



PRINCIPALES ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICA **CON FINES REGULATORIOS EN PERÚ**

***Q.F. Favio Nilton Leon Malaga
Quality and Regulatory Affairs Analyst
SCR Consultores Perú***

Cada producto, posee un tiempo de validez, o también llamado vida útil. Este rango de tiempo, que se declara entre la fecha de fabricación y fecha de vencimiento, es el tiempo de vigencia del producto, el cual se convierte en una advertencia para su consumo, antes de la fecha de vencimiento, dando a entender así, que el uso del producto es seguro.

Sin embargo, en los productos farmacéuticos, este tiempo de vida útil, que involucra desde la formulación del mismo producto hasta su vencimiento, ya sea en su almacenamiento en estantería o en el almacenamiento de un paciente, se determina con los estudios de estabilidad. A través de la conclusión de estos estudios, dada de los análisis respectivos que se reportan en este documento, es el que se establece que el medicamento es seguro, eficaz y de calidad en un tiempo determinado.

Entonces los estudios de estabilidad sirven para determinar el tiempo de vida útil de un producto farmacéutico, ya que aseguran que las propiedades originales se encuentren dentro de las especificaciones de calidad establecidas (USP <1191> Consideraciones de Estabilidad). Estas propiedades se resumen en que el producto farmacéutico cumplirá con su acción farmacológica para el bien de la salud del paciente.



Es por ello, que mediante la **Ley N° 29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Producto Sanitarios**, se menciona como uno de los requisitos para la inscripción y reinscripción de un producto farmacéutico, la presentación de los estudios de estabilidad. Por otro lado, en ese mismo año mediante la **Resolución Ministerial N° 805-2009/MINSA**, se aprueba la **Directiva Sanitaria N° 031-MINSA/DIGEMID-V.01 “Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de estabilidad de medicamentos”** cuya finalidad es *garantizar que los medicamentos que circulan en el mercado, reúnan las condiciones de calidad, seguridad y eficacia durante su periodo de vida útil, bajo las condiciones de almacenamiento establecidas*. Años más tarde, mediante el **Decreto Supremo N° 016-2011: Reglamento para el Registro Sanitario de Producto Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y sus modificatorias**, la autoridad sanitaria de medicamentos, tiene la potestad de exigir la presentación de los estudios de estabilidad según lo establecido en la directiva sanitaria para la obtención del registro sanitario del producto farmacéutico.

Tras una revisión de lo señalado en las normativas antes mencionadas, así como en las guías internacionales de referencia y la puesta en práctica a través del análisis de los documentos que presentan los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas, los principales aspectos con los que debe contar un documento que presenta estos estudios, con fines de registro sanitario en el Perú, son los siguientes:

Principal Aspecto	Comentario
Condiciones del Estudio de Estabilidad	<p>Se exige las condiciones para la zona climática IVa. La cual considera las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> ·Estabilidad Acelerada: Con una Temperatura de $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75\%\pm 5\%$ de Humedad Relativa. ·Estabilidad a largo plazo: Con una Temperatura de $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ y $65\%\pm 5\%$ de Humedad Relativa. <p>* Sin embargo, por la naturaleza de las formas farmacéuticas semisólidas, cuando el producto requiera condiciones de almacenamiento menor a 30°C, debe ser sustentada esta temperatura para que los estudios de estabilidad sean aceptados.</p>
Condiciones de Almacenamiento del producto	<p>Productos farmacéuticos en general (Con hasta una Temperatura de 30°C), de refrigeración (Temperaturas entre 2°C a 8°C), de congelación (-15°C a -25°C), y de congelación intensa (inferior a -20°C).</p> <p>Siendo que la normativa peruana específica que condiciones del estudio deberán ser tomadas para estos tipos de productos.</p> <p>Los tipos de envases como envases permeables, semipermeables e impermeables de los productos, es otro punto importante a considerar, ya que harán que las condiciones de almacenamiento de los estudios varíen, como en el caso del estudio de estabilidad acelerada para los productos que están contenidos en envases permeables y semipermeables, que se deben realizar a una temperatura de $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ y no más de 25 % Humedad Relativa, y cuyo estudio de estabilidad a largo plazo debe ser a una temperatura de $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}$ y un $35\%\pm 5\%$ Humedad Relativa.</p>
Periodo Mínimo	<p>Estudios de estabilidad acelerada: Con un periodo mínimo de 6 meses.</p> <p>Estudios de estabilidad a largo plazo: Con un periodo mínimo de 6 meses.</p> <p>* A excepción de los productos de congelación intensa, los cuales deben contar con un estudio de estabilidad a largo plazo, de por lo menos de 12 meses.</p>

Frecuencia de Análisis	<p>Los estudios de estabilidad acelerada deben ser analizados por lo menos al inicio, al final y en un punto intermedio en el periodo.</p> <p>Y los estudios de estabilidad a largo plazo, deben ser analizados al inicio, al final y en un punto intermedio, y luego cada año.</p>
Lotes analizados	<p>Mínimo 3 lotes del tipo industrial, o lotes industriales y lotes pilotos industriales.</p> <p>*Sin embargo, cuando el producto está constituido por un monofármaco y el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) es estable, se podrá aceptar como mínimo 2 lotes (industriales, o industriales y pilotos industriales)</p>
Ensayos Generales (Especificaciones Técnicas)	<p>Los ensayos generales son de carácter obligatorio según la forma farmacéutica en que presenta el producto, sin embargo, cuando no se realice uno de ellos, se deberá justificar el motivo por el cual no se ha incluido y dependerá del criterio del evaluador del expediente de registro asignado en la DIGEMID, la aceptación o no, de proceder con el documento presentado.</p>
Nombre del Producto Terminado	<p>Este debe ser tal como se declara en el Certificado de Producto Farmacéutico y como lo estará declarando en la VUCE.</p> <p>*Sin embargo, en caso que los estudios de estabilidad presenten el nombre genérico, se puede presentar una carta aclaratoria emitida por el fabricante, declarando el nombre del producto terminado con el cual se comercializará en Perú.</p>
Sistema Envase-Cierre	<p>Deberá consignar el tipo de envase, el material del envase, el color del envase (si aplica), y el volumen o el peso del producto farmacéutico.</p>
Resultados	<p>Deben presentarse en Tablas.</p> <p>* Y los límites/especificaciones de cada prueba deberán ser tal como se declara en la especificación técnica del producto terminado.</p>
Conclusión	<p>Debe indicar el periodo de vida útil y las condiciones de almacenamiento conformes al estudio concluido.</p>
Documento de Estabilidad	<p>No es necesario presentar el protocolo, pero sí el reporte por lo que se deberá considerar los puntos mínimos que se describe en el literal 5.13 Reporte del Estudio de Estabilidad de la <i>Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de estabilidad de medicamentos</i></p>



Por lo tanto, en relación al estudio de estabilidad, se debe tener en cuenta que la directiva sanitaria de los estudios de estabilidad que rige en Perú, exige los aspectos mencionados en el cuadro anterior, y de omitirse alguno o algunos de ellos, el solicitante del registro sanitario solo contará con 30 días hábiles para subsanar las observaciones de la autoridad sanitaria, por lo que antes de someter el estudio de estabilidad a la DIGEMID, se debe analizar y verificar detalladamente, que se cumplan todos los criterios establecidos en dicha Directiva. La carta aclaratoria del fabricante puede convertirse en una estrategia para subsanar criterios administrativos, sin embargo, observaciones mayores omitidas en la presentación del documento de los estudios de estabilidad, deberán ser debidamente justificadas.

Finalmente, como ya se ha mencionado, los estudios de estabilidad son aquellos estudios que determinan el tiempo de vida útil de un producto farmacéutico, tiempo en el cual es seguro su utilidad. Por tal motivo, la importancia de la presentación del documento que presente los estudios de estabilidad se convierte en uno de los requisitos importantes a la hora de solicitar el registro sanitario, siendo que una observación crítica en este documento, no subsanada correctamente, generaría la denegación de la solicitud para el registro sanitario del producto.



EXCELENCIA EN LA GESTIÓN REGULATORIA