

## GUIA PARA LA ELABORACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS VETERINARIOS

### 1. INTRODUCCIÓN

El propósito de los estudios de estabilidad es proveer evidencia sobre la variación en la calidad de UNA (1) sustancia o producto farmacéutico en el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como la temperatura, humedad e iluminación y establecer el período de validez de UN (1) producto, en el material de envase elegido y sus condiciones de almacenamiento, así como periodos de re-evaluación (*re-test*) de las sustancias y productos

Este documento sobre requerimientos en “estudios de estabilidad para registro de medicamentos veterinarios para los países del Comité Americano de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET)” es un acuerdo de requisitos mínimos con la flexibilidad de utilizar diferentes enfoques para diversos productos cuando se cuente con el soporte científico reconocido.

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 MERCADO COMÚN DEL SUR (MERCOSUR)
- 1.4. EMEA/CVMP/846/99 (Emitido por el Comité de Productos Veterinarios de la UNIÓN EUROPEA)
- 1.5. Se tuvieron en cuenta, además las problemáticas particulares de la Industria Farmacéutica Veterinaria en América Latina y el Caribe.

### 2. OBJETIVO Y ALCANCE:

Establecer una guía para la realización de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios, con el fin de determinar su período de vida útil.

No se incluyen los productos biológicos

Estos estudios pueden ser requeridos para el registro y en los siguientes casos:

- 2.1. Modificación del periodo de validez, caducidad o vigencia.
- 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, cuando la autoridad compe-

tente lo considere necesario.

- 2.4. Modificación cualitativa y/o cuantitativa de excipientes, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
- 2.5. Modificación del proceso de elaboración, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
- 2.6. Modificaciones del sitio de fabricación, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
- 2.7. Modificaciones en las especificaciones de un principio activo, cuanto corresponda.

### 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 medicamentos veterinarios, usando condiciones extremas de almacenamiento, con el propósito de predecir el periodo de validez tentativo en las condiciones de almacenamiento comercial. Los resultados de los estudios de estabilidad acelerado no siempre son predictivos de cambios físicos. El período de validez definido por predicción a partir de estos estudios, deberá ser confirmado con los estudios de estabilidad de largo plazo.
- 3.2. Estudios de estabilidad de largo plazo: Son estudios realizados bajo ciertas condiciones de almacenamiento a los medicamentos 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 (4) 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 medicamento 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*

Para unificar los estudios de estabilidad de productos destinados a diferentes zonas climáticas, se permite utilizar la condición de Zona IV, considerada la más exigente.

#### 4. SÍMBOLOS Y UNIDADES DE MEDIDAS

4.1. % HR: Porcentaje de Humedad Relativa

4.2. °C: Grados Celsius

#### 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 envases primarios, cierre del medicamento veterinario y establecer las condiciones de almacenamiento del mismo. Conocer el efecto de excursiones / apartamientos de temperatura fuera de la recomendada.	Acelerado	Desarrollo del producto
Determinar el tiempo de vida útil y las condiciones de almacenamiento.	Acelerado y Largo Plazo o Largo Plazo solamente	Para el expediente de registro. Una vez finalizados los estudios a Largo Plazo, deberán presentarse a la autoridad sanitaria para su evaluación.
Sustentar el tiempo de vida útil declarado o autorizado.	Largo Plazo y/o seguimiento ( <i>on-going</i> )*	Renovación de registro (cuando aplique)
Verificar que los cambios que se hayan introducido en la formulación, en el fabricante o en el proceso de manufactura afectan o no la estabilidad del producto, cuando la autoridad competente lo considere pertinente.	Acelerado y Largo Plazo o Largo Plazo solamente	Modificación de las condiciones de aprobación que puedan afectar la estabilidad

\*Nota: esta guía no tiene alcance para el estudio de estabilidad de seguimiento (*on-going*), estudio de

estabilidad en uso o estudio de estabilidad del producto reconstituido.

Las particularidades de estos estudios se tratarán en guías específicas.

## 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 medicamentos 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:

5.2.3.1. Para productos terminados destinados a almacenarse a temperatura ambiente durante su comercialización:

ZONA CLIMÁTICA	DEFINICIÓN	CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO
I	Templada	40 °C ± 2 °C / 75 % ± 5 % HR SEIS (6) meses
II	Subtropical con posible humedad alta	
III	Cálida y seca	
IV	Cálida y húmeda	

5.2.3.2. 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 SEIS (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. A modo de ejemplo de cambios significativos se enumeran los siguientes:

tes: Una disminución de principio activo mayor al CINCO POR CIENTO (5 %), comparado a tiempo cero o no se cumple con los criterios de aceptación para potencia en metodologías biológicas o inmunológicas, un aumento en el porcentaje de los productos de degradación que excede las especificaciones, no se cumple con el criterio de aceptación en el test de disolución, 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 (HR) controladas, según la zona climática del mercado al que va dirigido el producto.

5.3.1.1. 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 / 65 % ± 5 % HR

5.3.1.2. Para productos terminados destinados a almacenarse en refrigeración durante su comercialización:

ZONA CLIMÁTICA	DEFINICIÓN	CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO
I	Templada	5 °C ± 3 °C
II	Subtropical con posible humedad elevada	
III	Caliente y seca	
IV	Caliente y húmeda	

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

ZONA CLIMÁTICA	DEFINICIÓN	CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO
I	Templada	-20 °C ± 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 que avalen el período de validez aprobado una vez que estos estén concluidos.

#### 5.4. ROTULADO (INDICACIONES DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO)

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

CONDICIONES BAJO LAS CUALES SE LLEVÓ A CABO EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD	RECOMENDACIONES DE ROTULADO	FRASES ADICIONALES SI FUERAN RELEVANTES
- Largo Plazo: 25 °C / 60 % HR - Acelerado: 40 °C / 75 % HR	No almacenar/No conservar por encima de los VEINTICINCO GRADOS CENTÍGRADOS (25 °C)	No exponer a temperaturas de refrigeración. No congelar.
- Largo Plazo: 25 °C / 60 % HR - Acelerado en condiciones intermedias: 30 °C / 65 % HR		
- Largo Plazo: 30 °C / 65 % HR - Acelerado: 40 °C / 75 % HR	No almacenar/No conservar por encima de los TREINTA GRADOS CENTÍGRADOS (30 °C)	No exponer a temperaturas de refrigeración. No congelar.

5 °C ± 3 °C	Almacenar/Conservar refrigerado (entre DOS GRADOS CENTÍGRADOS [2 °C] a OCHO GRADOS CENTÍGRADOS [8 °C])	No congelar
-20 °C ± 5 °C <sup>(*)</sup>	Almacenar/Conservar congelado (entre MENOS VEINTICINCO GRADOS CENTÍGRADOS [-25 °C] a MENOS QUINCE GRADOS CENTÍGRADOS [-15 °C])	-

*\*Referencia: WHO Technical Report Series, N° 953, 2009 – Annex 2 – Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products – Appendix 3 Recommended labelling statements*

<sup>(\*)</sup> Quedan fuera del alcance de esta guía los productos ultracongelados que se conservan a temperaturas inferiores a los MENOS VEINTICINCO GRADOS CENTÍGRADOS (-25 °C)

A solicitud del titular del registro del producto, se podrá aceptar otro rango de temperatura en el rotulado, a criterio de la autoridad competente, siempre y cuando esté incluido dentro del indicado en la tabla precedente.

La propuesta de rotulado con rango de temperatura diferente a lo antes indicado, deberá estar debidamente justificada con un estudio de estabilidad específico, quedando su aprobación a criterio de la autoridad competente.

Se deben incluir cuando corresponda las informaciones adicionales tales como proteger de la luz, mantener en lugar seco, evite la congelación, descartar el producto sobrante una vez abierto el envase (en presentaciones multidosis cuando no exista respaldo de estabilidad en uso), descartar el producto sobrante una vez diluido/reconstituido el producto (cuando no exista respaldo de estabilidad del producto una vez preparado).

## 5.5. DISEÑO DEL ESTUDIO

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
Duración del estudio	Mínimo SEIS (6) meses	Mínimo el tiempo que se quiera solicitar o sustentar para el producto

Frecuencias de muestreo		Mínimo CERO (0), TRES (3) y SEIS (6) meses	Mínimo cada SEIS (6) meses, los DOS (2) primeros años de estudio (CERO [0], SEIS [6], DOCE [12], DIECIOCHO [18], VEINTICUATRO [24] meses), y para cada año adicional posterior a los dos iniciales, mínimo cada DOCE (12) meses (TREINTA Y SEIS [36], CUARENTA Y OCHO [48], SESENTA [60] meses)
Tamaño y número de Lotes	Si el estudio se presenta para registro o modificación de formulación, fabricante o procedimiento	Mínimo TRES (3) lotes. Tamaño: industrial o representativo	Mínimo TRES (3) lotes (pueden ser los mismos que los utilizados en la estabilidad acelerada) Tamaño: industrial o representativo
	Para comprobación o prolongación del periodo de vida útil	Los estudios de estabilidad acelerada no son válidos para este fin	Mínimo TRES (3) lotes Tamaño: industrial

\* Los requisitos mínimos para la aprobación de la estabilidad del producto en ocasión del registro inicial, consisten en la presentación del estudio de estabilidad acelerada completo hasta el mínimo de SEIS (6) meses. De este modo se otorgará un período de validez provisorio de DOS (2) años para el producto hasta la conclusión final de los estudios de estabilidad a largo plazo, que son los que definirán el período de validez definitivo.

- 5.5.2. Los parámetros mínimos a evaluar deben corresponder a aquellos declarados en las especificaciones de calidad de producto terminado de la solicitud de registro. Se deben considerar parámetros químicos (ejemplo: cuantificación), microbiológicos (ejemplo: esterilidad), físicos (ejemplo: tamaño de partícula), entre otros que sean indicadores de estabilidad. Los productos de degradación deberán ser evaluados previamente y serán cuantificados cuando tengan relevancia terapéutica o toxicológica.
- 5.5.3. Cuando el producto contenga más de UN (1) principio activo, se podrá utilizar el más lábil de ellos como marcador de estabilidad, cuantificándose éste en todos los tiempos de muestreo; mientras que los demás principios activos podrán ser cuantificados sólo al tiempo inicial y final del estudio.



- 5.5.4. El ensayo de esterilidad o control microbiológico, cuando corresponda, 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. Los métodos farmacopeicos deben ser verificados.
- 5.5.6. El proceso de manufactura aplicado para los lotes en estudio será representativo de la preparación a nivel industrial, y debe suministrar al producto la misma calidad y cumplir las mismas especificaciones propuestas para el producto que se va a comercializar.
- 5.5.7. Cuando se trate de productos para reconstituir, se debe presentar adicionalmente estudio de estabilidad del producto reconstituido, que avale el período de validez después de su preparación. 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 cuando aplique, 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 (1) envase del mismo material pero de menor capacidad, siempre y cuando tenga características geométricas similares y mismo sistema de cierre al que se comercializara.

En el caso de productos que se comercializan en varias presentaciones con envases de UN (1) mismo material, el estudio de estabilidad se realizará como mínimo, 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 (2) 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 (o código identificadorio, en etapa de Desarrollo).
- 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 ES- TUDIO
AA50107	01/10/2007	Lote representativo / 30 L	PET	Acelerado	40° ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses
				Largo plazo	25° ± 2°C / 60% ± 5% HR	36 meses
AB00207	15/10/2007	Industrial / 300 L	PET	Acelerado	40° ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses
				Largo plazo	25° ± 2°C / 60% ± 5% HR	36 meses
AB00307	20/11/2007	Industrial / 300 L	PET	Acelerado	40° ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses
				Largo plazo	25° ± 2°C / 60% ± 5% HR	36 meses

- 5.7.7. Composición cualitativa y cuantitativa completa del producto.
- 5.7.8. Justificación del analito elegido como trazador de análisis, si aplica.
- 5.7.9. Tipo de material y especificaciones del envase primario utilizado, incluyendo el sistema de cierre.
- 5.7.10. Tabla de datos de concentración versus tiempo.
- 5.7.11. Especificaciones, métodos analíticos y estándares analíticos utilizados en todos los ensayos. Podrán ser solicitados los documentos que acrediten el origen de los estándares utilizados.
- 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, rubricado por el profesional actuante.
- 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.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** ANEXO VI

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.