REGLAMENTO TÉCNICO CENTROAMERICANO 11.014.04:05 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO

Publicado en La Gaceta, Diario Oficial N°. 104 del 30 de mayo del 2006

CERTIFICACIÓN

El Suscrito Secretario Ejecutivo de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad, **CERTIFICA:** Que en el Libro de Actas que lleva dicha Comisión, en las páginas 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 y 58 se encuentra el Acta No. 001-06 la que en sus partes conducentes, íntegra y literalmente dice: En la ciudad de Managua, a las nueve y treinta minutos de la mañana del día martes veinticuatro de enero del dos mil seis, reunidos en el Auditorio del Ministerio de Fomento Industria y Comercio, MIFIC, los miembros de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad, que acudieron mediante notificación enviada con fecha trece de enero del dos mil seis, la cual consta en archivo y que contiene además la Agenda de la presente reunión, hora, lugar y fecha conforme lo establece la Ley, están presente los siguientes miembros: Lic. María de los Ángeles Rodríguez, del Ministerio Agropecuario Forestal, Lic. Edgardo Pérez del Ministerio de Salud; Lic. Clemente Balmaceda del Ministerio de Transporte e Infraestructura; Ing. Reinerio Montiel en representación del Instituto Nicaragüense de Energía, Ing. Julio Solís del Instituto Nicaragüense de Acueductos y Alcantarillados; Ing. William Marcia Suárez del Instituto Nicaragüense de Telecomunicaciones y Correos; Lic. Sonia Díaz de la Cámara de Industria: Ing. Genaro Aguilar del Ministerio del Trabajo; Lic. Carlos González de la UNAN León, Lic. Manuel Callejas de UPANIC, y el Lic. Julio César Bendaña, Secretario Ejecutivo de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad. Como delegados ausentes en esta sesión de la Comisión: Dr. Guillermo Arana Noguera del Ministerio del Ambiente y Recursos Naturales; Lic. Carmen Hilleprant, representante de CACONIC. Como invitados especiales: Claudio Valentín del CADIN, Nidia Orozco, Marcia Vega, Carla Gutiérrez, Clara Ivania Soto del MINSA, Óscar Dávila del MTI. Ing. Jaime Bengoechea del CADIN, Blanca Callejas de APEN, Ing. Noemí Solano del MIFIC, Claudia Valeria Pineda del MIFIC, Amílcar Sánchez del MIFIC, y Lic. Loyda Jiménez del MIFIC. Habiendo sido constatado el quórum de Ley siendo este el día, hora y lugar señalados se procede a dar por iniciada la sesión del día de hoy, presidiendo esta sesión la Lic. María de los Ángeles Rodríguez del Ministerio Agropecuario y Forestal Vicepresidente de la Comisión, quien la declara abierta. A continuación se aprueban los puntos de agenda que son los siguientes:… Partes inconducentes: 05-06.2) Aprobar las siguientes Normas Nicaragüenses, a saber: 2.2) NTON 19002-05/RTCA 11.01.04:05. Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano.

No habiendo otros asuntos que tratar, se levanta la sesión a las doce del mediodía del

Fuente: http://www.leybook.com/doc/14965

día veinticuatro de enero del dos mil seis. Lic. María de los Angeles Rodríguez, Ministerio Agropecuario y Forestal y Vicepresidente de la Comisión y Lic. Julio César Bendaña, Secretario Ejecutivo de la Comisión de Normalización Técnica y Calidad.

Es conforme con su original, con el cual fue debidamente cotejada por el Suscrito Secretario Ejecutivo a solicitud del Ministerio de Salud (MINSA) para su debida publicación en "La Gaceta, Diario Oficial", extiendo esta CERTIFICACIÓN la que firmo y sello en la ciudad de Managua a los veinte días del mes de Febrero de dos mil seis. JULIO CESAR BENDAÑA J. Secretario Ejecutivo Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad.

REGLAMENTO NTON 19 002 - 05
TÉCNICO RTCA 11.01.04:05
CENTROAMERICANO

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO

CORRESPONDENCIA: Este Reglamento no tiene correspondencia con ninguna norma internacional

ICS 11.120.10 NTON19002-05/RTCA 11.01.04:05

Reglamento Técnico Centroamericano editado por:
- Comisión Guatemalteca de Normas, COGUANOR
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT
- Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
Secretaría de Industria y Comercio, SIC
Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC

INFORME

Los respectivos Comités Técnicos de Normalización a través de los Entes de Normalización de los Estados Parte del Protocolo de Guatemala, son los organismos encargados de realizar el estudio o la adopción de los reglamentos técnicos. Están integrados por representantes de la Empresa Privada, Gobierno, Organismos de Protección al Consumidor y Académico Universitario.

Este Reglamento Técnico Centroamericano NTON 19002-05/RTCA 11.01.04:05 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamento para Uso Humano, fue adoptado por los Subgrupos de Medidas de Normalización y Medicamentos y Productos Afines de la Región Centroamericana. La oficialización de este Reglamento Técnico, conlleva la aprobación por el Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO).

MIEMBROS PARTICIPANTES DEL COMITÉ

Fuente: http://www.leybook.com/doc/14965

Por El Salvador: CONACYT
Por Guatemala: COGUANOR
Por Nicaragua: MIFIC
Por Costa Rica: MEIC
Por Honduras: SIC

1. Objeto
El objeto del presente Reglamento es establecer las directrices para los estudios de estabilidad de los medicamentos, exigido como requisito en el proceso de registro sanitario o primera renovación, y en caso de cambios posteriores al registro, después de la fecha de publicación de este reglamento, para el establecimiento del período de validez, la fecha de vencimiento de cada lote y las condiciones de almacenamiento de cada producto.

2. Campo de Aplicación
Las disposiciones de este reglamento son de aplicación para todos aquellos medicamentos fabricados en el territorio de los Estados Parte del Protocolo de Guatemala, así como todos aquellos importados a la misma, para determinar la vida útil de estos y para fines de registro sanitario.

Se exceptúan de la aplicación de este Reglamento los homeopáticos y las fórmulas magistrales.

3. Definiciones y Terminología

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

3.2 Condiciones Definidas de Almacenamiento: condiciones específicas, diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, que rotulan en el envase de los productos inestables a determinadas temperaturas y humedades o al contacto con la luz. Por eje.”Protéjase contra la luz” (exposición directa a la luz solar).

3.3 Condiciones Normales o Naturales de Almacenamiento en Estantería: almacenamiento en lugar seco, bien ventilado a temperatura entre 15º y 30º Centígrados.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/14965

3.4 Condiciones de Almacenamiento Controlado: almacenamiento a temperatura y humedad relativa de 30ºC ± 2ºC y 65% ± 5% respectivamente.

3.5 Condiciones de Almacenamiento Extremas: son aquellas condiciones que no cumplan con las condiciones normales o naturales de almacenamiento.

3.6 Estabilidad: es la capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas.

3.7 Estudios de Estabilidad: pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semielaborados o terminados, según sea el caso. Las pruebas de estabilidad también se emplean para determinar la vida útil del medicamento en su envase original y en condiciones de almacenamiento especificadas.

3.8 Estudios Acelerados de Estabilidad: estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir la vida útil del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento. El diseño de estos estudios puede incluir temperaturas elevadas, altas humedades y exposición a la luz intensa. Los resultados de estudio acelerados de estabilidad deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones de almacenamiento normales o en condiciones definidas de almacenamiento.

3.9 Estudios de Estabilidad a Largo Plazo (Tiempo Real): son aquellos en que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de vencimiento bajo condiciones normales o definidas de almacenamiento.

3.10 Estudios de Estantería: estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados, bajo condiciones normales o naturales.

3.11 Envase/Empaque Primario: es todo material que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación.

3.12 Envase/Empaque Secundario: es todo material que tiene contacto con uno o más envases primarios, con el objeto de protegerlos y facilitar su comercialización hasta llegar al consumidor final.

3.13 Fecha de Expiración: fecha que señala el final del período de eficacia del o los principios activos del medicamento y a partir de la cual no deben administrarse,

basándose en estudios de estabilidad.

3.14 Lote: es una cantidad específica de cualquier material que haya sido manufacturado bajo las mismas condiciones de operación y durante un período determinado, que asegura características y calidad uniforme dentro de ciertos límites especificados y es producido en un ciclo de manufactura.

3.15 Lote Piloto: lote producido para fines experimentales, generalmente de menor tamaño que el lote de producción. Un lote piloto puede elaborarse para destinarlo a estudios de estabilidad, estudios clínicos, etc.

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

3.17 Medicamento o Producto Farmacéutico: es toda sustancia simple o compuesta, natural o sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, destinada al diagnóstico, prevención, tratamiento, alivio o cura de enfermedades o síntomas asociados a ellas en los seres humanos.

3.18 Número de Lote: es cualquier combinación de letras, números o símbolos que sirven para la identificación de un lote.

3.19 Período de Validez: intervalo de tiempo en que se espera que un medicamento, después de su producción, permanezca dentro de las especificaciones aprobadas. Este período es utilizado para establecer la fecha de expiración individual de cada lote.

3.20 Período de Validez Comprobado: es el lapso de tiempo determinado mediante estudios de estabilidad en condiciones normales o naturales de almacenamiento o definidas por el fabricante, realizados con el producto envasado en su material de empaque/envase primario para comercialización.

El período de validez está sujeto a cambios, que pueden ser solicitados por el fabricante a las autoridades sanitarias a medida que se generen nuevos datos comprobatorios de la estabilidad, hasta por un tiempo máximo de cinco (5) años.

3.21 Período de Validez Tentativo: es un período de validez establecido con carácter provisional no mayor a dos (2) años, estimado por proyección de datos provenientes de estudios acelerados de estabilidad, efectuados con el producto envasado en el material de empaque primario utilizado para su comercialización. Este período de validez está sujeto a comprobación mediante estudios de estabilidad en condiciones normales o naturales de almacenamiento. El período de validez tentativo es aplicable

para productos farmacéuticos de nuevo desarrollo, para aquellos todavía no comercializados y los ya comercializados en el país para los cuales no existía el respaldo de estudios de estabilidad en condiciones normales de almacenamiento.

3.22 Principio o Ingrediente Activo: toda sustancia natural, sintética o semi-sintética, que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifica por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

3.23 Protocolo de Estudio de Estabilidad: es un plan detallado que describe la forma como se generan y analizan los datos de estabilidad para la sustentación de un período de validez. Debe incluir entre otras cosas: especificaciones de principios activos, excipientes y materiales de empaque, tamaño, tipo y números de los lotes empleados para el estudio; Métodos de ensayo, métodos analíticos validados (cuando se requiera de acuerdo con la Norma de Validación de Métodos Analíticos vigente), especificaciones y criterios de aceptación para el producto terminado, plan de muestreo, condiciones y forma de almacenamiento. Además incluirá las pautas a seguir para el análisis estadístico y evaluación de los datos.

4. Condiciones para Realizar Estudios de Estabilidad
La estabilidad de un medicamento debe realizarse en condiciones aceleradas o normales.

4.1 Condiciones para Realizar Estudios Acelerados de Estabilidad. Se aplica para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro; se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o tres lotes de producción con la formulación y el material de empaque/envase primario sometido a registro.

CONDICIONES DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD QUE NO REQUIERAN REFRIGERACIÓN NI CONGELACIÓN
TIEMPO 6 MESES (180 DÍAS)

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
40ºC ± 2ºC con 75% ± 5% de humedad relativa para formas Farmacéuticas sólidas	Inicial 90 días 180 días
40ºC ± 2ºC para formas Farmacéuticas líquidas y semisólidas	Inicial 90 días 180 días
40ºC ± 2ºC para todas las demás Formas farmacéuticas	Inicial 180 días

Nota: Se acepta para objeto de este Reglamento Técnico, como mínimo tres (3) intervalos analíticos, el inicial, el final y uno intermedio de los cuales este último, puede

Fuente: http://www.leybook.com/doc/14965

presentarse a un tiempo menor o mayor de 90 días. Se aceptan, también, 4 ó más intervalos para apoyar el estudio.

CONDICIONES DE ESTUDIO PARA MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO ANÁLISIS

150ºC ± 2ºC con 60% ± 5% de humedad relativa Tiempo no menor de 6 meses

El empaque primario de un medicamento con un principio activo fotosensible debe proporcionar: protección a la luz y demostrar que el producto es estable. Para esto debe evaluar un lote conservado bajo condiciones de luz natural o luz artificial que simulen condiciones normales, durante un tiempo de 3 meses con análisis inicial y final. En el caso que el producto lleve un empaque que lo proteja de la luz, se requerirá únicamente la presentación de documentación técnica que avale dicha protección.

Si el medicamento en estudio no cumple con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura descritas en los numerales anteriores, deben realizar estudios de estabilidad a largo plazo bajo condiciones particulares y el tiempo en que se propone conservar y/o usar el producto, presentando resultados a tiempo inicial y tiempo 12 meses.

4.2 Condiciones para Realizar Estudios de Estabilidad a Largo Plazo. Se efectúan en tres lotes pilotos o en tres lotes de producción en condiciones naturales o normales controladas de almacenamiento por un período mínimo, igual al período de caducidad tentativo. Para confirmar el período de caducidad de un medicamento deberá analizarse de acuerdo al siguiente cuadro.

PERÍODO FRECUENCIA DE ANÁLISIS

Primer año Inicial, 3, 6, 9, 12 meses
Segundo año 18-24 meses
Tercer año Cada 12 meses hasta un máximo de cinco años.

Nota: Se aceptarán otras frecuencias de análisis siempre y cuando se demuestre el período de validez propuesto para el producto.

CONDICIONES DE ESTUDIO PARA MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO ANÁLISIS

5ºC ± 30ºC Tiempo no menor de 12 meses

CONDICIONES DE ESTUDIO PARA MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN

Fuente: http://www.leybook.com/doc/14965

CONGELACION

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO ANÁLISIS

- 20ºC ± 5ºC Tiempo no menor de 12 meses

Se pueden aplicar los estudios reducidos empleando métodos estadísticos como Matrixing y Bracketing.

4.3 Cambios Posteriores: toda solicitud de cambio posterior al registro requiere la presentación de estudios de estabilidad, cuando se haya modificado uno o más de los siguientes puntos:

4.3.1 El material de empaque/envase primario.

4.3.2 La fórmula en términos cualitativos y cuantitativos. No será necesario presentar estudios de estabilidad del producto con una nueva fórmula cuali-cuantitativa en el caso de modificaciones en las cantidades de excipiente(s) de un máximo de 10% con respecto al peso total de la fórmula (en el caso de líquidos puede ser tanto con respecto al peso como al volumen), siempre y cuando no se le agreguen nuevos excipientes al producto ni se suprima alguno que sea fundamentalmente necesario para su estabilidad (preservantes, antioxidantes, etc.). Además, de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura, será responsabilidad del titular del medicamento el llevar a cabo estudios que demuestren que la estabilidad del producto no se ha alterado al cambiar un proveedor de materia prima o alguna característica física de presentación de la materia prima.

4.3.3 El método de fabricación del producto.

4.3.4 El sitio de manufactura: En el caso de un cambio en el sitio de manufactura hacia una localización distante de la original, (por ejemplo: cambio de país, y en algunos casos, cambio de provincia), deben realizarse nuevos estudios de estabilidad en un mínimo de dos lotes. Esto con el fin de establecer si es válido aplicar al producto fabricado en el nuevo sitio, el mismo período de vencimiento asignado originalmente, siempre y cuando los resultados sean satisfactorios. Pueden admitirse datos de estudios acelerados de estabilidad de mínimo tres meses, realizados con muestras del nuevo sitio de fabricación y con un compromiso de realizar el estudio de estabilidad bajo condiciones naturales de almacenamiento, por parte del titular y de presentarlo ante la autoridad de salud competente. Dicho de otra manera, es necesario demostrar en un estudio acelerado que a los tres meses se obtienen, con el producto fabricado en el nuevo sitio, resultados comparables a los que se obtuvieron, en su momento, con el producto fabricado en el sitio original siguiendo el mismo protocolo, para que de ésta forma se pueda asignar la misma fecha de vencimiento que había sido aprobada inicialmente, la cual quedará sujeta a comprobación con estudios bajo condiciones naturales de almacenamiento. “Si el cambio de sitio de manufactura se da en la misma planta, o en la misma área climática dentro del mismo país, no será necesario

Fuente: http://www.leybook.com/doc/14965

presentar resultados de nuevos estudios de estabilidad, siempre y cuando se mantengan condiciones similares en cuanto a la fórmula, el método de manufactura y los equipos empleados.

4.3.5 Todos aquellos otros factores que puedan afectar la estabilidad del producto a criterio del titular.

5. Evaluaciones del Estudio de Estabilidad de un Medicamento

5.1 El estudio de estabilidad de un medicamento, debe incluir las pruebas requeridas para cada forma farmacéutica. Cuando el medicamento no requiere alguna de las pruebas indicadas deberá sustentarse técnicamente.

5.2 La determinación de las sustancias relacionadas y/o productos de degradación, se realizará cuando la monografía lo establezca.

5.3 Parámetros a Evaluar

Tabletas, Tabletas Recubiertas y Grageas: concentración de principio activo, características organolépticas del contenido y de la cápsula, disolución y humedad cuando proceda.

Cápsulas: concentración de principio activo, características organolépticas del contenido y de la cápsula, disolución y humedad cuando proceda.

Emulsiones: concentración de principio activo, características organolépticas, viscosidad y límites microbianos. Cuando proceda: prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos y esterilidad. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con la tapa para determinar si existe alguna interacción entre ellos, que afecte la estabilidad del producto.

Soluciones y Suspensiones: concentración de principio activo, características organolépticas, pH, límites microbianos y cuando proceda: suspendibilidad (en suspensiones), pérdida de peso (envase de plástico), prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, esterilidad, materia particulada. Todos los estudios deben de llevarse a cabo en muestras en contacto con la tapa para determinar si existe alguna interacción, que afecte la estabilidad del producto.

Polvos para Suspensión para Uso Oral: concentración de principio activo, características organolépticas, humedad y cuando proceda prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, límite microbiano, éste se debe llevar a cabo en análisis inicial y final. Al reconstituirlo, se deben seguir las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a examinar durante el período de conservación recomendado son: concentración del principio activo, características organolépticas y pH.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/14965

Soluciones Inyectables, Polvos para Suspensión Inyectable y Polvos Liofilizados: concentración de principio activo, características organolépticas, humedad y cuando proceda prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, esterilidad, pirógenos, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Si el producto es para reconstituir, se debe preparar de acuerdo a las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a examinar durante el período de conservación recomendado son: concentración del fármaco, características organolépticas y pH.

Aerosoles y Nebulizadores: concentración de principio activo, dosis de aspersión concentración/acción de la válvula cuando aplique, características organolépticas, tamaño de la partícula en suspensiones. Se debe considerar las especificaciones para límite microbiano.

Cremas, Geles, Pastas y Ungüentos (pomadas): concentración de principio activo, características organolépticas, homogeneidad, viscosidad, pH, límites microbianos. Cuando proceda: prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, tamaño de partícula, pérdida de peso (envase plástico) y esterilidad.

Supositorio y Óvulos: Concentración de principio activo, temperatura de fusión, características organolépticas, disolución cuando aplique y tiempo de licuefacción.

5.4 Si existen otros parámetros físicos, químicos o biológicos del medicamento que no se mencionen en este reglamento que puedan afectar durante el estudio de estabilidad, se deben determinar de acuerdo a lo establecido en bibliografía internacional reconocida.

5.5 Para las formas farmacéuticas no incluidas en este reglamento, las pruebas físicas, químicas, microbiológicas y biológicas que se deben efectuar durante un estudio de estabilidad, deben ser las reportadas en la bibliografía internacional o del fabricante debidamente validado.

5.6 Para obtener un período de vencimiento tentativo, se requiere que los datos analíticos de los estudios acelerados de estabilidad demuestren que los resultados no se salgan de las especificaciones de estabilidad. Se considera que un medicamento sometido a este tipo de estudio ha sufrido cambios significativos cuando:

5.6.1 El Porcentaje de pérdida de potencia inicial está por debajo del límite inferior especificado en la monografía del producto.

5.6.2 Los productos de degradación o sustancias relacionadas exceden el criterio oficial de aceptación u otro establecido por el fabricante, si no existiera un criterio oficial.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/14965

5.6.3 El pH del producto excede las especificaciones aceptadas por el fabricante, en los casos en que sea aplicable.

5.6.4 La disolución excede el criterio de aceptación oficial hasta un máximo de 24 unidades ensayadas, en los casos en que sea aplicable.

5.6.5 El producto no reúne los criterios de aceptación para las características físicas, de apariencia o ambas de acuerdo con las especificaciones del fabricante y según la forma farmacéutica (p. Ej: color, olor, sabor, homogeneidad, dureza, friabilidad, viscosidad, facilidad de resuspensión, etc.), siempre y cuando estas características sean relevantes para la calidad, seguridad y eficacia del producto y estén vinculadas con un cambio de potencia del mismo. Se aceptarán desviaciones en los parámetros de apariencia debidamente sustentadas y documentadas por el titular del registro.

5.6.5 Se excede el límite microbiano según el caso.

5.7 Estos datos anteriormente expresados deben ser confirmados con Estudios de estabilidad a largo plazo o estantería.

5.8 El período de validez será asignado por el fabricante y autorizado por la autoridad competente.

5.9 El período de validez asignado por el fabricante, puede ser ampliado cuando se justifique con la presentación del estudio de estabilidad a largo plazo o estantería de tres lotes de producción, por medio de un dictamen. Sin embargo, no puede ser mayor a 5 años.

5.10 Para los productos biológicos, además de los parámetros descritos, según su forma farmacéutica, se requiere evaluar su potencia como actividad biológica, de acuerdo a lo que establecen las Farmacopeas y la bibliografía reconocida o la propia investigación del fabricante.

5.11 Para un medicamento con la misma fórmula cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones de principio activo, pueden presentarse los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con menor y mayor concentración del principio activo.

6. Información a Incluir en el Formato para Presentar Resultados de Estudios de Estabilidad

6.1 Los resultados de los estudios de estabilidad deben presentarse firmados por el profesional responsable del estudio o por el profesional técnico designado por el titular. Se pueden admitir también estudios de estabilidad de un laboratorio de referencia firmados por el director técnico de dicho laboratorio.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/14965

6.2 Un estudio de estabilidad debe contar con la siguiente información:

6.2.1 Información General

Nombre comercial y genérico del producto
Forma farmacéutica y concentración del principio activo
Nombre del fabricante y país
Fecha de realización del estudio (inicio y final del estudio)

6.2.2 Información Relativa de Lotes Evaluados

Formula cuali-cuantitativa del producto
Número de lote (mínimo 3 lotes)
Fecha de fabricación
Tamaño del lote

6.2.3 Descripción del Material de Envase y Empaque

Empaque primario
Sistema de cierre

6.2.4 Especificaciones del Producto

a) Los valores de temperatura y humedad relativa correspondiente a cada grupo de datos cuando aplique.

b) Los datos de potencia obtenidos correspondientes a cada lote, expresados en términos de valor absoluto y promedio ± desviación estándar o en porcentajes.

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

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

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

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

Fuente: http://www.leybook.com/doc/14965

g) Se debe incluir las conclusiones del estudio indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento definidas para el producto, se presentarán las discusiones, en caso que se requieran. Podrán aceptarse condiciones de almacenamiento, en el etiquetado, indicando una temperatura entre 25ºC y 30ºC (Zona IV) o de la temperatura aprobada para el estudio.

h) El nombre y la firma del profesional responsable del estudio de estabilidad o por el profesional técnico designado por el titular, así como el nombre del laboratorio y país donde se llevó a cabo dicho estudio. Debe indicarse los criterios de aceptación, de conformidad con los mismos y disposición final.

6.2.5 Metodología Analítica para cada Parámetro Evaluado
Cuando se cambie el método analítico durante el estudio de estabilidad, debe demostrarse que los dos métodos son equivalentes mediante un proceso de validación de acuerdo con el Reglamento Técnico Centroamericano de validación de métodos analíticos vigente.

6.2.6 Método Analítico Validado: cuando se requiera de acuerdo con el Reglamento Técnico Centroamericano de validación de métodos analíticos vigente.

6.2.7 Tablas de Resultados con sus Fechas de Análisis

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

6.2.9 Ensayo de Estabilidad

Condiciones de almacenamiento
Intervalos analíticos
Fecha de muestreo
Para medicamentos que deben ser reconstituidos y que son de dosis múltiples presentar datos de estabilidad de la formulación tanto antes como después de la reconstitución. No será necesario presentar estudios de estabilidad después de reconstituido, para los medicamentos de dosis única.

Evaluación y análisis de los datos
Conclusiones. Propuesta de fecha de vencimiento y condiciones de almacenamiento.

7. Disposiciones Transitorias
Los medicamentos que deben renovar su registro sanitario posteriormente a la entrada en vigencia de este reglamento, podrán presentar estudios de estabilidad en condiciones normales de almacenamiento con resultados a los tiempos cero y de

Fuente: http://www.leybook.com/doc/14965

validez propuesto por el fabricante. En su defecto, se aceptará por única vez, estudios acelerados de estabilidad para respaldar el período de validez hasta un máximo de 24 meses.

8. Vigilancia y Verificación

Corresponde la vigilancia y verificación de este Reglamento Técnico a las Autoridades Regulatorias de Registro Sanitario de Medicamentos y otras autoridades competentes de cada Estado Miembro.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/14965