



GUIA

REALIZACION Y PRESENTACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLOGICOS DE USO VETERINARIO



GUIA PARA LA REALIZACION Y PRESENTACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLOGICOS DE USO VETERINARIO

MINISTERIO DE AGRICULTURA
SERVICIO AGRÍCOLA Y GANADERO



GUIA

REALIZACION Y PRESENTACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLOGICOS DE USO VETERINARIO

INDICE

| | | |
|------|---|----|
| I. | INTRODUCCION..... | 3 |
| II. | OBJETIVOS | 3 |
| III. | DEFINICIONES..... | 4 |
| IV. | DISPOSICIONES GENERALES..... | 5 |
| V. | REALIZACION DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD..... | 6 |
| | 1. Diseño y Protocolo..... | 6 |
| | 2. Ejecución de Pruebas y Ensayos..... | 9 |
| | 3. Registro y Análisis de Datos | 10 |
| VI. | REFERENCIAS | 12 |

**REALIZACION Y PRESENTACION DE ESTUDIOS DE
ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLOGICOS
DE USO VETERINARIO**

I. INTRODUCCIÓN

El Estudio de Estabilidad tiene como propósito entregar antecedentes sobre la calidad de un medicamento veterinario 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 de un producto, en el material de envase –empaque autorizado.

El “Instructivo Registro de Productos Farmacológicos”, I-PP-RM-002, que establece los requisitos técnicos para la obtención del registro sanitario de productos farmacológicos de uso exclusivamente veterinario en Chile, hace obligatoria la presentación de estudios de estabilidad en su parte 2.G. “Estabilidad del Producto Terminado” y recomienda utilizar como referencia las Guías armonizadas VICH GL3, VICH GL17, OMS u otras cuando corresponda.

El Servicio ha decidido elaborar esta guía, con el fin de entregar bases técnicas a la industria farmacéutica para la realización de este tipo de estudio.

Los medicamento de uso veterinario que se administra a los animales con el fin de producir una inmunidad activa o pasiva (Productos Inmunológicos) quedan excluidos del alcance de esta Guía.

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Establecer una guía de referencia nacional para la realización y presentación de estudios de estabilidad, aplicable a productos farmacológicos de uso exclusivamente veterinario.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Entregar indicaciones generales que ayuden a establecer los protocolos para la realización de estudios de estabilidad
- Diseñar un modelo técnico referencial para el registro y la presentación de datos y resultados.
- Armonizar conceptos y criterios fundamentales relacionados con el tema de la estabilidad de medicamentos.



REALIZACION Y PRESENTACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLOGICOS DE USO VETERINARIO

III. DEFINICIONES

Envase primario: corresponde al envase que esta en contacto directo con el producto.

Estabilidad: capacidad de un producto para mantener las características físico-químicas y/o microbiológicas señaladas y aceptadas en las especificaciones de un producto farmacológico veterinario, que aseguran la identidad, potencia, calidad, eficacia y pureza inalterables, desde su preparación, 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 preestablecidas 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 preestablecidas, durante el tiempo total del período de eficacia propuesto.

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 periodo de tiempo que el propuesto.

Periodo de eficacia: Tiempo propuesto por la empresa farmacéutica y autorizado por el Servicio, 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 farmacológico de uso veterinario: medicamento de uso veterinario correspondiente a toda sustancia natural o sintética o mezcla de ellas, que se administra a los animales con el fin de prevenir, tratar o curar las enfermedades de los animales o sus síntomas, restablecer, corregir o modificar las funciones fisiológicas del animal ejerciendo una acción farmacológica o metabólica.

Serie o partida: cantidad de un producto obtenido en un ciclo de producción, a través de etapas continuadas y que se caracterizan por su homogeneidad.

**REALIZACION Y PRESENTACION DE ESTUDIOS DE
ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLOGICOS
DE USO VETERINARIO**

IV. DISPOSICIONES GENERALES

1. Todo producto farmacológico que solicite registro en el país, debe contar con un Estudio de Estabilidad, el cual puede ser realizado según Guías Armonizadas VICH, Guías OMS o de acuerdo a las recomendaciones establecidas en la presente Guía.
2. Para los productos farmacológicos 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 en el solvente autorizado y en la condición de almacenamiento recomendada.
3. Al momento de presentar la solicitud de registro, el interesado debe acompañar los resultados del estudio de estabilidad realizado, ya sea a Tiempo Real o Acelerado.
4. Si no se dispone de los Estudios de Estabilidad completos, podrá presentar la solicitud de registro, para su ingreso a trámite, adjuntando los datos obtenidos de los Estudios de Estabilidad en ejecución, de hasta por lo menos el tercer (3) mes del diseño, cualquier sea el tipo de estudio.
5. Para el diseño de los estudios de estabilidad de aquellos productos que se deseen registrar en Chile, se debe considerar la Zona Climática II. No son válidos los estudios realizados en condiciones para Zona Climática I.
6. Pueden ser aceptados los estudios de estabilidad realizados en condiciones de almacenamiento para las Zonas Climáticas III y IV, siempre y cuando cumplan con el resto de disposiciones de la presente guía.
7. El Período de Eficacia, estimado a partir de un Estudio de Estabilidad Acelerado, tiene el carácter de provisorio y debe por tanto, ser respaldado posteriormente, mediante la presentación de los resultados del Estudio de Estabilidad a Tiempo Real, en un plazo máximo no mayor que el periodo de vigencia del registro. Es decir, antes o al momento de solicitar la renovación del registro.
8. El período de eficacia de un producto farmacológico, en ningún caso puede ser superior a cinco (5) años, para cualquier forma farmacéutica.
9. Para solicitar el aumento del Período de Eficacia inicialmente aprobado en el registro, se debe adjuntar los resultados de un Estudio de Estabilidad a Tiempo Real que avalen el nuevo período.
10. Cualquier rebaja en el período de eficacia de un producto debe ser sustentada y comunicada al Servicio.
11. Para solicitar una modificación en la fórmula cuali-cuantitativa aprobada en el registro, se requiere la presentación de un Estudio de Estabilidad que cumpla con todas las presentes disposiciones, salvo para aquellas modificaciones que sólo contemplen cambios en saborizantes, colorantes y excesos para la fabricación.
12. 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 físicas, químicas y microbiológicas autorizadas al momento del registro.
13. El Servicio se reserva el derecho de solicitar antecedentes complementarios a los señalados en las partes precedentes, cuando corresponda.

REALIZACION Y PRESENTACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLOGICOS DE USO VETERINARIO

V. REALIZACION DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

El estudio de estabilidad considera las siguientes etapas:

1. DISEÑO Y PROTOCOLO:

a) **Zonas Climáticas:** sólo se debe considerar las siguientes zonas climáticas.

| Definiciones | | Condición de almacenamiento promedio | |
|--------------|---|--------------------------------------|----------------------|
| Zona | Clima | Temperatura (°C) | Humedad Relativa (%) |
| II | Subtropical con posible humedad elevada | 25 | 60% |
| III | Caliente y seca | 30 | 35% |
| IV | Caliente y húmeda | 30 | 70% |

b) **Selección de Condiciones de Almacenamiento:** en general se debe establecer las siguientes condiciones de almacenamiento del producto:

| Rotulo | Temperatura de almacenamiento (°C) |
|------------------------------------|------------------------------------|
| Mantener a temperatura ambiente | Entre 15 y 30 °C |
| Mantener refrigerado (no congelar) | Entre 2 y 8 a.C. |
| Mantener congelado | Menor de 0 °C (indicar) |

Condiciones de Almacenamiento Temperatura Ambiente (Zona Climática II):

| Estudio | Condición de Almacenamiento | Tiempo de Diseño Mínimo |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Estabilidad Tiempo Real | 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR | 6 meses |
| Estabilidad Acelerada | 40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR | 6 meses |

Condiciones de Almacenamiento Productos Refrigerados (Zona Climática II):

| Estudio | Condición de Almacenamiento | Tiempo de Diseño Mínimo |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Estabilidad Tiempo Real | 5°C ± 3°C | 6 meses |
| Estabilidad Acelerada | 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR | 6 meses |

Condiciones de Almacenamiento Productos Congelados:

| Estudio | Condición de Almacenamiento | Tiempo de Diseño Mínimo |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Estabilidad Tiempo Real | -20°C ± 5°C | 6 meses |

**REALIZACION Y PRESENTACION DE ESTUDIOS DE
ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLOGICOS
DE USO VETERINARIO**

- c) Envases:** el envase utilizado en el estudio de estabilidad acelerado o a tiempo real, debe ser el mismo que será autorizado al momento del registro. Esto incluye el envase secundario. Es recomendable realizar el Estudio de Estabilidad sobre cada uno de los diferentes envases disponibles para un mismo producto o en su defecto debe realizarse utilizando el envase que presente mayor inestabilidad, ejemplo envase PET es más inestable que envase de vidrio. Cuando el envase tenga un tamaño tal que imposibilite realizar el estudio acelerado (ejemplo Polvo oral, saco 25 kilos; Solución Externa para Dipping, bidón x 25 litros, etc), 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 de las series:** el estudio de estabilidad debe ser realizado utilizando tres (3) series distintas del producto farmacológico que se desea registrar, es decir productos elaborados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y forma farmacéutica, contenidos en el mismo sistema final de envase - empaque que será utilizado en su comercialización. Las series a utilizar pueden corresponder a escala piloto o de producción Industrial, con declaración de esta condición. **No es aceptable utilizar series de laboratorio o de investigación y desarrollo.**
- e) Especificaciones y parámetros a evaluar:** los parámetros a evaluar deben corresponder a aquellos declarados en las especificaciones de calidad de producto terminado de la solicitud de registro. Se debe considerar parámetros químicos (Ej., cuantificación), microbiológicos (Ej.: esterilidad), físicos (Ej.: tamaño de partícula), productos de degradación, entre otros.
- f) Metodología analítica:** es recomendable utilizar procedimientos analíticos validados, y en su ausencia se debe entregar información respecto de la precisión y exactitud del método.
- g) Datos básicos del Protocolo:**
- **Del producto:** Nombre genérico, forma farmacéutica, fórmula.
 - **De la serie:** Fecha de elaboración, laboratorio fabricante, N°de series utilizadas, tamaño, material envase - empaque
 - **Del diseño:** Condiciones de Temperatura y Humedad Relativa
 - **Duración del estudio**
 - **Especificaciones:** Químicas, físicas, microbiológicas, etc



GUIA

REALIZACION Y PRESENTACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLOGICOS DE USO VETERINARIO

Ejemplo Diseño Estudio de Estabilidad

Departamento de la Calidad
Laboratorio XXX

Nombre genérico : xxx 10%
Forma Farmacéutica : Solución Estéril Inyectable
Presentación : Frasco de vidrio tipo II o PET multidosis 250 ml.
Planta de Fabricación : Laboratorio xxx, Ciudad, País

Formula: Principio Activo 10 g
Excipiente 20 g
Agua calidad USP c.s.p. 100 ml

Materiales: Estufa de Estabilidad
Bodega de Contramuestra Depto. Control de Calidad.
Materiales, Equipos y Reactivos Depto. Control de Calidad.
Especificaciones de Calidad.
Metodología analítica.
POE QA 125v05 Toma de Muestra
POE AQ 12v02 Estudio de Estabilidad
POE ID 5v01 Análisis y resultados de Estabilidad

Zona Climática II (Destino: Chile, Argentina, Francia, USA Envase Primario
PET o Vidrio tipo II
Almacenamiento Mantener a Temperatura Ambiente (15 - 30°C).

| N° Serie | Fecha de Fabricación | Tipo / Tamaño Serie | Envase Primario | Tipo de Estudio | | Tiempo de Estudio |
|----------|----------------------|---------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|-------------------|
| | | | | | | |
| AA50107 | 01/10/2007 | Piloto/ 30 l | PET | Acelerado | 40° ± 2°C / 75% ± 5% HR | 6 meses |
| | | | | Real | 25° ± 2°C / 60% ± 5% HR | 36 meses |
| AB00207 | 15/10/2007 | Industrial/ 300 l. | PET | Acelerado | 40° ± 2°C / 75% ± 5% HR | 6 meses |
| | | | | Real | 25° ± 2°C / 60% ± 5% HR | 36 meses |
| AB00307 | 20/11/2007 | Industrial/ 300 l | PET | Acelerado | 40° ± 2°C / 75% ± 5% HR | 6 meses |
| | | | | Real | 25° ± 2°C / 60% ± 5% HR | 36 meses |

REALIZACION Y PRESENTACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLOGICOS DE USO VETERINARIO

2. EJECUCION DE PRUEBAS Y ENSAYOS

a) Frecuencia de análisis: La frecuencia de muestreo y análisis debe permitir establecer el comportamiento de la estabilidad durante el periodo 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 y hasta el quinto año.**
- Para un Estudio de Estabilidad **Acelerado**, es aceptable un **mínimo de tres puntos incluidos los efectuados a tiempo inicial y final, es decir mes cero (0), mes tres (3) y mes seis (6).**

Ejemplo Ejecución de Pruebas y Ensayos

Programa de Muestras y Ensayo Estabilidad.

Departamento de la Calidad

Laboratorio XXX

Nombre genérico : xxx 10%

Forma Farmacéutica : Solución Estéril Inyectable

Presentación : Frasco de vidrio tipo II o PET multidosis 250 ml.

Planta de Fabricación : Laboratorio xxx, Ciudad, País

Formula: Principio Activo 10 g

Excipiente 20 g

Agua calidad USP c.s.p. 100 ml

| Característica | Serie | Estudio | Mes | | | | | | |
|----------------|---------|-----------|-----|----|----|----|----|----|----|
| | | | 0 | 3 | 6 | 12 | 18 | 24 | 36 |
| Química 1 | AA50107 | Acelerado | Si | Si | SI | | | | |
| | | Real | Si | SI | SI | Si | Si | Si | Si |
| | AB00207 | Acelerado | Si | Si | SI | | | | |
| | | Real | Si | SI | SI | Si | Si | Si | Si |
| | AB00307 | Acelerado | Si | Si | SI | | | | |
| | | Real | Si | SI | SI | Si | Si | Si | Si |
| Física 1 | AA50107 | Acelerado | Si | Si | SI | | | | |
| | | Real | Si | SI | SI | Si | Si | Si | Si |
| | AB00207 | Acelerado | Si | Si | SI | | | | |
| | | Real | Si | SI | SI | Si | Si | Si | Si |
| | AB00307 | Acelerado | Si | Si | SI | | | | |
| | | Real | Si | SI | SI | Si | Si | Si | Si |
| Esterilidad | AA50107 | Acelerado | Si | | SI | | | | |
| | | Real | Si | | | | | | Si |
| | AB00207 | Acelerado | Si | | SI | | | | |
| | | Real | Si | | | | | | Si |
| | AB00307 | Acelerado | Si | | SI | | | | |
| | | Real | Si | | | | | | Si |

REALIZACION Y PRESENTACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLOGICOS DE USO VETERINARIO

3. REGISTRO Y ANALISIS DE DATOS

a) Cambios significativos: las variaciones en los resultados a continuación enumeradas se consideran significativas y son causa de modificaciones al diseño del estudio de Estabilidad.

- Variación de 5% comparada con el valor a tiempo cero de alguna característica cuantitativamente evaluada, dependiendo de la amplitud del rango y parámetro especificado.
- Cualquier producto de degradación presente, fuera de las especificaciones.
- En cada caso será necesario evaluar el significado de los cambios observados y decidir sobre su efecto en la mantención de la Estabilidad del producto. Puede ser necesario establecer otro rango de almacenamiento diferente al recomendado. El nuevo diseño debe tener una duración no menor de seis (6) meses.

b) Cálculo del Período de Eficacia: en el caso del estudio de estabilidad acelerado, se debe adjuntar la correspondiente memoria de cálculo del período de eficacia, de acuerdo a la ecuación de Arrhenius.

c) Registro de Resultados: la información de cada serie debe ser presentada utilizando un formato similar al ejemplo descrito a continuación:

Ejemplo de Tabla de Resultados de Estabilidad.

Departamento de la Calidad
Laboratorio XXX

| | | | | |
|-----------------------|---------------------------------------|--------------------------------|----------|----------------|
| Nombre genérico | XXX, 10% | Tipo de Estudio de Estabilidad | 1 | A tiempo Real |
| Forma Farmacéutica | Solución Estéril Inyectable | | 2 | Acelerado |
| Presentación | Frasco ampolla multidosis 250 ml.± 2% | Envase Primario | 1 | Vidrio Tipo II |
| | | | 2 | PET X |
| Planta de Elaboración | Laboratorio XXX, Ciudad, País | Fecha Fabricación Serie | dd/mm/aa | |
| Serie | AA50107 | Fecha Inicio Estudio | dd/mm/aa | |

Nombre y Firma Profesional Responsable Laboratorio de Control de calidad



GUIA

REALIZACION Y PRESENTACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLOGICOS DE USO VETERINARIO

Formula: Principio Activo 10 g
 Excipiente 20 g
 Agua calidad USP c.s.p. 100 ml

Criterios de Calidad -- Especificaciones de Calidad Producto Terminado

| Ensayo | Físico | Esterilidad | Identidad | Valoración | Otros |
|-------------------------|--------------------------|-------------|-----------|------------|--------------|
| Método Analítico | 1AA | 2AC | 3AA | 3AB | 3AC |
| Esp. Liberación Fabric. | Transparente, Cristalino | Estéril | Positiva | 9 - 11% | 4 – 5 ml/min |

Resultados Serie AA50107

| | | | | | |
|-------------------|--------------------------|---------|--------|-------|------------|
| Tiempo Cero | Transparente, Cristalino | Estéril | Cumple | 9.95% | 4.2 ml/min |
| 25°C/60%HR | | | | | |
| 3 meses | Transparente, Cristalino | N/E | Cumple | 9.84% | 4.1 ml/min |
| 6 meses | N/E | N/E | Cumple | 9.86% | 4.1 ml/min |
| 12 meses | Transparente, Cristalino | Estéril | Cumple | 9.74% | 4.1 ml/min |
| 18 meses | N/E | N/E | Cumple | 9.54% | 4.1 ml/min |
| 24 meses | Transparente, Cristalino | N/E | Cumple | 9.84% | 4.1 ml/min |
| 36 meses | Transparente, Cristalino | Estéril | Cumple | 9.05% | 4.1 ml/min |

| | | | | | |
|-------------------|------------------------------|---------|--------|-------|------------|
| Tiempo Cero | Transparente, Cristalino | Estéril | Cumple | 9.95% | 4.2 ml/min |
| 40°C/75%HR | | | | | |
| 3 meses | Transparente, Cristalino | N/E | Cumple | 9.48% | 4.1 ml/min |
| 6 meses | Transparente, Cristalino N/E | Estéril | Cumple | 9.02% | 4.1 ml/min |

Adjuntar la memoria de cálculo del período de eficacia (estudio estabilidad acelerado)

**REALIZACION Y PRESENTACION DE ESTUDIOS DE
ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLOGICOS
DE USO VETERINARIO**

- d) Evaluación estadística de los datos de Estabilidad:** si los datos presentan variaciones que no permitan concluir o respaldar el período de eficacia propuesto, será necesario analizarlos estadísticamente.
- e) Período de Eficacia:** proponer el período de eficacia, de acuerdo al análisis de los resultados del estudio.

VI. REFERENCIAS

1. Scientific Guidelines for Veterinary Medicinal Products. Stability testing of existing active substances and related finished products. EMEA/CVMP/846/99.
2. Stability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products (Revision). VICH GL3 (Quality) – For implementation in January 2008. Stability Testing for Medicated Premixes. VICH GL8 (Stability premixes) November 1999 - Implemented in June 2001.
3. Guidance For industry: Stability Testing Of New Veterinary Drug Substances And Medicinal Products VICH GL3(R): Draft Revised Guidance. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine.