidas de Uso Sanitario y Doméstico" 25 pp. <http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=262263>, fecha de acceso 28 de junio del 2013.
- Ministerio de Agricultura, Servicio Agrícola y Ganadero (SAG); "Guía para la Realización y Presentación de Estudios de Estabilidad de Productos Farmacológicos de Uso Veterinario", www.sag.cl/sites/default/files/guia_estabilidad.pdf; fecha de acceso 28/06/2013
- Ministerio de Salud, Instituto de Salud Pública de Chile, "Guía para la Realización y Presentación de Estudios de Estabilidad de Productos Farmacéuticos en Chile", http://www.ispch.cl/sites/default/files/decreto_exento_29.pdf; fecha de acceso 02/07/2013.
- Metodología Cipac MT46.3 Procedimiento para Almacenamiento Acelerado.
- Ministerio de Salud de Cuba, "Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Conocidos"; http://www.cecmec.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/LicProd/1992-2000/Reg/Reg_23-00.pdf; fecha de acceso 02/07/2013