

GUIA PARA LA ELABORACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS VETERINARIOS.
CAMEVET 2012

GUIA PARA LA ELABORACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS VETERINARIOS

1. INTRODUCCIÓN

Este documento sobre requerimientos en “estudios de estabilidad para registro de productos farmacéuticos veterinarios para los países del CAMEVET” es un acuerdo de exigencias mínimas. Para su realización en cuanto a nivel de exigencia se tuvieron en cuenta:

- 1.1. Los informes de los distintos países.
- 1.2. Stability testing of new veterinary drug substances and medical products recommended for implementation at step 7 of the VICH Steering Committee
- 1.3. El informe vigente para la Salud Pública del Mercosur
- 1.4. EMEA/CVMP/846/99(Emitido por el Comité de productos veterinarios de la UE)
- 1.5. Se tuvo en cuenta, además el nivel de desarrollo de la Industria Farmacéutica Veterinaria en América Latina y el Caribe y sus problemáticas.

2. OBJETIVO Y ALCANCE:

Establecer las normas para la realización de estudios de estabilidad de farmacéuticos veterinarios, con el fin de determinar su período de vida útil. Estos estudios son requeridos para el registro y en los siguientes casos:

- 2.1. Modificación del periodo de validez.
- 2.2. En la renovación, cuando el estudio original no se adecue a la presente normativa.
- 2.3. Cambio o inclusión de nuevos materiales del envase primario.
- 2.4. Modificación cualitativa de excipientes
- 2.5. Modificación del proceso de elaboración
- 2.6. Modificaciones del fabricante, cuando la autoridad competente lo considere necesario.

3. TERMINOS Y DEFINICIONES

3.1 **Estudios de estabilidad acelerada:** Son estudios diseñados para aumentar la tasa de degradación química o la modificación física de productos farmacéuticos veterinarios, usando condiciones extremas de almacenamiento, con el propósito de predecir el periodo de validez tentativo en las condiciones normales de almacenamiento y evaluar el impacto de exposiciones cortas a condiciones de almacenamiento por fuera de las recomendadas en el rotulado. Los resultados de los estudios de estabilidad acelerado no siempre son predictivos de cambios físicos.

3.2 **Estudios de estabilidad de largo plazo:** Son estudios realizados bajo ciertas condiciones de almacenamiento a los productos farmacéuticos veterinarios de acuerdo a la zona climática del mercado al que van dirigidos en un período igual o superior al de validez. En este tipo de estudio también son evaluadas las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas de un producto farmacéutico veterinario, con el fin de establecer el periodo de validez definitivo.

3.3. Zonas climáticas: Son las cuatro zonas en las cuales se divide el mundo basado en las condiciones climáticas anuales prevalentes.

El programa del estudio de estabilidad debe considerar las zonas climáticas en las cuales será utilizado el producto farmacéutico veterinario.

Zona climática	Definición
I	Templada
II	Subtropical con posible humedad elevada
III	Caliente y seca
IV	Caliente y húmeda

Organización Mundial de la salud, publicado en las guías “estudios de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen fármacos conocidos en formas de dosificación convencionales” Informe técnico N 863. Anexo 5 de 1996

4. SÍMBOLOS Y UNIDADES DE MEDIDAS

4.1. % HR: porcentaje de Humedad Relativa

4.2. °C: Grados Centígrados

5. PROCEDIMIENTO

5.1 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

En términos generales se considera que los objetivos principales de los estudios de estabilidad son:

Objetivo	Tipo de estudio	Uso
Seleccionar adecuadamente (desde el punto de vista de la estabilidad) las formulaciones, los sistemas de envasado, cierre del producto farmacéutico veterinario y establecer las condiciones de almacenamiento del mismo.	Acelerado	Desarrollo del producto
Determinar el tiempo de vida útil y las condiciones de almacenamiento.	Acelerado o Largo Plazo	Para el expediente de registro.
Sustentar el tiempo de vida útil declarado o autorizado.	Largo Plazo	Renovación de registro
Verificar que los cambios que se hayan introducido en la formulación, en el fabricante cuando la autoridad competente lo considere pertinente) o en el proceso de manufactura afectan o no la estabilidad del producto.	Acelerado o Largo Plazo	Modificación de las condiciones de aprobación que puedan afectar la estabilidad

5.2 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO

- 5.2.1. Las condiciones del ensayo serán determinadas por la forma farmacéutica del producto.
- 5.2.2. Los estudios de estabilidad acelerado de los productos farmacéuticos veterinarios contenidos en materiales de envase y sistemas de cierre semipermeables, deben considerar a la temperatura y la humedad como factores catalíticos de degradación. En consecuencia, los productos contenidos en envases impermeables a los gases podrán ser conducidos bajo cualquier condición de humedad relativa.

5.2.3. Las condiciones del estudio de **estabilidad acelerado** serán:

- 1.- Para productos terminados destinados a almacenarse a **temperatura ambiente** durante su comercialización:

Zona climática	Definición	Condición de almacenamiento
I	Templada	40° ± 2 °C / 75 % ± 5% HR 6 meses
II	Subtropical con posible humedad alta	
III	Cálida y seca	
IV	Cálida y húmeda	

- 2.- Para productos terminados destinados a almacenarse en **refrigeración** durante su comercialización:

Zona climática	Definición	Condición de almacenamiento
I	Templada	25° ± 2 °C / 60 % ± 5% HR 6 meses
II	Subtropical con posible humedad alta	
III	Cálida y seca	
IV	Cálida y húmeda	

- 5.2.4 Cuando hay cambios significativos en el estudio de estabilidad acelerado se pueden realizar ensayos adicionales en condiciones intermedias, dichos cambios deben ser sustentados. Se entiende por cambios significativos los siguientes: Una disminución de principio activo mayor al porcentaje (%) establecido en farmacopeas internacionales o literatura científica, un aumento en el % de los productos de degradación que excede las especificaciones, una disminución o un aumento en el pH o en otros parámetros excediendo los límites de las especificaciones establecidas, una desviación en los aspectos físicos: por ejemplo apariencia, color.

5.3. ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LARGO PLAZO

5.3.1. Las condiciones de almacenamiento deben ser con temperatura y Humedad relativa controladas, según la zona climática del mercado al que va dirigido el producto.

1.- Para productos terminados destinados a almacenarse a **temperatura ambiente** durante su comercialización:

Zona climática	Definición	Condición de almacenamiento
I	Templada	21° C±2°C - 45%± 5% HR
II	Subtropical con posible humedad elevada	25° C±2°C - 60% ± 5% HR
III	Caliente y seca	30° C±2°C - 35% ± 5% HR
IV	Caliente y húmeda	30°C±2°C - 70% ± 5% HR

2.- Para productos terminados destinados a almacenarse en **refrigeración** durante su comercialización:

Zona climática	Definición	Condición de almacenamiento
I	Templada	5° ± 3 °C 6 meses
II	Subtropical con posible humedad elevada	
III	Caliente y seca	
IV	Caliente y húmeda	

3.- Para productos terminados destinados a almacenarse en congelación durante su comercialización:

Zona climática	Definición	Condición de almacenamiento
I	Templada	- 20° ± 5 °C
II	Subtropical con posible humedad elevada	
III	Caliente y seca	
IV	Caliente y húmeda	

Organización Mundial de la salud, publicado en las guías “estudios de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y producto terminado” Informe técnico N 953. Anexo 2 de 2009

Se podrán usar condiciones diferentes a las establecidas, siempre y cuando se justifiquen técnicamente. Estos cambios en las condiciones del estudio deben reflejarse en el rotulado del producto.

El laboratorio deberá presentar los estudios de estabilidad a largo plazo a la Autoridad Sanitaria una vez que estos estén concluidos antes de realizar la primera renovación del registro.

5.4. **Rotulado** (Indicaciones de las Condiciones de almacenamiento)

Después de evaluada la estabilidad del producto, debe ser indicada en el envase primario o secundario una de las siguientes recomendaciones.

Condiciones bajo las cuales se llevó a cabo el estudio de estabilidad	Recomendaciones de rotulado
25°C/60% HR (largo plazo) 40°C/75% HR (acelerado)	Almacenar a no menos de 15 y no más de 25°C en promedio.
25°C/60% HR (largo plazo) 30°C/65% HR (acelerado en condiciones intermedias)	
30°C/65% HR (largo plazo) 40°C/75% HR (acelerado)	Almacenar a no menos de 15 y no más de 30°C en promedio.
25°C/75% HR (largo plazo) 40°C/75% HR (acelerado)	
5°C ± 3 °C	Almacenar refrigerado a no menos de 2°C y no más de 8°C.
-20°C ± 5°C	Almacenar congelado (bajo -18°C)

General notices section of the USP XXII-NF XVII.

Se deben incluir cuando corresponda las informaciones adicionales tales como:
Proteger de la luz, mantener en lugar seco, evite la congelación.

5.5. Frecuencia de los ensayos

5.5.1. Tabla de condiciones de almacenamiento, duración de los estudios, tiempos de muestreo y condiciones de los lotes.

Parámetro		Estudio de estabilidad Acelerada	Estudio de estabilidad a largo plazo/ natural
Duración del estudio		Mínimo 6 meses	Mínimo el tiempo que se quiera solicitar o sustentar para el producto.
Frecuencias de muestreo		Mínimo 0, 3 y 6 meses	Mínimo cada 6 meses los 2 primeros años de estudio (0, 6, 12, 18, 24 meses), y para cada año adicional posterior a los dos iniciales, mínimo cada 12 meses (36, 48, 60 meses).
Tamaño y número de Lotes	Si el estudio se presenta para registro o modificación de formulación, fabricante o procedimiento.	Mínimo 3 lotes. Tamaño: piloto.	Mínimo 3 lotes Tamaño: mínimo piloto
	Para comprobación del periodo de vida útil.	Los estudios de estabilidad acelerada no son válidos para este	Mínimo 3 lotes Tamaño: industrial

5.5.2. Los parámetros mínimos a evaluar en todos los tiempos de muestreo serán: identidad, cuantificación de la concentración o potencia de la (s) sustancia(s) activa(s), los aspectos físicos y otros ensayos que figuren en Farmacopea para esa forma farmacéutica y **sean indicadores de estabilidad**. Los productos de degradación deberán ser identificados previamente y serán cuantificados cuando tengan relevancia terapéutica o toxicológica.

5.5.3. Cuando se trate de productos con más de un principio activo, la cuantificación de todos los componentes debe realizarse como mínimo a tiempo cero y al final del estudio.

5.5.4. El ensayo de esterilidad o recuento microbiológico como mínimo debe realizarse al comienzo y final del estudio.

5.5.5. Los métodos analíticos usados deben permitir distinguir cuantitativamente el principio activo de sus productos de degradación. Serán de preferencia cromatográficos, pero se podrán aceptar excepciones si están justificadas técnicamente. Los métodos no farmacopeicos deben ser validados.

- 5.5.6. El proceso de manufactura aplicado para los lotes piloto deben simular la preparación a nivel industrial, tener mínimo un 10% del tamaño nominal industrial y suministrar al producto la misma calidad y cumplir con las mismas especificaciones propuestas para el producto que se va a comercializar.
- 5.5.7. Cuando se trate de productos para reconstituir, se deben presentar adicionalmente estudio de estabilidad del producto completo, que avalen el período de validez después de reconstituido. Si la utilización es inmediata y total no se requiere este estudio, indicándose esta condición en los rótulos del producto. Adicionalmente, deberá demostrarse la estabilidad química y/o microbiológica del solvente, a lo menos durante el mismo periodo de vida útil del producto.

5.6. Envases en que se realiza el estudio

Los estudios se deben desarrollar en los mismos envases en los cuales se comercializará el producto. Para productos cuya presentación comercial sean de gran tamaño, podrá realizarse en un envase del mismo material pero de menor capacidad, siempre y cuando sea del mismo material y características al que se comercializara.

En el caso de productos que se comercializan en varias presentaciones con envases de un mismo material, el estudio de estabilidad se realizará en el envase de menor tamaño ya que éste es el que presenta las condiciones más desfavorables en cuanto a la relación superficie del envase en contacto con el producto.

Si existen dos o más envases de diferente material se deben realizar estudios en cada material de envase, salvo que se entreguen pruebas técnicas del material de envase que represente mayor riesgo de deterioro del producto, en cuyo caso el estudio debe ser realizado sobre este último.

5.7 Informe del estudio de estabilidad.

Debe contener:

- 5.7.1 Título.
- 5.7.2 Nombre del producto.
- 5.7.3 Nombre de la instalación o laboratorio que realizó el estudio
- 5.7.4 Nombre del laboratorio que elaboró los lotes
- 5.7.5 Nombre y firma del profesional responsable
- 5.7.6 Condiciones generales del estudio. (Fecha de fabricación, tipo / tamaño, envase primario, tipo de estudio y tiempo de estudio, número de lote, condiciones de almacenamiento, duración del estudio).

Ejemplo:

N° Serie/ Lote	Fecha de Fabricación	Tipo / Tamaño	Envase Primario	Tipo de Estudio		Tiempo de Estudio
AA50107	01/10/2007	Piloto/ 30 L	PET	Acelerado	$40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{HR}$	6 meses
			PET	Largo plazo	$25^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{HR}$	36 meses
AB00207	15/10/2007	Industrial/ 300 L	PET	Acelerado	$40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{HR}$	6 meses
				Largo plazo	$25^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{HR}$	36 meses
AB00307	20/11/2007	Industrial/ 300 L	PET	Acelerado	$40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{HR}$	6 meses
				Largo plazo	$25^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{HR}$	36 meses

- 5.7.7 Composición cualicuantitativa del producto.
- 5.7.8 Justificación del analito elegido como trazador de análisis.
- 5.7.9 Tipo de material y especificaciones del envase primario utilizado.
- 5.7.10 Tabla de datos de concentración versus tiempo.
- 5.7.11 Métodos analíticos utilizados en todos los ensayos.
- 5.7.12 De acuerdo a las referencias bibliográficas que respalden la metodología propuesta, podrá ser requerida la validación de la misma.
- 5.7.13 Cálculos matemáticos, análisis estadístico y gráficos realizados para determinar el periodo de validez.
- 5.7.14 Conclusiones del estudio, indicando claramente el periodo de validez y las condiciones de almacenamiento propuestas.
- 5.7.15 Los registros instrumentales de los diferentes análisis no son parte del informe pero pueden ser exigidos por la autoridad competente. Éstos deben ser realizados en equipos que registren la fecha de realización de los mismos. Los registros instrumentales, de control de condiciones ambientales de almacenamiento y registros de fabricación de los lotes de productos objeto del estudio, deben existir como respaldo del estudio.