

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

TEMAS:

EVALUACION DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

y

**MARCO REGULATORIO DE REFERENCIA DE
ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO**

LIC. EDUARDO CASTILLO

LIC. NORIEL DE LA ROSA SÁNCHEZ

PANAMÁ, 17 DE JULIO DE 2020

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

TEMA: EVALUACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD



Marco Regulatorio

- **Decreto Ejecutivo N° 850 del 10 Agosto de 2015 que adopta en todas sus partes, el texto normativo del Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Sobre Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano y el Anexo de la Resolución N° 256-2010 aprobado por el Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO-LIX).**

¿Cuál es el propósito de que se realicen estudios de estabilidad de medicamentos por parte de los Laboratorios?

Garantizar que los medicamentos que circulan en el mercado nacional cumplan con las condiciones de calidad, seguridad y eficacia, bajo las condiciones de almacenamiento establecidas por el período de vida útil establecido por el Fabricante.

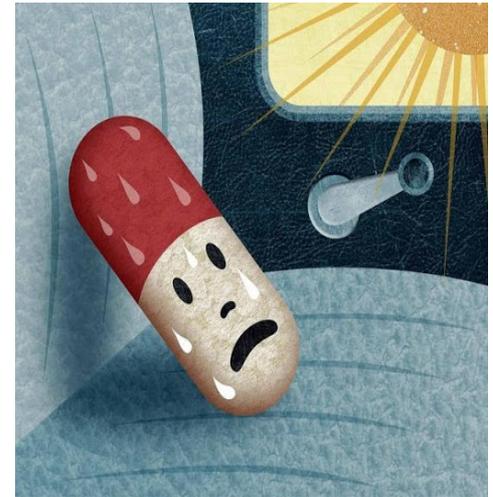


ESTABILIDAD

CAPACIDAD QUE TIENE UN PRODUCTO O UN PRINCIPIO ACTIVO DE MANTENER POR DETERMINADO TIEMPO SUS PROPIEDADES ORIGINALES DENTRO DE LAS ESPECIFICACIONES DE CALIDAD ESTABLECIDAS, PARA LA ZONA CLIMÁTICA IV

CAUSAS DE INESTABILIDAD FÍSICA – QUÍMICA - BIOLÓGICA

1. Interacción entre los componentes de la fórmula.
2. Condiciones ambientales durante el transporte y almacenamiento.
3. El envase comercial



CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO ARMONIZADAS PARA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Tipo de estudio	Temperatura y Humedad Relativa	Período o tiempo (meses)
A largo plazo	25°C ±2°C / 60% ±5% RH 30°C ±2°C / 65% ±5% RH Zona Climática IVb 30°C ±2°C / 75% ±5% RH	24 a 60 meses
Acelerados	40°C ±2°C / 75%RH ±5% RH	6 meses

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO ARMONIZADAS PARA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Soluciones acuosas en envases Permeables y Semipermeables

Tipo de estudio	Temperatura y Humedad Relativa	Período o tiempo (meses)
A largo plazo	25°C ±2°C / 40% ± 5%RH 30°C ±2°C / 35% ±5% RH	24 a 60 meses
Acelerados	40°C ±2°C / 25% RH	6 meses

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO ARMONIZADAS PARA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Necesitan de Refrigeración

Tipo de estudio	Temperatura y Humedad Relativa	Período o tiempo (meses)
A largo plazo	5°C ±3°C	24 a 60 meses
Acelerados	25°C ±2°C 60% ±5% RH	6 meses

INFORMACIÓN OBLIGATORIA DE UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD

1. Información general

- Nombre comercial y genérico del producto
- Forma farmacéutica y concentración del principio activo
- Nombre del fabricante y país
- Fecha de realización del estudio: inicio y final del estudio.

2. Información relativa de lotes evaluados

- Formula cualitativa-cuantitativa del producto
- Número de lote: mínimo 3 lotes.
- Fecha de fabricación
- Tamaño del lote



INFORMACIÓN OBLIGATORIA DE UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD

3. Descripción del material de envase y empaque

- Empaque primario
- Sistema de cierre

4. Especificaciones del producto

- Los valores de temperatura y humedad
- Los datos de potencia obtenidos valor absoluto en porcentajes.
- Los resultados del ensayo de disolución



INFORMACIÓN OBLIGATORIA DE UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD

- Cuantificación de los productos de degradación, cuando existan especificaciones de límites.
- Para medicamentos que deben ser reconstituidos y que son de dosis múltiples presentar datos de estabilidad de la formulación tanto antes como después de la reconstitución.
- Los resultados de los estudios de desafío de los Preservantes Ej. colirios, inyectables de dosis múltiple, etc.
- Los demás parámetros indicativos de la estabilidad física, química o microbiológica del producto: según la forma farmacéutica., relevantes a la estabilidad.

INFORMACIÓN OBLIGATORIA DE UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD

5. Metodología analítica para cada parámetro evaluado.
6. **Método analítico validado** cuando se requiera de acuerdo con el Reglamento Técnico Centroamericano de validación de métodos analíticos vigente.
7. **Tablas de resultados con sus fechas de análisis incluyendo especificaciones**
8. **La Autoridad Competente** podrá solicitar la presentación de los tratamientos matemáticos y estadísticos en aquellos casos en los que existan dudas.

INFORMACIÓN OBLIGATORIA DE UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD

8. Ensayo de estabilidad.

- Condiciones de almacenamiento
- Intervalos analíticos
- Fecha de muestreo
- Evaluación y análisis de los datos
- Conclusiones. Propuesta de fecha de vencimiento y condiciones de almacenamiento
- El nombre y la firma del profesional responsable del estudio de estabilidad o por el profesional técnico designado por el titular.

ENSAYOS PARA SÓLIDOS EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

PRUEBAS	TABLETAS	CAPSULAS	POLVO PARA RECONSTITUIR PARA SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN ORAL	POLVO PARA RECONSTITUIR PARA USO PARENTERAL	POLVO PARA INHALACIÓN
ASPECTO	SI	SI	SI	SI	SI
VALORACIÓN	SI	SI	SI	SI	SI
DESINTEGRACIÓN	SI	SI			
DISOLUCIÓN	SI	SI			
HUMEDAD	SI	SI	SI	SI	SI
pH			SI	SI	
PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN/ SUSTANCIAS RELACIONADAS	SI	SI	SI		
TAMAÑO DE PARTICULAS					SI
LIMITE MICROBIANO	SI	SI	SI		SI
ESTERILIDAD				SI	
PIROGENOS /ENDOTOXINAS BACTERIANAS				SI	

ENSAYOS PARA LIQUIDOS EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

PRUEBAS	SOLUCIONES ORAL TOPICA Y NASAL	SOLUCIONES OFTÁLMICA/OTICA Y PARENTERAL	SUSPENSIONES ORAL/TOPICA Y NASAL	SUSPENSION OFTÁLMICA/ PARENTERAL	EMULSIONES
ASPECTO	SI	SI	SI	SI	SI
CONCENTRACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO	SI	SI	SI	SI	SI
pH	SI		SI	SI	
VISCOSIDAD					SI
SUSPENDIBILIDAD			SI		
MATERIA PARTICULADA	SI		SI		
EFICACIA Y VALORACIÓN DE PRESERVANTES	SI	SI	SI	SI	SI
LIMITE MICROBIANO	SI		SI		SI
ESTERILIDAD		SI			SI
PIROGENOS / ENDOTOXINAS BACTERIANAS		SI		SI	

ENSAYOS PARA OTRAS FORMAS FARMACEUTICAS EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

PRUEBAS	AEROSOL PARA INHALACIÓN	SPRAY NASAL SOLUCIÓN O SUSPENSIÓN	AEROSOL TÓPICO	TRANSDÉRMICO
ASPECTO	SI	SI	SI	SI
CONCENTRACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO	SI	SI	SI	SI
pH	SI	SI	SI	
VELOCIDAD DE LIBERACIÓN				SI
ADHESIVIDAD				SI
MATERIA PARTICULADA	SI	SI	SI	
LIMITE MICROBIANO	SI	SI	SI	SI
PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN/ SUSTANCIAS RELACIONADAS	SI	SI	SI	SI

ENSAYOS PARA SEMISÓLIDOS EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

PRUEBAS	SUPOSITORIOS ÓVULOS	GEL CREMA UNGÜENTO TÓPICO	GEL CREMA UNGÜENTO ÓTICO U OFTÁLMICO
ASPECTO	SI	SI	SI
VALORACIÓN	SI	SI	SI
pH		SI	SI
DESINTEGRACIÓN O TEMPERATURA DE FUSIÓN	SI		
MATERIAL PARTICULADO			SI
LIMITE MICROBIANO	SI	SI	
ESTERILIDAD			SI

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

			0	3	6	9	12	18	24	36
dosis	D1	L1	■	■	□	■	■	■	□	■
		L2	■	■	□	■	■	■	□	■
		L3	■	□	■	□	■	□	■	■
	D2	L1	■	□	■	□	■	□	■	■
		L2	■	■	□	■	■	■	□	■
		L3	■	□	■	□	■	□	■	■

Algunas Directrices ICH

- Estabilidad Q1A-Q1F
- Fotoestabilidad: Q1B
- Validación Analítica: **Q2**
- Impurezas: **Q3A – Q3D**
- Farmacopeas: **Q4 – Q4B**
- Calidad de los productos biotecnológicos: **Q5A – Q5E**
- Especificaciones: **Q6A – Q6B**



REPÚBLICA DE PANAMÁ
— GOBIERNO NACIONAL —

MINISTERIO
DE SALUD

DIRECCIÓN NACIONAL
DE FARMACIA Y DROGAS



**MARCO REGULATORIO DE REFERENCIA DE ESPECIFICACIONES
DE PRODUCTO TERMINADO**

CONTENIDO:

I. DEFINICIONES

II. REFERENCIAS ACEPTADAS

III. MARCO LEGAL

**IV. SELECCIÓN DE LAS ESPECIFICACIONES DEL
PRODUCTO TERMINADO (EPT).**

**V. REGLAMENTO TÉCNICO CENTROAMERICANO
(RTCA)**

**VI. INCONFORMIDADES EN LA PRESENTACIÓN DE
LAS EPT**

I. DEFINICIONES:

- A. Control de calidad:** Todas las medidas tomadas, incluyendo el establecimiento de especificaciones, muestreo, análisis e informe de análisis, para asegurar que las materias primas, productos intermedios, materiales de envase y productos farmacéuticos terminados, cumplan con las especificaciones establecidas para identidad, contenido, pureza, actividad y otras características que debe reunir la forma farmacéutica.
- B. Especificación:** Lista de requisitos detallados (criterios de aceptación para los procedimientos de ensayo establecidos), con los que la sustancia o producto farmacéutico tiene que cumplir para asegurar una calidad adecuada.
- C. Criterios de aceptación para un resultado analítico:** Indicadores predefinidos y documentados mediante los cuales un resultado se considera que está dentro de los límites o que excede los límites indicados en la especificación.
- D. Certificado de análisis:** Lista de los procedimientos de análisis aplicados a una muestra particular con los resultados obtenidos y los criterios de aceptación aplicados. Indica si la muestra cumple o no con la especificación.

II. REFERENCIAS ACEPTADAS

Las entidades encargadas del aseguramiento de la calidad a nivel mundial :

- FDA (Food and Drug Administration), en Estados Unidos.
- La Agencia Europea de Evaluación de los Medicamentos (EMA).
- ICH (Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano, entidad armonizadora. Ej: Guía Q6A.



III. MARCO LEGAL

A. LEY No. 1 DE 10 DE ENERO DE 2001 ("SOBRE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA").

Art. 3. (Definiciones).

- Buenas prácticas de manufactura o fabricación
- Calidad del producto farmacéutico
- Certificado de análisis
- Farmacopea
- Especificación



- **Art. 25. (Obtención del Registro).**
 - Especificaciones de Producto terminado
- **Art. 29. (Referencias Aceptadas).**
 - La Farmacopea y el Formulario Nacional de Estados Unidos de América, en primera instancia.
 - El Formulario Nacional Británico y las Farmacopea Británica, Alemana, Francesa, Europea, Helvética y Japonesa, en caso de no aparecer en las obras señaladas en el numeral anterior.
 - Cualquier otra obra de prestigio nacional o internacional considerada relevante por la Autoridad de Salud.
- **Art. 37. (Registro de Productos no comprendidos en las Obras Autorizadas).**
 - Podrán registrarse los productos cuya formulación aún no se encuentre comprendida en las obras señaladas en el artículo 29 de esta Ley, siempre que se encuentren autorizados por las autoridades de salud del país de procedencia del producto, y cumplan con los requisitos de la presente Ley.

B. DECRETO EJECUTIVO No. 95 DE 14 DE MAYO 2019.

(QUE REGLAMENTA LA LEY No. 1 DE 10 ENERO 2001).

- **Artículo 9.** (Requisitos Básicos)
- **Artículo 12.** (Método de Análisis, RTCA)
- **Artículo 13.** (Certificado de Análisis)
- **Artículo 23.** (Especificaciones de Producto Terminado)
- **Artículo 52.** (Registro Biológicos y Biotecnológicos)

C. DECRETO EJECUTIVO No. 853 DE 4 DE AGOSTO DE 2015.

(Verificación de la calidad de los medicamentos para uso humano).

- Adopta el RTCA 11.03.47:07 y artículos posteriores que incluyen normas complementarias y aclaratorias.

IV. SELECCIÓN DE LAS ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO TERMINADO (EPT).

- Las especificaciones se eligen para confirmar la calidad y uniformidad de las preparaciones (Producto Terminado).
- Existen especificaciones de liberación de lote y de vida útil.
- Las especificaciones son estándares de calidad propuestos y justificados.
- Las EPT pueden ser públicas (Farmacopea) o privadas (fabricante).
- Una Prueba específica se considera aplicable a un producto farmacéutico dependiendo de las propiedades específicas de IFA y la naturaleza del producto .

A. ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO TERMINADO

a. PRUEBAS UNIVERSALES:

- Descripción
- Identificación
- Valoración
- Impurezas:
 - Orgánicas
 - Inorgánicas
 - Disolventes Residuales



b. PRUEBAS ESPECIFICAS O INDIVIDUALES:

- Disolución
- Dureza/friabilidad
- Uniformidad de Unidades de Dosificación
- Contenido de agua
- Control Microbiológico
- Control de peso
- pH
- Contenido de Alcohol
- Redispersión
- Material Particulado
- Endotoxina bacteriana o pirógeno
- Otros





B. PRUEBAS DE RUTINA Y PRUEBAS PERIÓDICAS:

- a) Pruebas que se llevarán a cabo lote por lote en el producto terminado o producto a granel.
- b) Pruebas cuyo desempeño durante una etapa de fabricación (productos intermedios o controles en proceso), contribuirá una mayor garantía de cumplimiento del producto terminado.
- c) Pruebas periódicas (no realizadas lote por lote en el producto terminado o, posiblemente, en el producto intermedio o producto a granel), por ejemplo, calidad microbiológica.
- d) Pruebas cuyo rendimiento en el producto terminado o posiblemente en el producto a granel en la fabricación puede ser reemplazada por la verificación de otra especificación, (por ejemplo, reemplazo de la prueba de uniformidad de masa con la prueba para uniformidad de contenido).
- e) Pruebas que no se llevan a cabo rutinariamente una vez que las garantías de cumplimiento son suministradas por el fabricante,(por ejemplo, identificación de colorantes).
- f) Pruebas correspondientes a puntos críticos en el proceso de fabricación a monitorear particularmente durante los primeros lotes de producción "n" y temporalmente en el curso de cualquier modificación sustancial, (por ejemplo, solventes residuales).

V. REGLAMENTO TÉCNICO CENTROAMERICANO (RTCA).

- Adopta íntegramente el texto del RTCA 11.03.47:07 y artículos posteriores que incluyen normas complementarias y aclaratorias.
- Este reglamento técnico tiene por objeto establecer las pruebas analíticas que deben ser realizadas para comprobar la calidad de los medicamentos por parte de la autoridad reguladora.
- Las disposiciones de este reglamento son de aplicación para todos los medicamentos importados y fabricados en los países de la región Centroamericana.
- Las pruebas se realizarán cuando apliquen de acuerdo a las especificaciones individuales de cada producto, según lo indiquen las farmacopeas oficiales (anexo 4, Resolución 93-2002, COMIECO-XXIV, septiembre 2002) o lo declarado por el fabricante o el titular en el registro sanitario.

PRUEBAS FÍSICAS, QUÍMICAS Y MICROBIOLÓGICAS

Forma Farmacéutica	Pruebas
Tabletas con o sin recubrimiento	Características organolépticas Peso promedio* Friabilidad Fuerza de ruptura* Desintegración Contenido de agua Identificación de (los) principio(s) activo(s) Uniformidad de Unidades de Dosificación: Variación de Peso y Uniformidad de Contenido. Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s) Disolución Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas Recuento microbiano

Fuente: RTCA 11.03.47:07

VI. INCONFORMIDADES EN LA PRESENTACIÓN DE LAS EPT.

- a) Omisión de especificaciones de producto terminado (EPT)
- b) Sustitución de EPT
- c) Criterio de aceptación sin validación de dato
- d) No se declara las pruebas periódicas o de rutina
- e) No se declara las pruebas descritas en el método presentado
- f) Diferentes criterios de aceptación



REPÚBLICA DE PANAMÁ
— GOBIERNO NACIONAL —

MINISTERIO
DE SALUD

DIRECCIÓN NACIONAL
DE FARMACIA Y DROGAS

