



NORMA TÉCNICA N°129:

GUÍA DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Versión 1.1

1 GENERALIDADES

1.1 Introducción y ámbito de aplicación

La presente norma tiene como objetivo, el entregar el conjunto mínimo de datos de estabilidad necesarios para la obtención de la autorización para la utilización de un principio activo (PA) y el registro sanitario de un producto farmacéutico terminado (PFT).

Esta norma también entrega las directrices para la renovación, autorización y modificaciones relacionadas a la estabilidad del PFT, así como lo necesario para establecer las condiciones de almacenamiento de los productos con el fin de que mantengan su calidad y eficacia durante todo su periodo de vida útil.

Es importante recalcar, que el diseño de los estudios de estabilidad para el PFT se debe basar en el conocimiento adquirido de las propiedades del PA, información proveniente de los estudios de estabilidad del mismo y de la experiencia durante el desarrollo de los estudios de preformulación e investigación del PFT.

1.2 Objetivos

El análisis de los resultados de los estudios de estabilidad realizados sobre el PFT, permite:

- Establecer de la vida útil de este.
- Establecer las condiciones de almacenamiento del PFT y donde sea necesario (por ejemplo, productos para reconstituir antes del uso), las condiciones para antes y después de la apertura del envase.
- Estandarizar los requisitos mínimos de los estudios de estabilidad presentados a solicitudes de registro y modificaciones posteriores a la aprobación del registro sanitario.

1.3 Definiciones

Periodo de eficacia provisorio: Es aquella fecha de vencimiento provisoria que se basa en los datos acelerados aceptados y los datos a largo plazo disponibles para el PFT que será comercializado en el sistema de envase-cierre propuesto.

Especificación de liberación: Combinación de pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas y criterios de aceptación que determinan la idoneidad de un principio activo o PFT en el momento de su liberación.

Fecha de reanálisis: Aquella después de la cual se debe reexaminar un principio activo para garantizar que el material aún cumpla con la especificación y, por lo tanto, siga siendo adecuado para su uso en la fabricación de un PFT.

Periodo de reanálisis: Es aquel durante el cual se espera que un principio activo permanezca dentro de su especificación y, por lo tanto, se puede utilizar en la fabricación de un PFT determinado, y siempre que el principio activo se haya almacenado en las condiciones definidas. Después de este período, un lote de principio activo destinado para el uso en la fabricación de un PFT debe ser reanalizado para verificar el cumplimiento de las especificaciones y luego usarse inmediatamente. Un lote de principio activo puede analizar varias veces

y una porción diferente del lote utilizado después de cada reanálisis, siempre y cuando siga cumpliendo con las especificaciones. Para la mayoría de las sustancias que se sabe que son lábiles, es más apropiado establecer una vida útil que un período de reanálisis. Lo mismo puede aplicar para ciertos antibióticos.

Envase semipermeable: Envases que permiten el paso de un solvente, generalmente agua, mientras previene la pérdida de solutos. El mecanismo para el transporte del solvente ocurre por adsorción en la superficie del envase, difusión a través del material del envase, y desorción de la otra superficie. El transporte es impulsado por un gradiente de presión parcial. Ejemplos de envases semipermeables incluyen bolsas de plástico y bolsas semirrígidas de polietileno de baja densidad (PEBD) para parenterales de gran volumen y ampollas, frascos y viales de PEBD.

Vida útil: Período de tiempo durante el cual se espera que un principio activo o PFT, si se almacena correctamente, cumpla con las especificaciones según lo determinado por los estudios de estabilidad en varios lotes. La vida útil se usa para establecer la fecha de vencimiento de cada lote.

Especificación de vida útil: Combinación de pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas y los criterios de aceptación que un PFT debe cumplir a lo largo de su vida útil. En ciertos casos excepcionales, un principio activo inestable podría tener una especificación de vida útil.

Cambio significativo: En general, un "cambio significativo" para un PFT se define como:

1. Un cambio de 5% o más en la valoración respecto del contenido inicial de él o los principios activos, o el incumplimiento de los criterios de aceptación de la potencia cuando se utilizan procedimientos biológicos o inmunológicos. (Nota: se pueden aplicar otros valores a ciertos productos, como multivitaminas y preparados de hierbas, si están justificados).
2. Cualquier producto de degradación que exceda su criterio de aceptación.
3. Incumplimiento de los criterios de aceptación como apariencia, atributos físicos y prueba de funcionalidad (por ejemplo, color, separación de fases, resuspendabilidad, aglutinamiento, dureza, dosis entregada por actuación). Sin embargo, pueden esperarse algunos cambios en los atributos físicos en condiciones aceleradas, como por ejemplo, el ablandamiento de supositorios, fusión de cremas o péresa parcial de adhesión para productos transdérmicos.
4. Incumplimiento del criterio de aceptación para pH o
5. Incumplimiento de los criterios de aceptación para la disolución para 12 unidades de dosificación.

Métodos indicadores de estabilidad: Procedimientos analíticos validados que pueden detectar los cambios en el tiempo de las propiedades químicas, físicas o microbiológicas de un principio activo o PFT, y que son específicos para que el contenido del principio activo, productos de degradación y otros componentes de interés se puedan medir con precisión sin interferencia.

Estudio de estabilidad: Estudios a largo plazo y acelerados (e intermedios) realizados en lotes primarios o posteriores de acuerdo con un protocolo de estabilidad prescrito para establecer o confirmar el período de reanálisis (o vida útil) de un principio activo o la vida útil de un PFT.

Prueba de estrés (del principio activo): Estudios realizados para elucidar la estabilidad intrínseca del principio activo. Dichas pruebas son parte de la estrategia de desarrollo y normalmente se llevan a cabo en condiciones más severas que las utilizadas para las pruebas aceleradas.

Prueba de estrés (del PFT): Estudios realizados para evaluar el efecto de las condiciones severas en el PFT. Dichos estudios incluyen pruebas de fotoestabilidad y pruebas específicas en ciertos productos (por ejemplo, inhaladores de dosis medidas, cremas, emulsiones, productos líquidos acuosos refrigerados).

Datos de estabilidad de soporte: Datos complementarios, tales como datos de estabilidad en lotes de escala pequeña, formulaciones relacionadas y productos presentados en envases que no necesariamente son los mismos que los propuestos para comercialización, así como los fundamentos científicos que respaldan los procedimientos analíticos, el período de reanálisis propuesto o vida útil y condiciones de almacenamiento.

Periodo de utilización: Lapso durante el cual se puede usar una preparación reconstituida de la forma de dosificación terminada en un recipiente multidosis sin abrir.

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 en su envase primario propuesto, usando condiciones de almacenamiento severas, de temperatura y humedad, como parte de un programa de almacenamiento formal, durante un determinado periodo de tiempo según el principio activo en evaluación y cuyos resultados permiten establecer su estabilidad por determinado periodo.

Estudio de los Extremos: Diseño de un esquema de estabilidad tal que solo son controladas las muestras en los extremos de ciertos factores de diseño, por ejemplo: potencia y tamaño del envase-cierre, en que se prueban todos los puntos de tiempo como en un diseño completo. El diseño asume que la estabilidad de cualquiera de los niveles intermedios está representada por la estabilidad de los extremos.

Cuando se prueba un rango de potencias el estudio de los extremos es aplicable si las potencias son idénticas o están muy estrechamente relacionadas en la composición (por ejemplo, para gama de comprimidos fabricadas con diferentes niveles de dureza de una misma base de granulación, o un rango de cápsulas fabricado con diferentes niveles llenado de la misma composición, utilizando cápsulas de diferentes tamaños). El estudio de los extremos se puede aplicar a diferentes tamaños de envase o diferentes niveles de llenado en el mismo sistema de envase-cierre.

Zona climática: Las zonas geográficas en las que se divide el planeta en función de la prevalencia anual de sus condiciones climáticas (ver Anexo 1).

Lotes de estabilidad post autorización: Lotes de producción de un PA o PFT para los cuales los estudios de estabilidad se inician o completan después de la aprobación de la solicitud para cumplimiento de las obligaciones regulatorias del titular de registro.

Sistema de envase-cierre: Componentes de embalaje que, en conjunto, contienen y protegen el producto (PA o PFT). Esto incluye el envase primario y los componentes de empaque secundario o embalaje si es que estos últimos están destinados a proporcionar protección adicional del PFT. Un sistema de empaque es equivalente a un sistema de envase-cierre.

Fecha de expiración, vencimiento o caducidad : La indicada por el mes y año calendario y en algunos casos, además por el día, conforme a lo aprobado en el respectivo registro sanitario; más allá de la cual no puede esperarse que el producto conserve su estabilidad.

Envases impermeables: Envases que proveen una barrera permanente al paso de gases o solventes, tales como; pomos de aluminio sellados para semisólidos, ampollas de vidrio para soluciones y blíster de aluminio/aluminio para formas farmacéuticas sólidas.

En uso: Ver Período de Utilización

Estudios de estabilidad de largo plazo: Ensayos sobre las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de un PA o PFT, durante y después de la vida útil y durante el periodo de almacenamiento de las muestras en las condiciones esperadas en el mercado previsto. Los resultados se utilizan para establecer los periodos de re-análisis o la vida útil, para confirmar el período de re-análisis proyectado y la vida útil, así como para recomendar (establecer) las condiciones de almacenamiento.

Estudios Matriciales: Diseño de un esquema de estabilidad de manera que se selecciona un subconjunto del total de muestras posibles con todas las posibles combinaciones de factores y se prueba en un punto específico de tiempo. En un punto de tiempo posterior se prueba otro subconjunto de muestras para todas las combinaciones posibles de factores. El diseño supone que la estabilidad de cada subconjunto de muestras probado representa la estabilidad de todas las muestras en un punto de tiempo dado (determinado). Las diferencias en las muestras para el mismo PFT deberían ser identificadas, por ejemplo, abarcando diferentes lotes, diferentes potencias (dosis), diferentes tamaños del mismo sistema de envase empaquen y posiblemente en algunos casos, diferentes sistemas de envase-cierre.

Estudios de estabilidad en curso: Aquellos que son llevados a cabo por el fabricante sobre lotes de producción de acuerdo a un esquema predeterminado con el fin de monitorear, confirmar y extender el período de re-análisis proyectado (o vida útil) de un PA, o confirmar o extender la vida útil del PFT.

Lote escala piloto: Lote de un PA o PFT elaborado mediante un procedimiento completamente representativo del que se utilice en la fabricación de un lote de producción completo. Por ejemplo, para formas orales sólidas, un lote escala piloto, generalmente es 10% como mínimo de un lote a escala de producción o 100000 comprimidos o cápsulas, cualquiera que sea más grande, a menos se justifique adecuadamente de otra manera.

Lote primario: Lote de un PA o PFT usado en un estudio de estabilidad, a partir del cual se presentan los datos de estabilidad en una solicitud de registro con el fin de establecer un período de re-análisis o vida útil, según sea el caso. Un lote primario de un PA debe ser al menos del tamaño de lote escala piloto. Para un PFT, 2 de los 3 lotes deben ser al menos del tamaño de lote piloto, y el tercer lote puede ser más pequeño si es representativo respecto de los pasos críticos de fabricación. Sin embargo, un lote primario puede ser un lote de producción.

Lote de producción: Lote de un PA o PFT fabricado a escala de producción mediante el uso de equipos de producción en la instalación de producción como tal y como se especifica en la solicitud de registro.

2. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

2.1 Principio activo (PA)

2.1.1 General

La información de estabilidad del PA es una parte integral para la evaluación de estabilidad. Los atributos potenciales a ser probados en un PA durante la prueba de estabilidad se enumeran en los ejemplos de parámetros de prueba (Anexo 2).

El período de reevaluación o vida útil asignado al PA por el fabricante del PA debe derivarse de los datos de la prueba de estabilidad.

2.1.2 Prueba de estrés

Las pruebas de estrés del PA pueden auxiliar en la identificación de los probables productos de degradación, lo que, a su vez, puede ayudar a establecer las vías de degradación y la estabilidad intrínseca de la molécula, además de validar la potencia indicadora de estabilidad de los procedimientos analíticos utilizados. La naturaleza de las pruebas de estrés dependerá del PA individual y el tipo de PFT involucrado.

Para un PA, se pueden usar los siguientes enfoques:

- Proporcionar los datos relevantes publicados en la literatura científica para apoyar los productos de degradación identificados y sus vías cuando esté disponible, es aceptable;
- Realizar pruebas de estrés cuando no hay datos disponibles.

La prueba de estrés se puede llevar a cabo en un solo lote del PA. Debe incluir el efecto de la temperatura [en incrementos de 10 °C (por ejemplo, 50 °C, 60 °C, etc.) por encima de la temperatura utilizada para la prueba acelerada], humedad (por ejemplo, 75% humedad relativa (HR) o mayor) y, cuando sea apropiado, oxidación y fotólisis en el PA. Las pruebas también deben evaluar la susceptibilidad del PA para la hidrólisis en un rango justificado de valores de pH cuando está en solución o suspensión.

La evaluación de la necesidad de pruebas de fotoestabilidad debe ser una parte integral de una estrategia de prueba de estrés. Se pueden encontrar más detalles en las guías ICH.

Los resultados de estos estudios formarán parte integral de la información proporcionada al Instituto de Salud Pública de Chile.

2.1.3 Selección de lotes

Los resultados de estabilidad deben ser presentados para al menos 3 lotes primarios del PA. Estos deben ser fabricados como mínimo de escala piloto por la misma ruta de síntesis que los lotes de producción y usando un método de fabricación y procedimiento que simule el proceso final que se utilizará para los lotes de producción. La calidad total de los lotes de PA consignada en los estudios de estabilidad debe ser representativa de la calidad del material que se hará en una escala de producción.

Para aquellas sustancias activas existentes que tengan datos que respalden que su estabilidad, deberán proporcionar estos al menos respecto de 2 lotes primarios. Lo anterior no aplica para principios activos nuevos, en los cuales siempre se debe evaluar la estabilidad en al menos 3 lotes.

2.1.4 Sistema de envase-cierre

Los estudios de estabilidad deben realizarse en el PA contenido en el sistema envase-cierre propuesto para almacenamiento y distribución, o bien uno que sumule dicho embalaje.

2.1.5 Especificación

Los estudios de estabilidad deben incluir ensayos de aquellos atributos del PA que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento, siendo probable que influyan la calidad, seguridad y/o eficacia. Las pruebas deben cubrir, según corresponda, los atributos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos. El Anexo 2 contiene ejemplos de los atributos potenciales a ser ensayados en los estudios de estabilidad.

Se deben aplicar procedimientos analíticos validados, indicativos de estabilidad. Dependerá de los resultados de los estudios de validación, si se requiere y en qué medida, deberá realizar la replicación de las pruebas.

2.1.6 Frecuencia de las pruebas

Para estudios a largo plazo, la frecuencia de los ensayos debe ser suficiente para establecer el perfil de estabilidad del PA.

Para los PA con un período de reevaluación propuesto o una vida útil de al menos 12 meses, la frecuencia de las pruebas en condiciones de almacenamiento a largo plazo normalmente se debe realizar cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año, y anualmente a partir de entonces durante todo el período de reanálisis propuesto durante la vida útil.

Para los estudios en condiciones aceleradas debe presentarse un estudio de 6 meses con un mínimo de 3 puntos temporales que incluya el tiempo inicial y final (ejemplo 0, 3 y 6 meses). Cuando existe una sospecha, basada en la experiencia adquirida durante el desarrollo, acerca de que los resultados de las pruebas aceleradas se aproximan al criterio de cambio significativo, se recomienda incrementar el número de muestras, ya sea añadiendo muestras en el punto final o incluyendo un cuarto punto en el diseño del estudio.

Cuando se realizan pruebas en condiciones de almacenamiento intermedias como resultado de un cambio significativo en la condición del almacenamiento acelerado se debe evaluar un mínimo de 4 puntos temporales, incluyendo el punto inicial y final de un estudio de 12 meses, (por ejemplo, 0, 6, 9 y 12 meses).

2.1.7 Condiciones de almacenamiento

En general, un PA debe ser evaluado bajo condiciones de almacenamiento (con tolerancias apropiadas) que prueben su estabilidad térmica y, si corresponde, su sensibilidad a la humedad. Las condiciones de almacenamiento y la duración

de los estudios elegidos deberían ser suficientes para cubrir el almacenamiento y el transporte.

Las tolerancias para las condiciones de almacenamiento se definen como las variaciones aceptables en la temperatura y humedad relativa de las instalaciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad. El equipo utilizado debe ser capaz de controlar las condiciones de almacenamiento dentro de los rangos definidos en esta Norma Técnica. Las condiciones de almacenamiento deben ser monitoreadas y registradas documentadamente.

Los cambios ambientales a corto plazo debido a la apertura de las puertas de la instalación de almacenamiento son aceptados como inevitables. El efecto de las excursiones debido a fallas en el equipo debe evaluarse, abordarse e informarse si se considera que afecta los resultados de estabilidad. Las excursiones que superen las tolerancias definidas durante más de 24 horas se deben describir en el informe del estudio y se deben evaluar científica y técnicamente sus efectos.

Para nuevos PA, las pruebas a largo plazo normalmente deben realizarse durante un mínimo de 12 meses para el número de lotes especificados en la sección 2.1.3 en el momento de la presentación y deben continuarse durante un período suficiente de tiempo para cubrir el periodo de reanálisis o vida útil propuesta. Para PA existentes que en razón de la literatura científica disponible o experiencia de uso, se sabe que son estables, se pueden presentar datos que cubren un mínimo de 6 meses. No obstante, para principios activos nuevos se deben presentar datos que cubran como mínimo los 12 meses.

Los datos adicionales acumulados durante el período de evaluación de la solicitud de registro deben enviarse al Instituto de Salud Pública a petición de este.

Los datos de las condiciones de almacenamiento acelerado y, si corresponde, de las condiciones intermedias de almacenamiento se pueden usar para evaluar el efecto de las excursiones de corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento de la etiqueta (como las que pueden ocurrir durante el transporte).

Las condiciones de almacenamiento a largo plazo, aceleradas y, cuando corresponda, intermedias para el PA se detallan en las secciones 2.1.7.1 - 2.1.7.3. El caso general aplica si el principio activo no está específicamente tratado en una sección posterior de esta guía. Se pueden usar condiciones de almacenamiento alternativas si se justifica.

Si los estudios a largo plazo se realizan a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ y se produce un "cambio significativo" en cualquier momento durante los 6 meses de pruebas en condiciones de almacenamiento acelerado, estos requerirán pruebas adicionales en la condición de almacenamiento intermedio y los resultados obtenidos deben ser contrastados contra los criterios de cambio significativos. En este caso, las pruebas en condiciones de almacenamiento intermedio deben incluir todas las pruebas a largo plazo, a menos que se justifique lo contrario, y la presentación inicial debe incluir un mínimo de 6 meses de datos de un estudio proyectado a 12 meses en la condición de almacenamiento intermedio.

"Cambio significativo" para un principio activo se define como el incumplimiento de sus especificaciones.

2.1.7.1 Caso general

Estudio	Condición de almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto por los datos de la solicitud
A largo plazo ^a	25 ° C ± 2 ° C / 60% HR ± 5% HR o 30 ° C ± 2 ° C / 65% HR ± 5% HR o 30 ° C ± 2 ° C / 75% HR ± 5% HR	12 meses o 6 meses como se describe en el punto 2.1.7
Intermedio ^b	30 ° C ± 2 ° C / 65% HR ± 5% HR	6 meses
Acelerado	40 ° C ± 2 ° C / 75% HR ± 5% HR	6 meses

^a Si los estudios de estabilidad a largo plazo se realizan a 25 ° C ± 2 ° C / 60% HR ± 5% HR o 30 ° C ± 2 ° C / 65% HR ± 5% HR o 30 ° C ± 2 ° C / 75 % RH ± 5% HR está determinado por la condición climática bajo la cual se pretende almacenar el principio activo (ver Anexo 1). Las pruebas en condiciones más severas a largo plazo pueden ser una alternativa a las condiciones de prueba, es decir, 25 ° C / 60% de HR o 30 ° C / 65% de HR.

^b Si 30 ° C ± 2 ° C / 65% RH ± 5% RH o 30 ° C ± 2 ° C / 75% RH ± 5% RH es la condición a largo plazo, no hay una condición intermedia.

2.1.7.2 Principios activos destinados al almacenamiento en condiciones refrigeradas

Estudio	Condición de almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto por los datos en la solicitud
A largo plazo	5 ° C ± 3 ° C	12 meses o 6 meses como se describe en el punto 2.1.7
Acelerado ^a	25 ° C ± 2 ° C / 60% HR ± 5% HR o 30 ° C ± 2 ° C / 65% HR ± 5% HR o 30 ° C ± 2 ° C / 75% HR ± 5% HR	6 meses

^a Si los estudios de estabilidad acelerada se realizan a 25 ± 2 ° C / 60% HR ± 5% HR o 30 ° C ± 2 ° C / 65% HR ± 5% HR o 30 ° C ± 2 ° C / 75% HR ± 5 % HR se basa en una evaluación basada en el riesgo. Las pruebas en condiciones más severas a largo plazo pueden ser una alternativa a las pruebas de almacenamiento a 25 ° C / 60% de HR o 30 ° C / 65% de HR.

Los datos sobre el almacenamiento refrigerado se deben evaluar de acuerdo con la sección de evaluación de esta Norma Técnica, a excepción de lo indicado explícitamente a continuación.

Si se producen cambios importantes entre las pruebas de 3 y 6 meses en las condiciones de almacenamiento acelerado, el período de reanálisis propuesto debe basarse en los datos disponibles en las condiciones de almacenamiento a largo plazo.

Si se produce un cambio significativo dentro de los primeros 3 meses de prueba en condiciones de almacenamiento acelerado, se debe proporcionar una discusión para abordar el efecto de excursiones a corto plazo fuera de las condiciones del almacenamiento indicado en la etiqueta, por ejemplo, durante el transporte o manipulación. Esta discusión puede ser respaldada, si

corresponde, mediante pruebas adicionales en un solo lote del principio activo por un período inferior a 3 meses, pero con pruebas más frecuentes que las habituales de las señaladas en el punto 2.1.6. Se considera innecesario continuar probando un principio activo durante los 6 meses completos cuando se ha producido un cambio significativo dentro de los primeros 3 meses.

2.1.7.3 Principios activos farmacéuticos destinados al almacenamiento en un congelador

Estudio	Condición de almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto por datos de la solicitud
Largo plazo	-20 ° C ± 5 ° C	12 meses o 6 meses como se describe en el punto 2.1.7

En el caso poco frecuente en el cual un PA de origen no biológico esté destinado al almacenamiento en un congelador (-20°C), el período de reanálisis o la vida útil debería basarse en los datos obtenidos en la condición de almacenamiento a largo plazo. En ausencia de una condición de almacenamiento acelerado para los principios activos destinados a almacenarse en un congelador, se debe probar en un solo lote a una temperatura elevada (por ejemplo, 5 ° C ± 3 ° C, 25 ° C ± 2 ° C o 30 ° C ± 2 ° C) durante un período de tiempo apropiado para abordar el efecto de excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenamiento del etiquetado—propuesto, así como por ejemplo durante el transporte o manipulación.

2.1.7.4 Principios activos farmacéuticos destinados a almacenamiento por debajo de -20 ° C

Los principios activos destinados para el almacenamiento por debajo de -20 ° C deben tratarse caso a caso.

2.1.8 Obligaciones para evaluar y mantener actualizados los datos de estabilidad.

Cuando los datos de estabilidad a largo plazo disponibles en lotes primarios no cubren el período de reanálisis propuesto otorgado en el momento de la aprobación de la solicitud, el titular de registro sanitario deberá continuar los estudios de estabilidad después de la autorización provisional a fin de establecer el período de reanálisis o vida útil definitiva. Lo anterior formará parte de las obligaciones del titular de registro sanitario respecto de mantener actualizados los datos de registro sanitario y se indicará en la respectiva resolución de autorización inicial.

Cuando la presentación incluya datos de estabilidad a largo plazo sobre el número de lotes de producción especificados en la sección 2.1.3 que cubran el período de reanálisis propuesto, se considera innecesaria la obligación anteriormente señalada. De lo contrario, debería realizarse lo siguiente:

- Si la solicitud incluye datos de estudios de estabilidad sobre el número de lotes de producción especificados en la sección 2.1.3, se debe continuar estos estudios durante el período de reanálisis propuesto.
- Si la solicitud incluye datos de estudios de estabilidad con menor cantidad de lotes de producción que los especificados en la sección 2.1.3, se debe continuar estos estudios durante el período de reanálisis propuesto, así como a utilizar al menos 3 lotes de producción adicionales en estudios de estabilidad a largo plazo a través del periodo de reanálisis propuesto.

El protocolo de estabilidad utilizado para los estudios a largo plazo para evaluar estabilidad debe ser el mismo que el de los lotes primarios, a menos que esté justificado científica y técnicamente.

2.1.9 Evaluación

El objetivo del estudio de estabilidad es establecer, sobre la base de probar un mínimo del número de lotes de principio activo especificados en la sección 2.1.3, la evaluación de la información de estabilidad un período de reanálisis aplicable a todos los lotes futuros del principio activo fabricados en circunstancias similares (incluyendo, según corresponda, los resultados de las pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas),. El grado de variabilidad de los lotes individuales afecta la confianza de que un lote de producción futuro permanecerá dentro de la especificación durante todo el período de reanálisis asignado.

Un enfoque para analizar los datos de un atributo cuantitativo que se espera que cambie con el tiempo es determinar el momento en que el límite de confianza unilateral a un 95% para la curva media intercepta con el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad de lote a lote es pequeña, es ventajoso combinar los datos en una estimación global. Esto se puede hacer aplicando primero pruebas estadísticas apropiadas (por ejemplo, valores p para el nivel de significación de rechazo de más de 0,25) a las pendientes de las líneas de regresión e intercepciones de tiempo cero para los lotes individuales. Si no es apropiado combinar los datos de varios lotes, el período general de reanálisis debe basarse en el tiempo mínimo que un lote puede permanecer dentro de los criterios de aceptación.

La naturaleza de cualquier relación de degradación determinará si los datos deberían transformarse para el análisis de regresión lineal. Por lo general, la relación puede representarse mediante una función lineal, cuadrática o cúbica en una escala aritmética o logarítmica. En la medida de lo posible, la elección del modelo debe justificarse mediante una lógica física y/o química y también debe tener en cuenta la cantidad de datos disponibles (principio de parsimonia para garantizar una predicción robusta). Se deben emplear métodos estadísticos para probar la bondad de ajuste de los datos en todos los lotes y lotes combinados (cuando corresponda) a la línea o curva de degradación asumida.

Se puede llevar a cabo una extrapolación limitada de los datos a largo plazo de la condición de almacenamiento a largo plazo más allá del rango observado para extender el período de reanálisis o vida útil, si está justificado. Esta justificación debe basarse en lo conocido sobre el mecanismo de degradación,

los resultados de las pruebas bajo condiciones aceleradas, la bondad de ajuste de cualquier modelo matemático, el tamaño del lote y la existencia de datos que sustenten la estabilidad. Sin embargo, esta extrapolación supone que la misma relación de degradación continuará aplicándose más allá de los datos observados. Mayor detalle se encuentra disponible en las guías ICH.

2.1.10 Declaraciones y etiquetado

Debe establecerse una condición de almacenamiento que debe ser especificada en el rotulo basada en la evaluación de estabilidad del PA. Cuando proceda, se deben proporcionar instrucciones específicas, en particular para los PA que no pueden tolerar la congelación. Se deben evitar términos como "condiciones ambientales" o "temperatura ambiente" y describir condiciones especiales del producto de forma clara y precisa.

Debe existir una relación directa entre las condiciones de almacenamiento en la etiqueta y la estabilidad demostrada del PA. La fecha de caducidad debe aparecer en la etiqueta del envase.

2.2 PRODUCTO FARMACÉUTICO TERMINADO (PFT)

2.2.1 General

El diseño de los estudios de estabilidad para el PFT debe basarse en el conocimiento del comportamiento y propiedades del PA, en la información de estudios de estabilidad del PA y en la experiencia obtenida de los estudios de preformulación y de los PFT de investigación. Deben establecerse los cambios probables en el almacenamiento y la justificación para la selección de los atributos que se probarán en los estudios de estabilidad.

2.2.2 Pruebas de estrés

Las pruebas de fotoestabilidad, que son parte integral de las pruebas de estrés, se deben realizar en al menos un lote primario del PFT, si corresponde. Si se indica "proteger de la luz" en algunas de las farmacopeas reconocidas oficialmente para el PA o PFT, es suficiente indicar "proteger de la luz" en el rotulo en lugar de estudios de fotoestabilidad, cuando se demuestra que el sistema de envase-cierre es protector de luz. Se pueden encontrar más detalles en las guías ICH.

Para ciertas formas farmacéuticas puede ser apropiado realizar pruebas de estrés adicionales, como por ejemplo, en estudios cíclicos para productos semisólidos o estudios de congelación-descongelación para productos líquidos.

2.2.3 Selección de los lotes

Los resultados de estabilidad deben ser obtenidos en al menos 3 lotes primarios del PFT. De estos, dos deben ser al menos a escala piloto y un tercer lote puede ser más pequeño, si se justifica. Cuando sea posible, los lotes de PFT deben ser fabricados usando diferentes lotes del PA.

Los lotes primarios deben tener la misma formulación y estar contenidos en el mismo sistema de envase-cierre que se propondrá para la venta. El proceso de manufactura utilizado para los lotes primarios deberá simular a aquel que será aplicado a los lotes de producción y deberá proveer un producto de la misma calidad y cumplir las mismas especificaciones que aquel destinado a la comercialización.

Para el caso de formas farmacéuticas de liberación convencional con PA de estabilidad conocida sometidos a registro simplificado, se podrán entregar los resultados de al menos 2 lotes primarios. Lo anterior no aplicará a productos que se sometan a registro ordinario, escenario en el cual deberán presentar siempre los 3 lotes primarios. En casos particulares el ISP podrá evaluar otras formas de selección de lotes según lo determinado en la reglamentación vigente.

Debe realizarse estudios de estabilidad para cada potencia, forma farmacéutica, tipo y tamaño de envase del PFT, a menos que se utilicen diseños de extremos (bracketing) o matriciales (matrixing).

2.2.4 Sistema envase-cierre del producto

Las pruebas de estabilidad deben realizarse en la forma farmacéutica envasada en el envase primario del sistema de envase-cierre destinado para su comercialización. Si el sistema de empaque secundario tiene propiedades de protección adicionales, el rotulo debe indicar claramente que debe almacenarse en el primario y secundario (por ejemplo, "Mantener los comprimidos en su blíster dentro de la caja").

Cualquier estudio disponible llevado a cabo en el PFT fuera de su envase primario o envasado con otro material de envase solo será de utilidad para el ensayo de estrés de la forma farmacéutica o será considerada como información adicional, respectivamente.

2.2.5 Especificación

Los estudios de estabilidad incluyen la evaluación de aquellos atributos del PFT que sean susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que tengan la probabilidad de influir en su calidad, seguridad y/o eficacia. Los ensayos debiesen cubrir apropiadamente aquellos atributos químicos, físicos, biológicos y microbiológicos, contenido de preservante (ejemplo: antioxidantes o preservantes antimicrobianos) y ensayos de funcionalidad (ejemplo: el sistema de liberación de dosis) según corresponda. Para estos fines ver ejemplos de parámetros a evaluar en los estudios de estabilidad en Apéndice 2. Los procedimientos analíticos deben estar completamente validados y ser indicativos de estabilidad. Dependerá de los resultados de los estudios de validación, si se requiere y en qué medida, deberá realizar la replicación de las pruebas.

Los criterios de aceptación de vida útil deben obtenerse considerando toda la información disponible de estabilidad. Puede tenerse una diferencia justificada en los criterios de aceptación de liberación y de vida útil basados en la evaluación de la estabilidad y los cambios observados durante el almacenamiento. Cualquier diferencia entre el criterio de aceptación de liberación y de vida útil del producto para el contenido de preservante antimicrobiano, debe estar respaldada por medio de una correlación validada del contenido químico y la efectividad del preservante antimicrobiano. Esta debe ser demostrada durante el desarrollo del producto farmacéutico con el producto en su formulación final destinado a su comercialización, en el cual solo se modifica la concentración de preservante. Para evaluar la efectividad del preservante antimicrobiano al final de la vida útil propuesta se debe evaluar un lote primario de estabilidad del PFT (además del contenido de preservante), independientemente de si existe una diferencia entre el criterio de aceptación de liberación y de vida útil para el contenido del preservante.

2.2.6 Frecuencia de la evaluación

Para estudios de largo plazo, la frecuencia de los ensayos debe ser suficiente para establecer el perfil de estabilidad del PFT.

Para productos que proponen una vida útil de al menos 12 meses, la frecuencia de los ensayos en condiciones de almacenamiento de largo plazo se debe realizar cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo año y anualmente hasta llegar al tiempo de vida útil propuesto.

Para los estudios en condiciones aceleradas debe presentarse un estudio de 6 meses con un mínimo de 3 puntos temporales que incluya el tiempo inicial y final (ejemplo 0, 3 y 6 meses). Cuando existe una sospecha, basada en la experiencia adquirida durante el desarrollo, acerca de que los resultados de las pruebas aceleradas se aproximan al criterio de cambio significativo, se recomienda incrementar el número de muestras, ya sea añadiendo muestras en el punto final o incluyendo un cuarto punto en el diseño del estudio.

Cuando existe un cambio significativo en un estudio de condiciones de almacenamiento aceleradas, se debe realizar pruebas en condiciones de almacenamiento intermedias. Para ello se debe evaluar un mínimo de 4 puntos temporales, incluyendo el punto inicial y final (por ejemplo, 0, 6, 9 y 12 meses), de un estudio de 12 meses.

La fecha inicial de almacenamiento debe considerar el tiempo 0 y los puntos temporales de estabilidad deben definirse respecto a la fecha del tiempo 0. Para cada punto temporal se permite tomar muestras dentro de 7 días para luego ser analizados en los siguientes 30 días. En todos los casos se deberá registrar la fecha real de muestreo y las desviaciones deben ser registradas y justificadas.

Si se justifica, se pueden realizar diseños abreviados, como por ejemplo, diseños matriciales o de extremos, donde se reduce la frecuencia de los ensayos o cierto factor de combinaciones no se evalúan completamente (según recomendaciones de las guías ICH Q1D).

2.2.7 Condiciones de almacenamiento.

Un PFT debe evaluarse en las condiciones de almacenamiento con las tolerancias establecidas que prueben su estabilidad térmica y, si procede, su sensibilidad a la humedad o potencial pérdida de solvente. Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios elegidos deberán ser suficientes para cubrir el almacenamiento, el transporte y el uso posterior, teniendo en cuenta las condiciones climáticas en las que se pretende comercializar el producto.

La orientación del producto durante el almacenamiento, es decir, vertical o invertida, debe ser incluida en un protocolo en el que se puede esperar que el contacto del mismo con el sistema de envase-cierre afecte la estabilidad de los productos contenidos (por ejemplo, líquidos y semi-sólidos) o cuando se haya generado un cambio en el sistema de envase-cierre de este.

Las tolerancias de las condiciones de almacenamiento se definen generalmente como las variaciones aceptables de temperatura y humedad relativa de las instalaciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad. El equipo utilizado debe ser capaz de controlar las condiciones de almacenamiento dentro de los intervalos definidos en esta Norma Técnica. Las condiciones de almacenamiento deben ser monitoreadas y registradas. Los cambios ambientales a corto plazo debido a la apertura de las puertas de la instalación de almacenamiento se aceptan como inevitables. El efecto de las excursiones debido a las fallas del equipo debe ser evaluado, abordado e informado si se considera que afecta los resultados de la estabilidad. Las excursiones que

excedan las tolerancias definidas por más de 24 horas deben ser descritas en el informe del estudio y evaluarse de forma científica-técnica los impactos que genere sobre los resultados del estudio.

Las pruebas a largo plazo deben abarcar un mínimo de 6 o 12 meses al momento de la presentación, en caso de una solicitud de registro ordinario debe siempre abarcar 12 meses como mínimo, y deben prolongarse durante un período de tiempo suficiente para cubrir la vida útil propuesta.

Los datos adicionales acumulados durante el período de evaluación de la solicitud de registro deberán presentarse al Instituto de Salud Pública de Chile si así se solicita. Los datos de la condición acelerada de almacenamiento y de las condiciones intermedias, cuando sea apropiado, pueden usarse para evaluar el efecto de las excursiones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento establecidas (como podría ocurrir durante el transporte).

Las condiciones de almacenamiento a largo plazo, aceleradas y, en su caso, intermedias para los PFT se detallan en las secciones siguientes. El caso general se aplica si el PFT no está específicamente cubierto por una sección posterior (2.1.7.1). Se pueden utilizar condiciones de almacenamiento alternativas si se justifica.

2.2.7.1 Caso general

Estudio	Condición de almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto por los datos de la solicitud
A largo plazo ^a	25 ° C ± 2 ° C / 60% HR ± 5% HR o 30 ° C ± 2 ° C / 65% HR ± 5% HR o 30 ° C ± 2 ° C / 75% HR ± 5% HR	12 meses o 6 meses como se describe en el punto 2.2.7
Intermedio ^b	30 ° C ± 2 ° C / 65% HR ± 5% HR	6 meses
Acelerado	40 ° C ± 2 ° C / 75% HR ± 5% HR	6 meses

^a Si los estudios de estabilidad a largo plazo se realizan a 25 ° C ± 2 ° C / 60% HR ± 5% HR o 30 ° C ± 2 ° C / 65% HR ± 5% HR o 30 ° C ± 2 ° C / 75 % RH ± 5% HR está determinado por la condición climática bajo la cual se pretende comercializar el PFT (Anexo 1). Las pruebas en condiciones más severas a largo plazo pueden ser una alternativa a las condiciones de prueba, es decir, 25 ° C / 60% de HR o 30 ° C / 65% de HR.

^b Si 30 ° C ± 2 ° C / 65% RH ± 5% RH o 30 ° C ± 2 ° C / 75% RH ± 5% RH es la condición a largo plazo, no hay una condición intermedia.

Si se realizan estudios a largo plazo a 25 ° C ± 2 ° C / 60% de HR ± 5% de HR y se presentan "cambios significativos" en cualquier momento durante los 6 meses de prueba en la condición de almacenamiento acelerado, se debe llevar a cabo un estudio de estabilidad en condiciones intermedias y deben ser conducidos y evaluados en función de criterios de cambios significativos. En este caso, la solicitud inicial debe incluir un mínimo de 6 meses de datos de un estudio de 12 meses en la condición de almacenamiento intermedio.

En general, el "cambio significativo" para un PFT se define como:

- Un cambio del contenido inicial de PA del 5% o más detectado en la valoración, o el incumplimiento de los criterios de aceptación de la potencia cuando se utilizan procedimientos biológicos o inmunológicos. (Nota: Pueden aplicarse otros valores, si se justifica, a ciertos productos, como multivitamínicos, fitofármacos u otros afines).

- Cualquier producto de degradación que exceda su criterio de aceptación.
- Incumplimiento de los criterios de aceptación de apariencia, atributos físicos y pruebas de funcionalidad (por ejemplo, color, separación de fases, resuspendibilidad, compactación, dureza, liberación de dosis por actuación. Sin embargo, se pueden esperar algunos cambios en los atributos físicos en condiciones aceleradas (por ejemplo, ablandamiento de supositorios, fusión de cremas, pérdida parcial de adherencia para productos transdérmicos).

También, según sea apropiado para la forma de dosificación:

- Incumplimiento del criterio de aceptación de pH; o
- Incumplimiento de los criterios de aceptación para la disolución de 12 unidades de dosificación.

2.2.7.2 PFT’s envasados en envases impermeables

Los parámetros necesarios para clasificar los materiales de envase como permeables o impermeables dependen de las características de estos, tales como el sellado, el espesor y el coeficiente de permeabilidad. La idoneidad del material de envasado utilizado para un producto en particular se establece por las características del mismo.

La sensibilidad a la humedad o el potencial de pérdida de solvente no es relevante para los PFTs contenidos en envases impermeables que proporcionan una barrera permanente al paso de humedad o disolvente. Por lo tanto, los estudios de estabilidad para productos contenidos en envases impermeables pueden llevarse a cabo bajo cualquier condición de humedad relativa controlada o ambiente.

2.2.6.3 Productos Farmacéuticos Terminados (PFTs) contenidos en envases semipermeables

Los productos en base acuosa contenidos en envases semipermeables deben ser evaluados respecto de la pérdida potencial de agua, además de la estabilidad física, química, biológica y microbiológica. Esta evaluación se puede llevar a cabo bajo condiciones de baja humedad relativa, como se señala a continuación. En última instancia, se debe demostrar que los PFTs de base acuosa almacenados en envases semipermeables pueden soportar ambientes con baja humedad relativa.

Otra aproximación comparable puede ser desarrollada y reportada para productos basados en solventes no acuosos.

Estudio	Condición de almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto con los datos presentados
A largo plazo ^a	25 ° C ± 2 ° C / 40% HR ± 5% HR o 30 ° C ± 2 ° C / 35% HR ± 5% HR	12 meses o 6 meses como se describe en el punto 2.2.7
Intermedio ^b	30 ° C ± 2 ° C / 35% HR ± 5% HR	6 meses
Acelerado	40 ° C ± 2 ° C / no más de 25% HR	6 meses

^a La selección de la condición de almacenamiento ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 40\% \text{HR} \pm 5\% \text{HR}$ o $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 35\% \text{HR} \pm 5\% \text{de HR}$) es determinada por la condición climática bajo la cual el Producto Farmacéutico Terminado está destinado a ser comercializado. Pruebas en $30^{\circ}\text{C} / 35\% \text{HR}$ puede ser una alternativa a la condición de almacenamiento a $25^{\circ}\text{C} / 40\% \text{HR}$.}

^b Si $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 35\% \text{HR} \pm 5\%$ es la condición a largo plazo, no hay una condición intermedia.

Los productos que cumplen las condiciones aceleradas y las condiciones de almacenamiento a largo plazo, apropiadas para el mercado previsto y según se especifica en la tabla anterior, han demostrado la integridad de los envases semipermeables. Un cambio significativo en la pérdida de agua solo en la condición de almacenamiento acelerado no requiere ensayos en la condición de almacenamiento intermedio. Sin embargo, se debe proporcionar datos para demostrar que el producto farmacéutico no tendrá una pérdida de agua significativa a lo largo de su periodo de vida útil propuesta si se almacena a $25^{\circ}\text{C} / 40\%$ de HR o $30^{\circ}\text{C} / 35\%$ de HR.

Para los estudios a largo plazo realizados a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 40\% \text{HR} \pm 5\% \text{HR}$, que fallan en las pruebas aceleradas con respecto a la pérdida de agua y otros parámetros, deben realizarse ensayos adicionales en la condición de almacenamiento "intermedio" como se describe en el caso general para evaluar el efecto de la temperatura a 30°C .

Una pérdida del 5% de agua respecto de su valor inicial se considera un cambio significativo para un producto contenido en un envase semipermeable después de cumplir con un almacenamiento de 3 meses a 40°C y no más de 25% HR. Sin embargo, en el caso de los pequeños envases (1 ml o menos) o productos de dosis unitaria, se puede justificar una pérdida de agua del 5% o más, después de un almacenamiento equivalente a 3 meses a $40^{\circ}\text{C} /$ no más de 25% HR.

Una alternativa a los estudios con baja humedad relativa como se recomendó en la tabla anterior (para ensayos a largo plazo o acelerados) es realizar los estudios de estabilidad bajo humedad relativa más alta y obtener la pérdida de agua a baja humedad relativa mediante cálculo. Esto se puede conseguir determinando experimentalmente el coeficiente de permeación del sistema de envase-cierre o, como se muestra en el ejemplo siguiente, utilizando la razón calculada de las tasas de pérdida de agua entre dos condiciones de humedad a la misma temperatura. El coeficiente de permeación para un sistema de envase-cierre puede determinarse experimentalmente utilizando el peor de los casos (por ejemplo, el más diluido de una serie de concentraciones) para el PFT propuesto.

Ejemplo para determinar la pérdida de agua

Para un producto de un sistema de envase-cierre de tamaño de envase y llenado determinado, una aproximación apropiada para obtener la tasa de pérdida de agua a una baja humedad relativa resulta de multiplicar la tasa de pérdida de agua medida a una humedad relativa alternativa a la misma temperatura, por una tasa de pérdida de agua mostrada en la tabla siguiente. Debe demostrarse una tasa lineal de pérdida de agua a la humedad relativa alternativa utilizada durante el período de almacenamiento.

Por ejemplo, a una temperatura dada de 40 °C la tasa calculada de pérdida de agua durante el almacenamiento a no más de 25% HR es la tasa de pérdida de agua medida a 75% HR multiplicada por 3,0 que corresponde a la relación de pérdida de agua.

Condiciones de prueba de baja humedad	condición de prueba alternativos	Relación de las tasas de pérdida de agua	Cálculo
25 ° C / 40% HR	25 ° C / 60% HR	1.5	(100-40) / (100-60)
30 ° C / 35% HR	30 ° C / 65% HR	1.9	(100-35) / (100-65)
30 ° C / 35% HR	30 ° C / 75% HR	2.6	(100-35) / (100-75)
40 ° C /no más de 25% HR	40 ° C / 75% HR	3.0	(100-25) / (100-75)

También se pueden utilizar razones de tasa de pérdida de agua válidas en condiciones de humedad relativa distintas de las indicadas en la tabla anterior.

2.2.7.3 PFT destinado para su almacenamiento en condiciones refrigeradas

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Mínimo período de tiempo cubierto por los datos en el momento de la solicitud
A largo plazo	5 ° C ± 3 ° C	12 meses o 6 meses como se describe en el punto 2.2.7
Acelerado ^a	25 ° C ± 2 ° C / 60% HR ± 5% de HR o 30 ° C ± 2 ° C / 65% HR ± 5% de HR o 30 ° C ± 2 ° C /75% HR ± 5% HR	6 meses

^a Si los estudios de estabilidad acelerada se realizan a 25 ± 2 ° C / 60% HR ± 5% de HR ó 30 ° C ± 2 ° C / 65% HR ±5% de HR ó 30 ° C ± 2 ° C / 75% HR ± 5% HR está basada en una evaluación de riesgo. Pruebas en una condición acelerada más extremas puede ser una alternativa a la condición de almacenamiento a 25 ° C / 60% HR o 30 ° C / 65% de HR.

Si el PFT está contenido en un envase semipermeable se debe proporcionar la información adecuada para evaluar el grado de pérdida de agua.

Los datos del almacenamiento refrigerado deben evaluarse de acuerdo con la sección de evaluación de esta norma, excepto cuando se indique explícitamente lo que se describe a continuación.

Si se produce un cambio significativo entre 3 y 6 meses de pruebas en la condición de almacenamiento acelerado, la vida útil propuesta debe basarse en los datos disponibles de la condición de almacenamiento a largo plazo.

Si se produce un cambio significativo dentro de los primeros 3 meses de prueba en la condición de almacenamiento acelerado, se debe proporcionar una discusión para tratar el efecto de las excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenamiento del rotulo, como por ejemplo, durante el transporte y la manipulación. Esta discusión puede ser apoyada, si es apropiado, mediante pruebas adicionales en un solo lote del PFT por un período de menos de 3 meses, pero con una mayor frecuencia de muestreo que la

habitual. Se considera innecesario seguir probando un producto a lo largo de 6 meses cuando se ha producido un cambio significativo en los 3 primeros meses de estudios acelerados en la condición específica elegida de acuerdo con el análisis de riesgo.

2.2.7.5 PFT destinado para el almacenamiento en un congelador

Estudio	Condición de almacenamiento	Período mínimo cubierto por los datos presentados
A largo plazo	- 20 ° C ± 5 ° C	12 meses o 6 meses como se describe en el punto 2.2.7

Para PFT’s destinados al almacenamiento en un congelador, la vida útil debería basarse en los datos a largo plazo obtenidos en condiciones de almacenamiento a largo plazo. En ausencia de una condición de almacenamiento acelerado para los PFT destinados a ser almacenados en un congelador, el ensayo en un lote único a una temperatura elevada (por ejemplo, 5 ° C ± 3 ° C o 25 ° C ± 2 ° C o 30 ° C ± 2 ° C) durante un período de tiempo apropiado para tratar el efecto de las excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenamiento del rotulado propuesto.

2.2.7.6 PFT destinado para el almacenamiento por debajo de -20 ° C

Los PFT destinados a almacenamiento a temperaturas inferiores a -20 ° C deben tratarse caso a caso.

2.2.8 Lotes para evaluar estabilidad

Cuando los datos del estudio de estabilidad de largo plazo realizado sobre los primeros lotes no cubran la vida útil garantizada en el momento de la solicitud, se deberán continuar los estudios de estabilidad posterior a la aprobación de la solicitud, con el fin de establecer fielmente la vida útil definitiva del producto.

Cuando la solicitud incluya datos del estudio de estabilidad de largo plazo provenientes de lotes de producción, como se especificó en la sección 2.2.3, que cubran la vida útil propuesta, no serán necesarios los estudios posteriores. De lo contrario se debe cumplir lo siguiente, según corresponda:

1. Cuando los datos de estabilidad a largo plazo disponibles en los lotes primarios no cubran la vida útil propuesta concedida en el momento de la aprobación, se deberán continuar los estudios de estabilidad después de la aprobación, para establecer la vida útil definitiva.
2. Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad con menos de los lotes de producción especificados en la sección 2.2.3, se deberán continuar los estudios a largo plazo durante toda la vida útil propuesta y los estudios acelerados durante 6 meses, además colocar los próximos lotes de producción adicionales, hasta un total de al menos 3, en estudios de estabilidad a largo plazo durante toda la vida útil propuesta y en estudios acelerados durante 6 meses.

El protocolo utilizado para los estudios referidos debe ser el mismo que el de los lotes primarios, a menos que se justifique técnica y científicamente de otra forma. Con todo, dicha justificación será evaluada por el Instituto de Salud Pública de Chile.

2.2.9 Evaluación

Debe adoptarse un enfoque sistemático para la presentación y evaluación de la información sobre estabilidad que debe considerar, según proceda, los resultados de las pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, incluidos atributos particulares de la forma farmacéutica (por ejemplo, velocidad de disolución para formas farmacéuticas sólidas orales). Se debe adicionalmente, presentar un resumen del protocolo y resultados del estudio de estabilidad.

El propósito del estudio de estabilidad es establecer, basándose en pruebas a un número mínimo de lotes del PFT como se especifica en el apartado 2.2.3, una vida útil y las instrucciones de almacenamiento que serán aplicados a los rótulos los futuros lotes del PFT fabricados bajo circunstancias similares. El grado de variabilidad de los lotes individuales afecta a la confiabilidad de que un futuro lote de producción permanecerá dentro de la especificación a lo largo de su vida útil.

Cuando los datos reflejan muy poca degradación y variabilidad, que resulta evidente al observar los datos, es posible prescindir del análisis estadístico. Sin embargo, se puede establecer una vida útil provisional de acuerdo a lo establecido en el Anexo 4: Árbol de decisiones para proyectar un periodo de eficacia.

Una aproximación para analizar los datos sobre un atributo cuantitativo que se espera que cambie con el tiempo consiste en determinar el momento en que el límite de confianza unilateral a un 95% para la curva media intercepta el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad de lote a lote es pequeña, es ventajoso combinar los datos en una estimación general. Esto puede hacerse aplicando primero las pruebas estadísticas apropiadas (por ejemplo, valores de p para el nivel de significación del rechazo de más de 0,25) a las pendientes de las líneas de regresión e intercepciones de tiempo cero para los lotes individuales. Si no es apropiado combinar datos de varios lotes, la vida útil general debe basarse en el tiempo mínimo que se puede esperar que un lote se mantenga dentro de los criterios de aceptación.

La naturaleza de cualquier relación de degradación determinará si los datos deben transformarse por análisis de regresión lineal. Normalmente la relación puede representarse por una función lineal, cuadrática o cúbica en una escala aritmética o logarítmica. En la medida de lo posible, la elección del modelo debe justificarse por un fundamento físico y/o químico y también debe considerar la cantidad de datos disponibles (principio de parsimonia para asegurar una predicción robusta).

Se deben emplear métodos estadísticos para comprobar la bondad de ajuste en los datos de todos los lotes y lotes combinados (cuando corresponda) a la presunta línea o curva de degradación.

Si se justifica, puede realizarse una extrapolación limitada de los datos a largo plazo de la condición de almacenamiento a largo plazo más allá del rango observado para extender la vida útil. Esta justificación debe basarse en lo que se conoce sobre el mecanismo de degradación, considerando los resultados de las pruebas en condiciones aceleradas, la bondad de ajuste a cualquier modelo matemático, el tamaño del lote y la existencia de datos de estabilidad de respaldo. Sin embargo, esta extrapolación supone que la misma relación de degradación continuará aplicándose más allá de los datos observados.

Cualquier evaluación debe considerar no sólo los ensayos sino también los productos de degradación y otros atributos apropiados. Cuando proceda, debería prestarse atención a la revisión de la idoneidad de la evaluación vinculada a la estabilidad y el "comportamiento" de la degradación del PFT durante las pruebas.

No obstante lo anterior, la máxima vida útil de un producto farmacéutico no deberá exceder los 60 meses, de acuerdo a los datos presentados al momento de la solicitud.

2.2.10 Condiciones y etiquetado

Debe establecerse una condición de almacenamiento que debe ser especificada en el rotulo, basándose en la evaluación de estabilidad del PFT. Cuando proceda, se debe proporcionar instrucciones específicas, en particular para los PFT que no pueden tolerar la congelación. Se debe evitar el empleo de términos como "condiciones ambientales" o "temperatura ambiente" y describir condiciones especiales del producto de forma clara y precisa.

Debe existir una relación directa entre las condiciones de almacenamiento consignadas en el rotulado y la estabilidad demostrada del producto farmacéutico terminado. La fecha de caducidad debe aparecer en el rotulo del envase.

Las indicaciones del rotulo recomendadas para su uso serán dispuestas de acuerdo a lo especificado por el Instituto de Salud Pública de Chile, siempre y cuando estén respaldadas por los estudios de estabilidad.

En principio, los PFT deben ser contenidos en envases que aseguren la estabilidad y lo protejan del deterioro. Una condición de almacenamiento no debe utilizarse para compensar el embalaje inadecuado o insuficiente. Podrían utilizarse condiciones adicionales de etiquetado en los casos en que los resultados de los estudios de estabilidad demuestren factores limitantes, de acuerdo a lo especificado por el Instituto de Salud Pública de Chile.

2.2.11 Estabilidad en Uso

El propósito de las pruebas de estabilidad en uso es proporcionar información para el rotulado de la preparación, las condiciones de almacenamiento y el período de utilización de los productos multidosis después de la apertura, reconstitución o dilución de una solución, como por ejemplo, una inyección antibiótica suministrada como un polvo para reconstitución.

En la medida de lo posible, se debe diseñar la prueba para simular el uso del producto en la práctica teniendo en cuenta el volumen de llenado del

contenedor y cualquier dilución o reconstitución antes del uso. A intervalos comparables a los que ocurren en la práctica, se debería remover cantidades apropiadas con los métodos de extracción normalmente utilizados y descritos en la literatura del producto.

Durante el período de la vida útil en uso propuesta, se debe determinar las propiedades físicas, químicas y microbiológicas del PFT que son susceptibles a cambio durante el almacenamiento. Si es posible, la prueba debe realizarse en puntos intermedios de tiempo y al final de la vida útil en uso propuesta en la cantidad final del producto farmacéutico restante en el contenedor. Se necesita estudiar parámetros específicos, como por ejemplo, para líquidos y semisólidos, conservantes, por contenido y efectividad.

Se debe presentar a prueba un mínimo de dos lotes, al menos lotes de escala piloto. Al menos uno de estos lotes debe elegirse hacia el final de su vida útil. Si tales resultados no están disponibles, se debe probar un lote en el punto final de los estudios de estabilidad presentados.

Esta prueba debe realizarse en el PFT reconstituido y diluido, según corresponda, durante todo el período de uso propuesto en lotes primarios como parte de los estudios de estabilidad en los puntos de tiempo inicial y final. Si los datos a largo plazo no están disponibles antes de la presentación, se debe realizar a los 12 meses o al último punto de tiempo en que los datos estén disponibles.

En general, esta prueba no necesita repetirse en los lotes de estabilidad (ver 2.2.8).

También se deben considerar la realización de estudios de estabilidad en tiempo de espera de productos a granel de acuerdo a los lineamientos que se dicten para estos efectos por la Autoridad Sanitaria.

2.2.12 Modificaciones post-aprobación

Una vez que el producto farmacéutico ha sido registrado, se requiere presentar estudios de estabilidad adicionales cada vez que se realicen variaciones que puedan afectar la estabilidad del principio activo o del producto farmacéutico, tales como variaciones mayores. Como ejemplos de tales cambios puede señalarse, entre otros, los que siguen:

- cambio en el proceso de fabricación;
- cambio en la composición del producto farmacéutico;
- cambio del envase primario;
- cambio en el proceso de fabricación de un principio activo

En todos los casos de variaciones, el solicitante deberá investigar si el cambio previsto tendrá o no un impacto en las características de calidad del principio activo y del PFT cuando corresponda y, por consiguiente, en su estabilidad. Se podrán encontrar mayores lineamientos en la Norma Técnica para la presentación y evaluación de modificaciones post-registro sanitario.

El alcance y diseño de los estudios de estabilidad para variaciones y cambios se basan en el conocimiento y la experiencia adquirida en el principio activo y en el PFT.

Los resultados de estos estudios de estabilidad deberán someterse a evaluación ante el Instituto de Salud Pública de Chile por el mecanismo que este disponga.

2.2.13 Estudios de estabilidad en curso

Después de que se haya otorgado el registro sanitario, se debe monitorear la estabilidad del producto farmacéutico de acuerdo con un programa apropiado continuo que permita la detección de cualquier problema de estabilidad asociado con la formulación en el sistema de envase-cierre en el que se comercializa, como por ejemplo, cambios en los niveles de impurezas o el perfil de disolución. El propósito del programa de estabilidad en curso es supervisar el producto durante su vida útil y para determinar que el producto permanece, y se puede esperar que permanezca, dentro de las especificaciones, bajo las condiciones de almacenamiento en la etiqueta.

Esto se aplica principalmente al producto farmacéutico en el sistema de envase-cierre en el que se suministra, pero también se debe considerar su inclusión en el programa de productos a granel. Por ejemplo, cuando el producto a granel se almacena durante un largo período antes de ser envasado o enviado desde un sitio de fabricación a un sitio de empaque, por lo que se debe evaluar y estudiar el impacto en la estabilidad del producto envasado. En general, esto formaría parte de los estudios de desarrollo, pero donde no se ha previsto esta necesidad, la inclusión de un estudio único en el curso del programa de estabilidad podría proporcionar los datos necesarios. Se pueden aplicar consideraciones similares a productos semielaborados que se almacenan y usan durante períodos prolongados.

El programa de estabilidad en curso debe describirse en un protocolo escrito y los resultados deben formalizarse como un informe.

El protocolo para un programa de estabilidad en curso debe extenderse hasta el final del período de validez y debe incluir, entre otros, los siguientes parámetros:

- Número de lote (s) por potencia y diferentes tamaños del mismo, si corresponde. Se debe registrar el tamaño del lote, si se emplean diferentes tamaños;
- Métodos físicos, químicos, microbiológicos y biológicos relevantes con el criterio de aceptación o referenciado a las especificaciones establecidas;
- métodos de análisis utilizados;
- descripción del (los) sistema (s) de envase y empaque;
- frecuencia de análisis;
- descripción de las condiciones de almacenamiento (se debe usar condiciones estandarizadas para pruebas a largo plazo como se describe en este documento, y consistentes con el rotulo del producto); y
- otros parámetros aplicables específicos del PFT.

El protocolo para el programa de estabilidad en curso puede ser diferente al del estudio inicial de estabilidad a largo plazo presentado en el expediente de registro sanitario, siempre que esto esté justificado y documentado en el protocolo (por ejemplo, la frecuencia de las pruebas o cuando se actualiza para cumplir recomendaciones).

El número de lotes y la frecuencia de las pruebas deben proporcionar datos suficientes para permitir el análisis de tendencias. A menos que se justifique lo contrario, se debe incluir en el programa de estabilidad al menos un lote por año de producto fabricado en cada potencia y cada tipo de envase primario, si corresponde, (a menos que no se fabrique durante ese año). Se pueden aplicar los principios de los diseños de estudios de extremos (bracketing) y de estudios matriciales (matrixing), si están científica y técnicamente justificados en el protocolo.

En ciertas situaciones se debe incluir lotes adicionales en el programa de estabilidad. Por ejemplo, un estudio de estabilidad en curso debe ser llevado a cabo después de cualquier cambio significativo o desviación significativa al proceso o sistema de envase-cierre. También se debe considerar incluir en el programa, cualquier reelaboración, reprocesamiento o recuperación de la operación.

Se debe investigar los resultados fuera de especificaciones o las tendencias atípicas significativas.

Cualquier cambio significativo confirmado, resultado fuera de especificación o una tendencia atípica significativa se debe notificar inmediatamente al Instituto de Salud Pública de Chile. Para lo anterior, se debe considerar el posible impacto en los lotes en el mercado en conjunto con la Autoridad Sanitaria para tomar las medidas que se estimen pertinentes.

Se debe escribir y mantener un resumen de todos los datos generados, incluidas las conclusiones provisionales sobre el programa. En suma, debe ser sometido a revisión periódica.

ANEXO N°1: CONDICIONES DE ENSAYO IDENTIFICADAS POR LOS ESTADOS MIEMBROS DE LA OMS PARA EVALUAR ESTABILIDAD A LARGO PLAZO.

Para poder reducir la cantidad de pruebas de estabilidad requeridas, el número de condiciones diferentes debe ser reducido a una cantidad suficiente. Este enfoque fue propuesto por Paul Schumacher en 1972 y por Wolfgang Grimm en 1986 y en 1998 quienes definieron cuatro condiciones diferentes de pruebas a largo plazo, las que coinciden con la condición climática del mercado objetivo clasificado en solo 4 zonas climáticas diferentes. Este concepto está descrito en guías regulatorias y en las farmacopeas y se ha convertido en un estándar establecido en el desarrollo de PFT.

En la cuadragésima reunión del comité de expertos en especificaciones para preparaciones farmacéuticas de la OMS, realizada en Geneva en octubre de 2005, se recomendó dividir la actual zona IV (caliente y húmeda) en dos zonas: Zona climática IVA – para la cual 30°C/65%HR se mantendrá como la condición a largo plazo estándar – y la zona climática IVB para la cual, si se justifica, 30 °C/75% se convertirá en la condición de prueba a largo plazo. El criterio y las condiciones de prueba a largo plazo propuestas se listan en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios y condiciones propuestos de pruebas a largo plazo

Zona Climática	Definición	Criterio: Promedio anual de la temperatura medida al aire libre/Promedio anual de la presión parcial de vapor de agua	Condiciones de ensayo a largo plazo
I	Clima temperado	≤15°C / ≤11 hPa	21°C / 45% HR
II	Clima subtropical y mediterráneo	> 15 a 22°C / > 11 a 18 hPa	25°C / 60% HR
III	Clima caliente y seco	> 22°C / 15 hPa	30°C / 35% HR
IV A	Clima caliente y húmedo	> 22°C / 15 a 27 hPa	30°C / 65% HR
IV B	Clima caliente y muy húmedo	> 22°C / > 27hPa	30°C / 75% HR

Condiciones de pruebas adicionales, como por ejemplo, aceleradas y -si aplica- intermedias, deben ser usadas como se describen en estas guías.

La selección de las condiciones para las pruebas de estabilidad se basa en un análisis de riesgo. La evaluación de condiciones a largo plazo más severas pueden ser una alternativa al almacenamiento a 25 °C / 60% HR o 30 °C/65% HR.

ANEXO N°2: EJEMPLOS DE PARÁMETROS A EVALUAR EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Sección I: Principios activos (PA)

En general, aspecto, identidad, valoración y productos de degradación deben evaluarse para todo PA. Otros parámetros de este que pueden ser susceptibles de cambio también deben estudiarse cuando corresponda.

Sección II: Productos farmacéuticos terminados (PFT)

La siguiente lista de parámetros para cada forma de dosificación se presenta como una guía para los tipos de ensayos que se incluirán en un estudio de estabilidad. En general, aspecto, identidad, valoración y productos de degradación deben evaluarse para todas las formas de dosificación, así como para el contenido de preservantes y antioxidantes, si corresponde.

Debe controlarse la calidad microbiana de las formas de dosificación estériles y no estériles de dosis múltiples. Las pruebas de desafío deben llevarse a cabo al menos al principio y al final de la vida útil. Tales pruebas se realizarían normalmente como parte del programa de desarrollo, por ejemplo, dentro de los estudios de estabilidad primaria. No es necesario repetirlos para estudios posteriores de estabilidad a menos que se haya realizado un cambio que tenga un impacto potencial sobre el estado microbiológico.

No se espera que todas las pruebas enumeradas se ejecuten en cada punto temporal de la prueba de estabilidad. Esto se aplica en particular a las pruebas de esterilidad que pueden realizarse para la mayoría de los productos estériles al principio y al final del período de prueba de estabilidad. Las pruebas de pirógenos y endotoxinas bacterianas pueden estar limitadas al momento de la liberación. Las formas de dosificación estériles que contienen materiales secos (productos llenos de polvo o liofilizados) y las soluciones envasadas en ampollas de vidrio selladas pueden no necesitar pruebas microbiológicas adicionales más allá del punto de tiempo inicial. El nivel de contaminación microbiológica en líquidos envasados en recipientes de vidrio con sellos flexibles o en recipientes de plástico debe probarse al menos al principio y al final del período de prueba de estabilidad; si los datos a largo plazo proporcionados a las autoridades reguladoras para el registro de la autorización de comercialización no cubren el período de validez completo, también debe proporcionarse el nivel de contaminación microbiana en el último momento.

La lista de pruebas presentadas para cada forma de dosificación no pretende ser exhaustiva, ni se espera que todas las pruebas enumeradas se incluyan en el diseño de un protocolo de estabilidad para un PFT en particular (por ejemplo, una prueba para el olor debe realizarse solo cuando sea necesario y teniendo en cuenta la seguridad del analista).

La orientación de almacenamiento del producto, es decir, vertical versus invertida, puede necesitar ser incluida en un protocolo cuando se pueda esperar que el contacto de este con el sistema de cierre afecte la estabilidad de los contenidos, o cuando haya un cambio en el sistema de cierre del envase.

Consideraciones:

- Cuando sea necesario se debe realizar Uniformidad de Unidades de Dosificación durante el estudio de estabilidad, por ejemplo, cuando el producto farmacéutico posee un estrecho margen terapéutico.
- Los ensayos de disolución utilizados deben poseer un poder discriminador adecuado.
- Las especificaciones de los ensayos ejecutados deben ser indicativos de estabilidad.

Sección II.1: Parámetros por formas farmacéuticas

Comprimidos: Disolución, contenido de agua, dureza y friabilidad, este último cuando aplique.

Cápsulas: Se consideran pruebas dependiendo del tipo de capsula, según lo indicado a continuación:

- **Cápsulas de gelatina dura:** fragilidad, disolución, contenido de agua y nivel de contaminación microbiana.
- **Cápsulas de gelatina blanda:** disolución, nivel de contaminación microbiana, pH, fuga y formación de película.

Soluciones orales, suspensiones y emulsiones: Formación de precipitado, claridad (para soluciones), pH, viscosidad, volumen extraíble, nivel de contaminación microbiana.

Además, para las suspensiones, deben considerarse la dispersabilidad, las propiedades reológicas, el tamaño medio y la distribución de partículas. También se puede examinar la conversión polimórfica, si corresponde.

Adicionalmente para las emulsiones, se debe evaluar la separación de fases, el tamaño medio y la distribución de los glóbulos dispersos.

Polvos y gránulos para solución oral o suspensión: Contenido de agua y tiempo de reconstitución.

Los productos reconstituidos (soluciones y suspensiones) deben evaluarse como se describe anteriormente en " Soluciones orales, suspensiones y emulsiones ", después de la preparación de acuerdo con el etiquetado recomendado, durante el período máximo de uso previsto.

Inhaladores de dosis medidas y aerosoles nasales: Uniformidad del contenido de dosis, número de actuaciones de dosificación por envase que cumple con la uniformidad del contenido declarada, distribución de tamaño de partícula aerodinámico, evaluación microscópica, contenido de agua, tasa de fuga, nivel de contaminación microbiana, entrega de la válvula (peso del disparo), extraíbles /lixiviables de componentes plásticos y elastoméricos, pérdida de peso, bomba entrega, partículas extrañas y extraíbles / lixiviables de componentes plásticos y elastoméricos del contenedor, cierre y bomba. Las muestras deben almacenarse en las orientaciones verticales e invertidas / de costado.

Para aerosol de suspensión, examen microscópico de apariencia de los componentes de la válvula y el contenido del contenedor para partículas grandes, cambios morfología de las partículas, extensión de los aglomerados, crecimiento de cristales, partículas extrañas, corrosión del contenedor o deterioro de las uniones.

Aerosoles nasales: soluciones y suspensiones: Claridad (para soluciones), nivel de contaminación microbiana, pH, material particulado, uniformidad del contenido de la dosis de aerosol por unidad, número de actuaciones por suministro de la bomba, evaluación microscópica (para suspensiones), partículas extrañas y extraíbles / lixiviables de los componentes plásticos y elastoméricos del contenedor, cierre y bomba.

Preparaciones tópicas, oftálmicas y óticas: En esta categoría se encuentran los ungüentos, cremas, lociones, pastas, geles, soluciones, gotas para los ojos y aerosoles cutáneos.

- Las preparaciones tópicas deben ser evaluados los siguientes parámetros: claridad, homogeneidad, pH, suspensibilidad (para lociones), consistencia, viscosidad, distribución del tamaño de partícula (para suspensiones, cuando sea factible).
- La evaluación de productos oftálmicos u óticos (por ejemplo, cremas, ungüentos, soluciones y suspensiones) debe incluir los siguientes atributos adicionales: esterilidad, material particulado y volumen extraíble.
- La evaluación de aerosoles cutáneos debe incluir: presión, pérdida de peso, peso neto dispensado, tasa de administración, nivel de contaminación microbiana, patrón de pulverización, contenido de agua y distribución del tamaño de partícula (para suspensiones).

Supositorios: Intervalo de ablandamiento, desintegración y disolución (a 37 ° C).

Parenterales de volumen pequeño: Color, claridad (para soluciones), material particulado, pH, esterilidad, endotoxinas.

Los estudios de estabilidad para polvos deben incluir el monitoreo del color, el tiempo de reconstitución y el contenido de agua. Los parámetros específicos a ser examinados a intervalos apropiados en el máximo previsto de vida útil, para el producto reconstituido en las condiciones recomendadas en el rótulo, deben incluir; claridad, color, pH, esterilidad, pirógenos/endotoxinas y material particulado. Puede ser apropiado considerar el control de la esterilidad después de la reconstitución en un producto, por ejemplo, Jeringa de doble cámara, donde se declara que la reconstitución se puede realizar sin comprometer la esterilidad.

- Los estudios de estabilidad para suspensión inyectable deben incluir, además, distribución del tamaño de partícula, dispersabilidad y propiedades reológicas.
- Los estudios de estabilidad para la emulsión deben incluir, además, la separación de fases, la viscosidad, el tamaño promedio y la distribución de los glóbulos de fase dispersa.

Parenterales de gran volumen: Color, claridad, material particulado, pH, esterilidad, pirogénos/ endotoxinas y volumen.

Parches transdérmicos: Tasas de liberación in vitro, fugas, nivel de contaminación / esterilidad microbiana, adherencia y fuerzas adhesivas.