



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

“ANÁLISIS PARA LA HOMOLOGACIÓN  
DE LA NORMATIVA DE ESTABILIDAD  
DE MEDICAMENTOS EN LOS PAÍSES  
DE LA COMUNIDAD ANDINA (CAN)”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA  
OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN  
PROPIEDAD INTELECTUAL CON  
MENCIÓN EN DERECHO FARMACÉUTICO

DENIZ CAROLINA OBREGON DIONICIO

YAKELIN GARAY VELIZ

LIMA – PERÚ

2024



**ASESOR**

Mg. Maritza Iglesias Galiano

**JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

MG. DIEGO FRANCOISE ORTEGA SANABRIA

PRESIDENTE

MG. LUIS CARLOS GASPAR ADRIANZEN RODRIGUEZ

VOCAL

MG. HANS DEMETRIO VASQUEZ SOPLOPUCO

SECRETARIO

**DEDICATORIA.**

A mis padres que me enseñaron a perseverar y lograr mis objetivos propuestos.

A mi esposo, por su constante apoyo.

A mi hija Gadely, por ser el motor y motivo de mi vida.

**AGRADECIMIENTOS.**

A Dios y mi familia por todo su apoyo incondicional.

**FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Tesis Autofinanciada

Garay Veliz, Yakelin

### **DEDICATORIA.**

A Dios por haberme dado fuerza y valor.

A mis padres que me enseñaron la responsabilidad y la resiliencia.

A mis hermanas, por su constante apoyo.

### **AGRADECIMIENTOS.**

A mis amigos por su apoyo

### **FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Tesis Autofinanciada

Obregón Dionicio, Deniz Carolina

## ANÁLISIS PARA LA HOMOLOGACIÓN DE LA NORMATIVA DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN LOS PAÍSES DE LA COMUNIDAD ANDINA (CAN)

### INFORME DE ORIGINALIDAD



### FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://posgrado.cayetano.edu.pe">posgrado.cayetano.edu.pe</a> Fuente de Internet	2%
2	Submitted to Universidad Nacional de Trujillo Trabajo del estudiante	1%
3	<a href="http://duict.upch.edu.pe">duict.upch.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
4	<a href="http://slideplayer.es">slideplayer.es</a> Fuente de Internet	1%
5	<a href="http://redetsa.bvsalud.org">redetsa.bvsalud.org</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="http://issuu.com">issuu.com</a> Fuente de Internet	<1%
7	<a href="http://documents.mx">documents.mx</a> Fuente de Internet	<1%
8	<a href="http://normograma.invima.gov.co">normograma.invima.gov.co</a> Fuente de Internet	<1%

## TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN .....	1
II.	OBJETIVOS .....	6
II.1	Objetivo general:.....	6
II.2	Objetivos específicos: .....	6
III.	DESARROLLO DEL ESTUDIO .....	7
III.1	Resumen de las normativas de los estudios de estabilidad de medicamentos de los países de la CAN.....	7
III.1.1	Bolivia .....	7
III.1.2	Colombia .....	7
III.1.3	Ecuador.....	8
III.1.4	Perú.....	8
III.2	Análisis de las diferencias y similitudes de las normativas de los estudios de estabilidad de medicamentos en los países de la CAN.....	9
III.3	Elementos para la homologación .....	26
III.3.1	Condiciones favorables entre países.....	26
III.3.2	Normativa internacional de referencia .....	27
III.3.3	Autoridades regulatorias - Institucionalidad .....	28
III.4	Elaboración de la propuesta de homologación .....	31
III.4.1	Normativa de homologación .....	31
IV.	CONCLUSIONES .....	44



V. RECOMENDACIONES.....	45
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
VII. ANEXOS .....	49

## **RESUMEN**

En el proceso de obtención del registro sanitario de los medicamentos entre los países de la Comunidad Andina (CAN) encontramos problemas a nivel de la inscripción asociados a los estudios de estabilidad, los cuales deben acoplarse y cumplir con las normativas de cada país de la CAN. Por tanto, esta situación genera gastos adicionales a las industrias farmacéuticas ya que posiblemente se deban incluir nuevos ensayos en los estudios de estabilidad y ajustar a nivel documentario que conlleva a retrasar la inscripción del registro sanitario y por ende la comercialización de una variedad de medicamentos.

Actualmente no se cuenta con una normativa homologada para los estudios de estabilidad de los medicamentos de los países de la CAN, cada país considera normativas específicas que siguen lineamientos internacionales como la ICH y la OMS y otras propias de cada país; por lo cual, en el presente trabajo se realizó la revisión y el análisis de las diferencias y similitudes de las normativas de estudios de estabilidad de medicamentos de cada país miembro de la CAN, encontrando mayores similitudes que diferencias, como por ejemplo la zona clima IVb y el sustento de vida útil tentativa o propuesta en base a los estudios de estabilidad acelerado y a largo plazo. Asimismo, se evaluaron los elementos de homologación obteniendo como resultado elementos suficientes que determinan la factibilidad de dicha homologación de los estudios de estabilidad.

Finalmente, en este estudio se elaboró una propuesta de homologación de los estudios de estabilidad en conformidad con la Decisión 827 “Lineamientos para la elaboración, adopción y aplicación de reglamentos técnicos y procedimientos de

evaluación de la conformidad en los Países Miembros de la Comunidad Andina y a nivel comunitario”.

**PALABRAS CLAVES**

ESTABILIDAD, HOMOLOGACIÓN, NORMATIVA, CAN,  
MEDICAMENTOS

## **ABSTRACT**

In the process of obtaining the health registration of medicines among the countries of the Andean Community (CAN), we found problems at the registration level associated with stability studies, which must be coupled and comply with the regulations of each CAN country. Therefore, this situation generates additional expenses for the pharmaceutical industries since new trials may have to be included in the stability studies and adjustments made at the documentary level, which leads to delaying the registration of the health registry and therefore the marketing of a variety of medications.

Currently there are no approved regulations for drug stability studies in the CAN countries; each country considers specific regulations that follow international guidelines such as the ICH and the WHO and others specific to each country; Therefore, in the present work the review and analysis of the differences and similarities of the regulations for drug stability studies of each member country of the CAN was carried out, finding greater similarities than differences, such as climate zone IVb. and the support of tentative or proposed useful life based on accelerated and long-term stability studies. Likewise, the approval elements were evaluated, resulting in sufficient elements that determine the feasibility of said approval of the stability studies.

Finally, in this study a proposal was prepared for the approval of stability studies in accordance with Decision 827 “Guidelines for the preparation, adoption and application of technical regulations and conformity assessment procedures in the Member Countries of the Andean Community and to community level.

**KEYWORDS**

STABILITY, APPROVAL, REGULATIONS, CAN, MEDICINES

## **I. INTRODUCCIÓN**

La estabilidad de un medicamento es la capacidad para mantener sus propiedades biofarmacéuticas, fisicoquímicas y microbiológicas dentro sus especificaciones establecidas en un periodo de conservación (OMS; 2006). Por lo que, los estudios de estabilidad consisten en pruebas y ensayos que se realizan en un medicamento en condiciones predefinidas, los cuales permiten determinar el tiempo de vida útil (NTS N° 182-MINSA/DIGEMID, 2022).

La estabilidad de los medicamentos depende de dos factores como los ambientales y lo relacionado con el producto. Los factores ambientales son la humedad relativa, la temperatura ( $T^{\circ}$ ) y la luz. Los factores relacionados con el producto son las propiedades fisicoquímicas del ingrediente farmacéutico activo (IFA) y de los excipientes, la forma farmacéutica y su composición, el proceso de producción, la naturaleza y las propiedades del sistema de envase – cierre (OMS; 2006).

Para el caso de la estabilidad a largo plazo de los medicamentos dependerá mayormente de su formulación y del sistema de envase-cierre establecido por el fabricante. Asimismo, en la etapa de proceso tecnológico se considera importante los aspectos de la estabilidad, la elección de los excipientes y el proceso de desarrollo. También debe considerarse las posibles interacciones entre medicamento y el material del envase inmediato y mediato a lo largo del tiempo de conservación (OMS; 2006).

El tiempo de vida útil dependerá de la zona o las zonas climáticas donde se comercializará el medicamento. El almacenamiento de ciertos medicamentos sólo se asegurará siguiendo las instrucciones específicas de conservación. Adicionalmente, las condiciones de conservación establecidas por los fabricantes son en base a los estudios de estabilidad, los cuales garantizan el mantenimiento de la calidad, la eficacia y la seguridad en el periodo de vida útil del medicamento. (OMS; 2006).

Es importante considerar el efecto que producen las condiciones climáticas extremadamente adversas que existen en varios países en los que pueden ser comercializados los medicamentos. Por lo cual, se deben indicar en los rotulados la fecha de vencimiento y las condiciones de conservación, esto con la finalidad de cuidar la seguridad de los pacientes y el uso adecuado de los medicamentos (OMS; 2006).

Respecto a la autorización y registro de los medicamentos que se producen, comercialicen, importen y distribuyan en los países de la comunidad andina (Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú), se requiere la presentación de los estudios de estabilidad, el cual deberá cumplir con los requisitos de las normativas de cada agencia reguladora de dichos países.

En Bolivia, mediante la resolución administrativa regulatoria (RAR) N° 886 se aprobó la Guía de estudios de estabilidad de medicamentos, cuyo objetivo es definir los requisitos para la presentación de los estudios de estabilidad con la finalidad de proponer el tiempo de vida útil de los medicamentos (período de validez) y establecer las condiciones de conservación para garantizar la calidad,

seguridad y eficacia de los medicamentos. Por lo tanto, esta guía recomienda técnicas para la realización de los estudios de estabilidad de manera de facilitar tanto su realización como su evaluación para asignar el periodo de validez y asegurar la potencia, identidad, calidad y pureza inalterables desde su fabricación y a lo largo de su vida útil de los medicamentos (RAR N° 886,2020).

En Colombia, de acuerdo con la resolución N° 3157 se aprobó la “Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química” para que los interesados en obtener el registro sanitario deben tener en consideración la clasificación de la zona climática IVb para examinar la alteración de la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) y del medicamento en el tiempo, con la finalidad de determinar la vida útil y las condiciones de conservación recomendados por el fabricante (Resolución N° 3157, 2018).

En Ecuador, según la Resolución N° 23 que aprobó la normativa sanitaria para la obtención del registro sanitario y su respectivo instructivo, para el caso el caso de inscripción de registro sanitario de medicamentos se aceptan los estudios de estabilidad elaborados conforme con las condiciones y requerimientos de acuerdo con la zona climática IVa o IVb (Resolución N° 23, 2016).

Para el caso del Perú, se cuenta con la directiva sanitaria que regula los estudios de estabilidad de medicamentos aprobado mediante la resolución ministerial N° 805-2009/MINSA que aseguran que los medicamentos comercializados reúnan el estado de calidad, seguridad y eficacia durante su periodo de conservación y también fija los parámetros (RM N° 805, 2009). Asimismo, mediante la



Resolución Ministerial N° 111-2022/MINSA se aprobó la norma técnica de salud que reglamenta los estudios de estabilidad con la finalidad de establecer las disposiciones para su desarrollo y la información que debe contener el reporte de estabilidad, pero dicha normativa entrará en vigor el 27 de agosto del 2023 (RM N° 111, 2022).

De acuerdo con las normativas de los estudios de estabilidad citadas en los párrafos anteriores de los países de Bolivia, Ecuador, Colombia y Perú se infiere que los estudios de estabilidad requeridos son específicos de cada país para registrar un medicamento, por lo que, esta situación genera gastos adicionales a las industrias farmacéuticas ya que posiblemente se deban incluir nuevos ensayos en los estudios de estabilidad y ajustar a nivel documentario conllevando a retrasar la inscripción del registro sanitario y por ende la comercialización de una variedad de medicamentos en el mercado regional. Asimismo, considerando esta situación y la necesidad de homologación de los requisitos normativos en los países de la comunidad andina, la pregunta de investigación central que guía este estudio es: ¿Será factible la homologación de la normativa de estabilidad de medicamentos en los países de la Comunidad Andina (CAN)? Esta pregunta del trabajo se centra en promover la armonización de la normativa de los estudios de estabilidad para cumplir con uno de los requisitos más importantes para el registro de los medicamentos en la comunidad andina.

Esta investigación es relevante tanto desde el punto de vista académico, porque proporcionará una comprensión más profunda y completa de la normativa de los Estudios de Estabilidad a fin de determinar sus diferencias y similitudes, desde el

punto de vista puesta en práctico, los resultados de este estudio nos permitirá determinar la factibilidad de homologación de la normativa y por ende, agilizar la obtención de registro de especialidades farmacéuticas debido que este requisito es uno de los que lleva más tiempo de ejecución y una inversión económica mayor. Asimismo, la armonización regulatoria ofrece ventajas directas a cada autoridad que aprueba las regulaciones de los medicamentos, y también el comercio de fabricación tiene beneficios útiles necesarios para proteger la salud de las personas. Ya que las principales ventajas son, evitar la repetición de ensayos clínicos en seres humanos, minimizando así la experimentación en animales y sin dejar de lado la seguridad y eficacia, regulando o formando el proceso de evaluación de nuevas aplicaciones de fármacos; y minimizando el tiempo de desarrollo y los costos incurridos para desarrollar las drogas (Ameena, Ghulamuddin, 2019).

Adicionalmente, debido a la entrada en vigencia de la nueva normativa de NTS N° 182-MINSA/DIGEMID-2022 de los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas en el Perú, nuestro estudio permitirá también determinar si esta nueva normativa está alineada con las normativas de los estudios de estabilidad de los países de la comunidad andina.

En el caso de tener un resultado favorable este estudio para la homologación de los estudios de estabilidad sería más factible la obtención de registro sanitario en Perú, generando así la competencia de libre mercado impactando favorablemente en la reducción del precio de los medicamentos para aumentar el acceso de los medicamentos en la población.

Finalmente, la factibilidad de este estudio es alta, debido que existe una amplia variedad de datos sobre las regulaciones que permite un análisis exhaustivo y riguroso del problema propuesto por lo cual, tanto en términos de la disponibilidad de datos este estudio es viable y promete aportar contribuciones significativas al campo de la industria farmacéutica.

## **II. OBJETIVOS**

### **II.1 Objetivo general:**

- Evaluar la factibilidad técnica para la propuesta de la homologación de la normativa de los estudios de estabilidad de los medicamentos en los países de la Comunidad Andina (CAN)

### **II.2 Objetivos específicos:**

- Revisar las normativas de los estudios de estabilidad de los medicamentos en los países de la Comunidad Andina.
- Analizar las diferencias y similitudes de la normativa de los estudios de estabilidad de los medicamentos en los países de la Comunidad Andina.
- Determinar los elementos que permiten la homologación de la normativa de los estudios de estabilidad de los medicamentos en los países de la Comunidad Andina.
- Elaborar la propuesta técnica de homologación de los requisitos similares de la normativa de los estudios de estabilidad de los medicamentos en los países de la Comunidad Andina.

### **III. DESARROLLO DEL ESTUDIO**

#### **III.1 Resumen de las normativas de los estudios de estabilidad de medicamentos de los países de la CAN**

##### **III.1.1 Bolivia**

El 15 de octubre del 2020 se aprobó la Guía de estudios de estabilidad de medicamentos mediante la resolución administrativa regulatoria (RAR) N° 886.

Esta guía toma como referencia para su estructuración el informe 52, Anexo N° 10 de la OMS, la guía ICH y la Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos del INVIMA (Resolución 2514 de 1995).

Los estudios de estabilidad deben cumplir con la Zona Climática IVb ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $75\% \pm 5\% \text{ HR}$ ) y se aceptan los siguientes tipos: Estudios de estabilidad a largo plazo y Estudios de estabilidad acelerados.

##### **III.1.2 Colombia**

El 26 de julio del 2018 se aprobó la “Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química” mediante la resolución N° 3157, el cual entró en vigencia el 26 de marzo del 2022 para los estudios de estabilidad de medicamentos y; para los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) entrará en vigencia a partir del 26 de marzo del 2024.

Esta guía toma como referencia el Anexo 2 del Informe N° 43 de la OMS del 2009 y las guías ICH sobre los requerimientos para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad.

Los estudios de estabilidad deben cumplir con la Zona Climática IVb ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $75\% \pm 5\% \text{ HR}$ ) y se aceptan los siguientes tipos para presentar la solicitud,

modificación o renovación de un registro sanitario de un medicamento: Estudios de estabilidad a largo plazo, estudios de estabilidad acelerados y estudios de aseguramiento on-going.

Esta guía se caracteriza por dar lineamientos específicos para la realización de los estudios de estabilidad tanto para el IFA como el producto terminado por ejemplo indica las consideraciones sobre el número de muestras a utilizar, consideraciones para el muestreo, análisis de datos e interpretación de resultados (Resolución N° 3157, 2018).

### **III.1.3 Ecuador**

Ecuador no cuenta con una guía específica para los estudios de estabilidad de medicamentos por lo que se toma en consideración los lineamientos de la normativa sanitaria para la obtención del registro sanitario y su respectivo instructivo externo aprobada mediante Resolución N° 23 del 28 de noviembre de 2016.

Se aceptan los estudios de estabilidad en base a los criterios de la ICH, USP o Anexo 2 del Informe N° 43 de la OMS del 2009 y la zona climática IVa o IVb. Asimismo, se aceptan estudios de estabilidad acelerados y estudios de estabilidad natural para la inscripción del registro sanitario (Resolución N° 23, 2016).

### **III.1.4 Perú**

El 24 de febrero del 2022 se aprobó la Norma Técnica de Salud NTS-182 que Regula los Estudios de Estabilidad para las Especialidades Farmacéuticas mediante la Resolución Ministerial N° 111-2022/MINSA que entró en vigencia el 27 de agosto del 2023 (RM N° 111, 2022).

Los estudios de estabilidad toman como referencia los criterios de la ICH, Anexo N° 10 del Informe N° 52 de la OMS y Guidance for Industry ANDAs, 2014 de la FDA.

Los estudios de estabilidad deben ser realizados como mínimo en la zona climática IVa y se aceptan los estudios de estabilidad acelerados, largo plazo y on-going para la obtención del registro sanitario (RM N° 111, 2022).

**Tabla N° 1:** Cuadro comparativo de las normativas de estabilidad de medicamentos de los países de la CAN.

	<b>Bolivia</b>	<b>Colombia</b>	<b>Ecuador</b>	<b>Perú</b>
<b>Normativa de Estabilidad</b>	<b>Específica:</b> Guía de estudios de estabilidad de medicamentos, RAR N° 886 del 2020.	<b>Específica:</b> Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química”, la resolución N° 3157 del 2018.	<b>No Cuenta:</b> se basa en la normativa sanitaria para la obtención del registro sanitario y su respectivo instructivo, Resolución N° 23 del 2016.	<b>Específica:</b> NTS N° 182 que Regula los Estudios de Estabilidad, Resolución Ministerial N° 111-2022/MINSA.
<b>Referencias de la normativa</b>	Informe N° 52, Anexo 10 de la OMS y las guías ICH.	Anexo 2 del Informe 43 de la OMS de 2009 y las guías ICH.	ICH o USP o Anexo 2 del Informe 43 de la OMS de 2009	Informe 52, anexo 10 de la OMS, las guías de ICH y FDA
<b>Zona Climática</b>	IVb (30°C ± 2°C y 75% ± 5% HR)	IVb (30°C + 2°C y 75% + 5% HR)	IVa o IVb (30°C + 2°C y 65% HR / 75% HR)	Mínimo IVa (30°C + 2°C y 65% + 5% HR)
<b>Tipo de estudio</b>	Estudios de estabilidad a largo plazo y acelerado.	Estudios de estabilidad a largo plazo, acelerados y on-going.	Estudios de estabilidad acelerados y a largo plazo.	Estudio de estabilidad acelerados, largo plazo y on-going.

Fuente: Elaboración propia

### III.2 Análisis de las diferencias y similitudes de las normativas de los estudios de estabilidad de medicamentos en los países de la CAN

La selección de los criterios establecidos para comparar las diferencias y similitudes de las normativas de estabilidad de medicamentos en los países de la Comunidad Andina (CAN) fueron realizados en base a las similitudes de las normativas internacionales de la ICH (Q1A (R2) y la OMS (informe 52, anexo 10), así como las respectivas normativas de estabilidad de cada país miembro de la Comunidad Andina.

A continuación, se muestran las tablas resúmenes de los criterios seleccionados y los requisitos exigidos de acuerdo a la revisión de las normativas de los estudios de estabilidad de los países de la CAN y las normativas internacionales de la ICH y OMS para realizar el análisis de las diferencias y similitudes de las normativas de los estudios de estabilidad de medicamentos:

### III. 2.1 Selección de lotes:

Para el criterio de selección de lotes se encuentra que para los IFAs estables se requiere dos lotes a escala piloto o industrial para Bolivia, Colombia y Perú. En cambio, para Ecuador se requieren 3 lotes a escala piloto o industrial tanto para IFAs estables y menos estables según se observa en la tabla N° 2. Asimismo, esta diferencia no excluye la posibilidad de homologación debido que el requerimiento mínimo de coincidencia serían dos lotes a escala piloto o industrial por lo que Ecuador cumpliría sin ningún problema. Para las demás condiciones a cumplir los cuatro países coinciden como se puede evidenciar en la tabla N° 2.

**Tabla N° 2:** Cuadro comparativo del criterio de análisis de selección de lotes.

Requisito exigido	Bolivia	Colombia	Ecuador	Perú
IFAs estables: 2 lotes a escala piloto o 2 lotes industriales	X	X	3 lotes diferentes seguir	X

<b>IFAs menos estables:</b> 3 lotes a escala piloto o lotes industriales	X	X	recomendación según OMS	X
Los lotes pilotos se fabrican con la misma fórmula cuali-cuantitativa, método y sitio de fabricación, y envasado con el mismo sistema envase cierre propuesto para circular en el mercado.	X	X	X Según OMS	X
Los lotes del producto deben ser fabricados en lo posible con diferentes lotes del IFA.	X	X	X Según OMS	X
Tamaño lote: $\geq 10\%$ del tamaño de lote industrial o una cantidad equivalente a la capacidad mínima de los equipos industriales a ser utilizados.	X Según ICH	X	X	X
Tamaños de lote menores del 10% del lote industrial se pueden justificar.	X Según ICH	X	X	X

Elaboración propia

### III. 2.2 Sistema de envase cierre

Para el criterio de sistema de envase cierre, todos los países coinciden en que los estudios de estabilidad deben realizarse en el producto envasado en el sistema envase cierre propuesto para su circulación en el mercado (incluyendo, el envase secundario).

Para la condición “Si un producto es envasado en 2 o más sistemas envase cierre, se deben realizar los estudios de estabilidad para cada uno de ellos” literalmente solo se indica en la normativa de Perú. Sin embargo, esta condición también se indica en los lineamientos de la OMS, por lo cual se ha considerado como cumplimiento para el resto de los países de la CAN. Asimismo, lo mismo aplica para la condición de “Evaluación de la interacción del medicamento y su sistema



envase cierre.” que solo lo indica Colombia, pero se ha considerado para los otros países de la CAN como cumplimiento.

**Tabla N° 3:** Cuadro comparativo del criterio de análisis de sistema de envase cierre.

Requisito exigido	Bolivia	Colombia	Ecuador	Perú
Se debe envasar el producto en el sistema envase cierre propuesto para su circulación en el mercado (incluyendo, el envase secundario).	X	X	X Según OMS	X
Si un producto es envasado en 2 o más sistemas envase cierre, se deben realizar los estudios de estabilidad para cada uno de ellos.	X Según OMS	X Según OMS	X Según OMS	X
Evaluación de la interacción del medicamento y su sistema envase cierre (OMS).	X Según OMS	X	X Según OMS	X Según OMS

Fuente: Elaboración propia

### III.2.3 Especificación de estabilidad

Para este criterio de especificación de estabilidad, todos los países de la CAN coinciden en las dos condiciones a cumplir como se evidencia en la tabla N° 4.

**Tabla N° 4:** Cuadro comparativo del criterio de análisis de especificaciones de estabilidad.

Requisito exigido	Bolivia	Colombia	Ecuador	Perú
Incluir los ensayos del producto que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que por lo tanto pueden influir en la calidad, seguridad y/o eficacia.	X	X	X Según OMS	X
Pueden existir diferencias justificables entre los criterios de aceptación para la liberación y la	X	X	X Según OMS	X

vida útil.				
------------	--	--	--	--

Fuente: Elaboración propia

### III.2.4 Ensayos por forma farmacéutica

Para este criterio, todos los países de la CAN solicitan ensayos por cada forma farmacéutica como se evidencia en la tabla N° 5.

**Tabla N° 5:** Cuadro comparativo del criterio de análisis del ensayo por forma farmacéutica.

Requisito exigido	Bolivia	Colombia	Ecuador	Perú
Los ensayos son establecidos de acuerdo con la forma farmacéutica del producto.	X	X	X Según OMS	X

Fuente: Elaboración propia

### III.2.5 Metodología de análisis

Para el criterio de metodología de análisis de acuerdo con la tabla N° 6, todos los países consideran que el método debe ser específico e indicador de estabilidad. Además, debe estar validado en caso de ser de referencia propia o verificada en caso de ser farmacopeico.

**Tabla N° 6:** Cuadro comparativo del criterio de análisis.

Requisito exigido	Bolivia	Colombia	Ecuador	Perú
Deberá ser específica e indicadora de estabilidad.	X	X	X Según ICH y OMS	X
Validada en caso de métodos analíticos propios o realizar la verificación para los métodos farmacopeicos.	X	X	X Según ICH y OMS	X

Fuente: Elaboración propia

### III.2.6 Frecuencia de estudio

Para el criterio de frecuencia de estudio, todos los países coinciden en las tres condiciones a cumplir como se evidencia en la tabla N° 7.

**Tabla N° 7:** Cuadro comparativo del criterio de análisis de frecuencia de estudio.

ítem	Requisito exigido	Bolivia	Colombia	Ecuador	Perú
Estudios de estabilidad acelerada	Mínimo 3 puntos (Ejemplo: 0, 3, 6 meses).	X	X	X Según OMS	X
Estudios de estabilidad a largo plazo	Cada 3 meses en el primer año (0, 3, 6, 9, 12 meses); cada 6 meses el segundo año; y, después una vez al año hasta cubrir la vida útil.	X	X	X Según OMS	X
	Para IFAs estables: cada 6 meses en el primer año (0, 6 y 12 meses) y después, una vez al año hasta cubrir la vida útil.	X	X	X Según OMS	X

Fuente: Elaboración propia

### III.2.7 Condiciones de almacenamiento

Para el criterio de condiciones de almacenamiento, para todos los países de la CAN se cumple para la zona climática IVb y dependiendo del tipo de envase y estudio para mayor detalle ver tabla N° 8.

**Tabla N° 8:** Cuadro comparativo del criterio de análisis de condiciones de almacenamiento

ítem	Requisito exigido	Bolivia	Colombia	Ecuador	Perú
Condiciones generales	Estabilidad acelerada: 40 °C ± 2 °C / 75% HR ± 5% HR.	X	X	X Según OMS	X

	Estabilidad a largo plazo: 30 °C ± 2 °C / 65% HR ± 5% HR x 12 meses.	-	-	X Según OMS	X
	Estabilidad a largo plazo: 30 °C ± 2 °C / 75% HR ± 5% HR x 12 meses.	X	X	X Según OMS	-
Productos contenidos en envases impermeables	Estabilidad acelerada: 40 °C ± 2 °C.	X	X	X Según OMS	X
	Estabilidad a largo plazo: 30 °C ± 2 °C x 12 meses.	X	X	X Según OMS	X
	La clasificación del envase depende de las características del material (espesor y coeficiente de permeabilidad).	X	X	X Según OMS	X
	Se realizan bajo cualquier condición de humedad relativa ambiente o controlada.	X	X	X Según OMS	X
Productos contenidos en envases semipermeables	Estabilidad acelerada: 40 °C ± 2 °C / No más de 25% HR.	X	X	X Según OMS	X
	Estabilidad a largo plazo: 30°C±2°C/35%HR ± 5%HR x 12 meses.	X	X	X Según OMS	X
	Estabilidad a largo plazo: 25°C ± 2°C/40%HR±5% x 12 meses.	X	-	X Según OMS	-
	Evaluar la pérdida potencial de agua.	X	X	X Según OMS	X
	En envases ≥ 1 mL o envases unidos se justifica la pérdida de agua mayor al 5%.	X	X	X Según OMS	X
	Si, hay una pérdida de 5% de agua en los análisis a partir del tercer mes de la estabilidad acelerada, se consideran los estudios de estabilidad a largo plazo.	X	X	X Según OMS	X
	Si se realiza bajo condiciones de humedad relativas altas, se deriva la pérdida de agua a la humedad relativa baja a través del cálculo.	X	X	X Según OMS	X

Productos que se almacenan refrigerados	Estabilidad acelerada: 30 °C ± 2 °C / 75% HR ± 5%	X	X	X Según OMS	X
	Estabilidad acelerada: 25 °C ± 2 °C / 60% HR ± 5% o 30 °C ± 2 °C / 65% HR ± 5%	-	X	X Según OMS	X
	Estabilidad a largo plazo: 5 °C ± 3 °C x 12 meses	X	X	X Según OMS	X
	Para envases semipermeables se debe presentar información sobre la evaluación de la cantidad de pérdida de agua.	X	X	X	X
	Si hay un cambio significativo entre el tercero y el sexto mes de la estabilidad acelerada, la vida útil propuesta debe estar fundamentada en los estudios de largo plazo.	X	X	-	-
Productos que se almacenan en congelación	-20 °C ± 5 °C.	X	X	X Según OMS	x
	La vida útil debe estar basada en los estudios de estabilidad a largo plazo.	X	X	X Según OMS	X
	Evaluar el efecto de pequeñas excursiones.	X	X	X Según OMS	X
Productos que se almacenan por debajo de -20°C	Se deben tratar caso a caso.	X	X	X Según OMS	X
	La vida útil debe estar basada en los estudios de estabilidad a largo plazo.	-	-	-	X

Fuente: Elaboración propia

### III.2.8 Cambios significativos en el estudio de estabilidad acelerado

Para el criterio de cambios significativos en el estudio de estabilidad acelerada, todos los países de la CAN coinciden en las 5 condiciones a cumplir para mayor detalle ver cuadro N° 9.

**Tabla N° 9:** Cuadro comparativo del criterio de análisis de Cambios significativos en el estudio de estabilidad acelerada.

Requisito exigido	Bolivia	Colombia	Ecuador	Perú
Pérdida de más de 5% de concentración del IFA en referencia al resultado inicial. Excepciones: si se justifica por la naturaleza de los IFAs, tales como multivitamínicos o algún otro producto sensible a un envejecimiento acelerado.	X	X	X Según OMS	X
Alteraciones del pH fuera del rango especificado.	X	X	X Según OMS	X
Incumplimiento de los criterios de aceptación en el ensayo de disolución para 12 unidades de dosificación (buscar a sustento).	X	X	X Según OMS	X
Aumento de concentración de los productos de degradación o sustancias relacionadas más allá de los límites establecidos.	X	X	X Según OMS	X
Alteraciones importantes en la apariencia y pruebas de funcionalidad del producto, como cambio de color, dureza, precipitaciones, separación de fases, pérdida de la capacidad de redispersión.	X	X	X Según OMS	X

Fuente: Elaboración propia

### III.2.9 Compromisos de estabilidad

Para el criterio de compromisos de estabilidad, todos los países coinciden en las dos condiciones a cumplir tal como se indica en la tabla N° 10.

**Tabla N° 10:** Cuadro comparativo del criterio de análisis de compromisos de estabilidad

Requisito exigido	Bolivia	Colombia	Ecuador	Perú
Compromiso de continuar los estudios de estabilidad posteriores a	X	X	X Según	X

la aprobación durante toda la vida útil propuesta.			OMS	
Compromiso de realizar los estudios de estabilidad en lotes industriales durante toda la vida útil propuesta.	X	X	X Según OMS	X

Fuente: Elaboración propia

### III.2.10 Evaluación de datos

Para el criterio de evaluación de datos de acuerdo con la tabla N° 11, los países de Bolivia y Colombia coinciden con las 5 condiciones a cumplir, con excepción de Ecuador y Perú, si bien no lo indican en sus normativas, sin embargo, estas condiciones indicadas en la guía internacional de la OMS que ambos países se acogen por tanto estarían implícitas en el desarrollo del estudio y se traduce en el reporte de los estudios de estabilidad.

**Tabla N° 11:** Cuadro comparativo del criterio de análisis de evaluación de datos

Requisito exigido	Bolivia	Colombia	Ecuador	Perú
En base al ensayo de un mínimo número de lotes de producto se establece la vida útil y las condiciones de almacenamiento.	X	X	X Según OMS	X Según OMS
Si los datos muestran poca degradación y variabilidad, no es necesario realizar un análisis estadístico.	X	X	X Según OMS	X Según OMS
Una aproximación para el análisis de los datos de un atributo cuantitativo que se espera cambie con el tiempo, es determinado cuando el límite de confianza del 95% (límite de confianza en el estadístico) de una sola cola para la curva promedio, intercepta el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad lote a lote es pequeña, es ventajoso	X	X	X Según OMS	X Según OMS

combinar los datos y hacer una sola estimación global.				
--	--	--	--	--

Fuente: Elaboración propia

### III.2.11 Consideraciones para el rotulado

Para el criterio de consideraciones para el rotulado ver tabla N° 12, en la condición de “Debe existir coherencia entre la leyenda de la etiqueta y la estabilidad demostrada del producto” coinciden para todos los países. Para el resto de las condiciones hay una coincidencia entre Bolivia, Perú y Ecuador más no Colombia, pero si bien Colombia no indica el texto que debe llevar en los rotulados se infiere que se aceptaría los textos de los otros países. Las leyendas de etiqueta al ser muy específicas y que no sean una restricción para la comercialización de los medicamentos, se ha considerado que para la homologación solo el requisito sea que esté acorde la leyenda con los estudios de estabilidad. Por lo tanto, cada país tendría la libertad de elegir el tipo de leyenda de almacenamiento que llevaría en los rotulados.

**Tabla N° 12:** Cuadro comparativo del criterio de análisis de consideraciones para el rotulado

ítem	Requisito exigido	Bolivia	Colombia	Ecuador	Perú
-	Debe existir coherencia entre la leyenda de la etiqueta y la estabilidad demostrada del producto.	X	X	X Según OMS	X
40 °C ± 2 °C / 75% HR ± 5% HR	Almacénese a temperatura no mayor de 30 °C ó Almacénese entre 15 °C y 30 °C.	-	-	-	X
30 °C ± 2 °C / 65% HR ± 5% HR	“No almacenar por encima de 30°C”	X		X Según OMS	X



5 °C ± 3 °C	Almacenar en refrigeración de 2°C a 8 °C.	-	-	-	X
	Almacenar en un refrigerador (2°C y 8°C).	X	-	X Según OMS	-
-20 °C ± 5 °C	Almacénese de -25 °C a -15 °C.	-	-	-	X
	“Almacenar en un congelador”.	X	-	X Según OMS	-
Menor a 60% HR.	Debe brindarse al usuario el producto en un envase resistente para esto. Protéjase de la humedad.	X	-	X Según OMS	X

Fuente: Elaboración propia

### III.2.12 Estabilidad de uso

Para el criterio de estabilidad de uso, todos los países coinciden con las 4 condiciones a cumplir como se evidencia en la tabla N° 13. Asimismo, hay que indicar que la estabilidad en uso proporciona información importante acerca de la preparación, condiciones de almacenamiento y periodo de uso de los productos multidosis después de la apertura, reconstitución o dilución.

**Tabla N° 13:** Cuadro comparativo del criterio de análisis de estabilidad en uso

Requisito exigido	Bolivia	Colombia	Ecuador	Perú
Proporcionar información para el etiquetado sobre 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.	X	X	X Según OMS	X
Las propiedades físicas, químicas y microbianas del producto que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento deben determinarse durante el período de vida útil propuesto. Las pruebas deben realizarse al inicio y al final de la vida útil propuesta en el	X	X	X Según OMS	X

uso.				
Deberían someterse a la prueba un mínimo de dos lotes, al menos a escala piloto. Al menos uno de estos lotes deberá elegirse hacia el final de su vida útil. Si dichos resultados no están disponibles, se debe probar un lote en el punto final de los estudios de estabilidad presentados.	X	X	X Según OMS	X
Los estudios del producto reconstituido o diluido se deben realizar al mes 12 o el último tiempo de evaluación a la fecha de solicitud del Registro Sanitario.	X	X	X Según OMS	X

Fuente: Elaboración propia

### III.2.13 Variaciones o modificaciones

Para el criterio de variaciones o modificaciones, todos los países coinciden en realizar estudios de estabilidad adicionales siempre que se hayan realizado modificaciones que puedan afectar al IFA o el producto (ver tabla N° 14).

**Tabla N° 14:** Cuadro comparativo del criterio de análisis de variaciones o modificaciones

Requisito exigido	Bolivia	Colombia	Ecuador	Perú
Una vez que el medicamento ha sido registrado, se requerirán estudios de estabilidad adicionales, siempre que se hayan efectuado modificaciones (cambio en la formulación, material de envase, proveedores de materia prima, etc.) que puedan afectar la estabilidad del IFA o producto terminado.	X	X	X Según OMS	X

Fuente: Elaboración propia

### III.2.14 Estudios de estabilidad on-going

Para los estudios de estabilidad de seguimiento (on-going), todos los países coinciden en la condición de “Monitorear con un programa continuo y apropiado, que permitirá la detección de cualquier evento de inestabilidad”. Pero para la condición de “Se requiere un protocolo y los resultados se formalizarán con el informe del estudio” literalmente lo indica Bolivia, sin embargo, para desarrollar los estudios de estabilidad de seguimiento se requiere un protocolo y se presenta con un informe con lo cual esta diferencia no afecta la homologación.

**Tabla N° 15:** Cuadro comparativo del criterio de análisis de estudios de estabilidad de on-going.

Requisito exigido	Bolivia	Colombia	Ecuador	Perú
Monitorear con un programa continuo y apropiado, que permitirá la detección de cualquier evento de inestabilidad.	X	X	X	X
Se requiere un protocolo y los resultados se formalizarán con el informe del estudio.	X	-	-	-

Fuente: Elaboración propia

### III.2.15 Protocolo de estabilidad

Para el criterio de protocolo de estabilidad, hay coincidencia de las condiciones a cumplir para los países de Bolivia, Colombia y Perú. Sin embargo, Ecuador no indica en sus normativas locales los criterios para el protocolo de estabilidad. A pesar de ello, esta diferencia no afecta la posible homologación ya que Ecuador sí contempla lineamientos para el reporte de estabilidad que es finalmente lo que se presenta para el trámite de inscripción de registro sanitario de los medicamentos.

**Tabla N° 16:** Cuadro comparativo del criterio de análisis de protocolo de estabilidad

<b>Requisito exigido</b>	<b>Bolivia</b>	<b>Colombia</b>	<b>Ecuador</b>	<b>Perú</b>
Datos del medicamento e IFA (Nombre - DCI, concentración, forma farmacéutica).	X	X	-	X
Datos del fabricante y laboratorio que realiza el estudio (nombre, dirección, etc.).	X	X	-	X
Objetivo del estudio.	X	X	-	X
Condiciones de almacenamiento.	X	X	-	X
Tipo, duración y plan de muestreo del estudio.	X	X	-	X
Número de lote, fecha de fabricación, del IFA.	X	X	-	X
Número de lote, fecha de fabricación, tamaño de lote, fórmula cuali-cuantitativa, especificaciones de estabilidad del producto.	X	X	-	X
Descripción del sistema de envase cierre.	X	X	-	X
Referencia del método analítico indicador de estabilidad validado.	X	X	-	X

Fuente: Elaboración propia

### **III.2.16 Reporte o Informe de estabilidad**

Para el criterio de reporte o informe de estabilidad, se evidencia que hay similitud en las condiciones a cumplir para todos los países de la CAN. Sin embargo, no se considera la diferencia en la condición de objetivo del estudio de estabilidad ya que el fin del reporte de los estudios de estabilidad es proporcionar la vida útil y las condiciones de almacenamiento del medicamento.

**Tabla N° 17:** Cuadro comparativo del criterio de análisis de reporte o informe de estabilidad

<b>Requisito exigido</b>	<b>Bolivia</b>	<b>Colombia</b>	<b>Ecuador</b>	<b>Perú</b>
Datos del medicamento e IFA (Nombre - DCI, concentración, forma farmacéutica).	X	X	X	X
Datos del fabricante y laboratorio que realiza el estudio (nombre, dirección,)	X	X	X	X
Fecha de inicio del EE y fecha de análisis,	X	X	X	X
Objetivo del estudio de estabilidad.	-	X	-	X
Número de lote, fecha de fabricación, datos del fabricante del IFA.	X	X	X	X
Duración y plan de muestreo del estudio.	X	X	X	X
Número de lotes, fecha de fabricación, tamaño de lotes, tipo de lotes, fórmula cuali-cuantitativa, ensayos y especificaciones de estabilidad del producto.	X	X	X	X
Descripción del sistema envase-cierre empleado.	X	X	X	X
Condiciones de almacenamiento.	X	X	X	X
Referencia de la metodología analítica.	X	X	X	X
Resultados en forma de tablas y gráficas cuando correspondan.	X	X	X	X
Discusión	X	X	X	X
Conclusiones (incluyendo la propuesta del periodo de vida útil y las recomendaciones de almacenamiento)	X	X	X	X

Fuente: Elaboración propia

Asimismo, como un resumen del análisis de las diferencias y similitudes se adjunta el siguiente cuadro donde se puede evidenciar mejor las similitudes de las normativas de los estudios de estabilidad de medicamentos:

**Tabla N° 18:** Cuadro resumen de la comparación de las normativas de los estudios de estabilidad de los países de la CAN.

<b>Criterios</b>	<b>Bolivia</b>	<b>Colombia</b>	<b>Ecuador</b>	<b>Perú</b>
1. Selección de lotes	Similar	Similar	Diferente	Similar
2. Sistema de envase cierre	Similar	Similar	Similar	Similar
3. Especificación de estabilidad	Similar	Similar	Similar	Similar
4. Ensayos por forma farmacéutica	Similar	Similar	Similar	Similar
5. Metodología de análisis	Similar	Similar	Similar	Similar
6. Frecuencia de estudio	Similar	Similar	Similar	Similar
7. Condiciones de almacenamiento	Similar	Similar	Similar	Similar
8. Cambios significativos en el estudio de estabilidad acelerado	Similar	Similar	Similar	Similar
9. Compromisos de estabilidad	Similar	Similar	Similar	Similar
10. Evaluación de datos	Similar	Similar	Similar	Similar*
11. Consideraciones para el rotulado	Diferente	Diferente	Diferente	Diferente
12. Estabilidad de uso	Similar	Similar	Similar	Similar
13. Variaciones o modificaciones	Similar	Similar	Similar	Similar
14. Estudios de estabilidad on-going	Similar	Similar	Similar	Similar
15. Protocolo de estabilidad	Similar	Similar	Diferente	Similar
16. Reporte o Informe de estabilidad	Similar	Similar	Similar	Similar

Leyenda: Similar\*= Se basa en la OMS

Fuente: Elaboración propia

### **III.3 Elementos para la homologación**

#### **III.3.1 Condiciones favorables entre países**

Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú tienen las siguientes condiciones favorables para poder realizar la homologación de la normativa de los estudios de estabilidad:

- Todos pertenecen a la comunidad andina (CAN), donde ya se cuentan con normativas homologadas para diversos tipos de productos como los cosméticos, productos de higiene doméstica, productos absorbentes de higiene personal y veterinarios. La CAN es un organismo internacional que busca ante todo la integración regional a favor de mejorar la calidad de vida de los habitantes por medio de la integración y cooperación socioeconómica.
- La CAN aprobó la Decisión 827 “Lineamientos para la elaboración, adopción y aplicación de reglamentos técnicos y procedimientos de evaluación de la conformidad en los Países Miembros de la Comunidad Andina y a nivel comunitario”. Por lo cual, esta decisión nos da los lineamientos para elaborar nuestra propuesta de homologación de la normativa de los estudios de estabilidad.
- Los 4 países pertenecen a la zona climática IVb, sin embargo, la zona clima de Perú para los estudios de estabilidad es IVA no siendo esto una limitante ya que aceptan los estudios de estabilidad de zona climática IVb.

### III.3.2 Normativa internacional de referencia

Como se describe en la tabla N° 1, las normativas de los estudios de estabilidad de medicamentos de los países de la CAN se basan en las siguientes normativas internacionales:

- **La Organización Mundial de la Salud (OMS)** cuenta con un grupo de expertos que se reúnen para elaborar los informes técnicos donde acuerdan las directrices, por ejemplo, de los medicamentos. En nuestro trabajo no se ha considerado la información del Anexo 2 “Directrices para pruebas de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y productos farmacéuticos terminados” del Informe 43 de la OMS del 2009 ya que en el año 2018 se publicó el Anexo 10 “Pruebas de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y productos farmacéuticos terminados” del Informe 52, que tiene lineamientos actualizados.
- **El Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH)** se reúne con los reguladores y la industria farmacéutica para definir y consensuar las directrices de los medicamentos. Por lo cual, en este trabajo se ha considerado las siguientes guías de la ICH:
  - Pruebas de estabilidad Q1A(R2) de nuevos fármacos y productos, febrero de 2003
  - Pruebas de estabilidad Q1B: pruebas de fotoestabilidad de nuevos fármacos y productos, noviembre de 1996
  - Pruebas de estabilidad Q1C para nuevas formas farmacéuticas, noviembre de 1996
  - Diseños de matrices y bracketing Q1D para pruebas de estabilidad de nuevos productos y sustancias farmacológicas, febrero de 2002
  - Evaluación Q1E para datos de estabilidad, febrero de 2003



### **III.3.3 Autoridades regulatorias - Institucionalidad**

#### **III.3.3.1 Agencia estatal de medicamentos y tecnologías en salud (AGEMED),**

regula la fabricación, elaboración, importación, comercialización, calidad, registro, selección, adquisición, distribución, prescripción y dispensación de medicamentos de uso humano. Tiene como objetivo “Lograr que la población boliviana tenga acceso con equidad a medicamentos esenciales, eficaces, seguros y de calidad, a través de la acción reguladora del Estado, la concurrencia de todos los sectores involucrados, la participación de la comunidad organizada, reconociendo sus terapias tradicionales incentivando la medicina tradicional en el marco del uso racional”.

La AGEMED es una institución pública desconcentrada del Ministerio de Salud, con independencia de gestión administrativa, financiera, legal y técnica. (Decreto Supremo N° 2905, 2016)

#### **III. 3.3.2 Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos**

(INVIMA), es un instituto técnico, científico del orden nacional, con personería jurídica, autonomía administrativa y patrimonio independiente y adscrito al Ministerio de Salud y Protección Social.

El Invima tiene como objetivo actuar como institución de referencia nacional en materia sanitaria y ejecutar las políticas formuladas por el Ministerio de Salud y Protección Social en materia de vigilancia sanitaria y de control de calidad de los medicamentos, productos biológicos, alimentos, bebidas, cosméticos, dispositivos y elementos médico-quirúrgicos, odontológicos, productos naturales homeopáticos y los generados por biotecnología, reactivos de diagnóstico, y otros que puedan tener impacto en la salud individual y colectiva de conformidad con lo

señalado en el artículo 245 de la Ley 100 de 1993 y en las demás normas que la modifiquen, adicionen o sustituyan (DECRETO 2078, 2012)

**III. 3.3.3 Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA)**, es el organismo técnico encargado de la regulación, control técnico y vigilancia sanitaria de los medicamentos fabricados en el territorio de Ecuador o en el exterior, para su importación, exportación, comercialización, dispensación y expendio, incluidos los que se reciban en donación, relacionados con el uso y consumo humano, así como de los establecimientos sujetos a vigilancia y control sanitario.

La ARCSA fue creada mediante Decreto Ejecutivo No. 1290 y publicado en el Registro Oficial N° 788 de 13 de septiembre de 2012.

**III. 3.3.4 Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)**, es un órgano de línea del Ministerio de Salud, creado con el Decreto Legislativo N° 584 del 18 de abril de 1990.

DIGEMID es la Autoridad Nacional responsable de garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, contribuyendo con el acceso y uso racional de los mismos en beneficio de la salud de la población.

DIGEMID es la entidad responsable de proponer políticas y, dentro de su ámbito, normar, regular, evaluar, ejecutar, controlar, supervisar, vigilar, auditar, certificar y acreditar en temas relacionados a lo establecido en la ley N° 29459, implementando un sistema de administración eficiente sustentado en estándares

internacionales. Asimismo, convoca y coordina con organizaciones públicas, privadas y comunidad en general para el efectivo cumplimiento de lo dispuesto en la ley (Ley N° 29459, 2009).

**Tabla N° 19:** Cuadro comparativo de las autoridades regulatorias de los países de la CAN

	<b>Bolivia</b>	<b>Colombia</b>	<b>Ecuador</b>	<b>Perú</b>
<b>Autoridad Regulatoria</b>	Agencia estatal de medicamentos y tecnologías en salud (AGEMED)	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)	Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA)	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)
<b>Dependencia</b>	Ministerio de Salud	Ministerio de Salud y Protección Social	Ministerio de Salud Pública	Ministerio de Salud
<b>Representante de la OPS/OMS</b>	Dra. Alma Morales	Dra. Gina Tambini	Dra. Sonia Quezada Bolaños	Dra. Maureen Birmingham
<b>Niveles de OPS</b>	-	List of transitional WLAs (in alphabetical order) as of October 2023	-	-
<b>Plataforma virtual</b>	Cuenta con plataforma virtual MISA	Cuenta con trámites en línea <a href="https://www.invim.gov.co/tramites-y-servicios/tramites-en-linea">https://www.invim.gov.co/tramites-y-servicios/tramites-en-linea</a>	la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE)	Ventanilla Única de Comercio Exterior - VUCE y trámites Virtuales

Fuente: Elaboración propia

### **III.4 Elaboración de la propuesta de homologación**

Nuestra propuesta de homologación de la normativa de los estudios de estabilidad de los medicamentos de los países de la CAN se basa en la DECISIÓN 827 “Lineamientos para la elaboración, adopción y aplicación de reglamentos técnicos y procedimientos de evaluación de la conformidad en los Países Miembros de la Comunidad Andina y a nivel comunitario”.

#### **III.4.1 Normativa de homologación**

A continuación, detallamos nuestra propuesta de homologación:

### **DECISIÓN XXX: HOMOLOGACIÓN DE LA NORMATIVA DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN LOS PAÍSES DE LA COMUNIDAD ANDINA (CAN)**

**I. OBJETO:** La presente homologación tiene por objeto establecer los requisitos y procedimientos armonizados que deben cumplir los estudios de estabilidad de medicamentos en los Países de la CAN.

**II. CAMPO DE APLICACIÓN:** Tiene como finalidad regular la realización de los estudios de estabilidad y la presentación de los informes de dichos estudios de estabilidad para adjuntar como cumplimiento de uno de los requisitos de inscripción del registro sanitario de medicamentos.

**III. DEFINICIONES:** Para efectos de la presente Decisión se aplicarán las siguientes definiciones:

**III.1 Envase impermeable:** Envase que no permite el paso de gases o líquidos. Por ejemplo, tubos de aluminio, frasco o ampolla de vidrio, blíster aluminio/aluminio o aluminio/PVC.

**III.2 Envase semipermeable:** Envase que permite el paso de solvente como el agua y de gases. Ejemplo: frasco, ampolla o bolsa polietileno de baja densidad.

**III.3 Especificaciones de estabilidad:** Lista de ensayos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus respectivos criterios de aceptación que determinarán la conformidad hasta el periodo de vida útil del producto.

**III.4 Especificación de liberación:** Lista de ensayos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus respectivos criterios de aceptación que determinarán la conformidad del producto al instante de su liberación al mercado.

**III.5 Estudios de estabilidad:** Consisten en pruebas y ensayos que se realizan en un medicamento en condiciones predefinidas, los cuales permiten determinar el tiempo de vida útil.

**III.6 Estudio de estabilidad de extremos o de corchetes (Bracketing):** Es un diseño de un programa de estabilidad en el que solo las muestras de los extremos se evalúan en todos los tiempos del diseño completo. El diseño asume que la estabilidad de cualquier nivel intermedio está presentada por la estabilidad de los extremos evaluados. Este diseño puede aplicarse a diferentes tamaños de envase o llenado en el mismo sistema de cierre de envase.

**III.7 Estudio de estabilidad por matrices (Matrixing):** Es un diseño de un programa de estabilidad, tal que un subconjunto seleccionado del número total de las posibles muestras para todas las combinaciones de factores, se prueban en un punto de tiempo especificado. En el punto de tiempo siguiente, se ensaya otro subconjunto de muestras para todas las combinaciones de factores. El diseño asume que la estabilidad de cada subconjunto de muestras probadas representa la estabilidad de todas las muestras en un punto de tiempo dado. Los factores pueden ser diferentes lotes, diferentes tamaños del mismo sistema envase cierre y, posiblemente, diferentes sistemas envase cierre.

**III.8 Estudios de estabilidad acelerados:** Son estudios diseñados con la finalidad de aumentar la velocidad de degradación física y química del medicamento, por lo cual se emplean condiciones extremas de almacenamiento con el fin de monitorear la degradación y predecir el período de vida bajo condiciones normales de almacenamiento.

**III.9 Estudios de estabilidad a largo plazo:** Son estudios diseñados para evaluar las características físicas, químicas, biológicas, y microbiológicas del medicamento durante el tiempo de almacenamiento propuesto para ser comercializado.

**III.10 Estudios de estabilidad on going:** Estudios realizados a los lotes de producción conforme con un programa establecido con el fin de supervisar, confirmar y extender el periodo de vida útil proyectado del medicamento. Estos estudios se programan por lo menos para un lote de producción por año.

**III.11 Estabilidad de uso:** Estudio realizado en un período de tiempo durante el cual se puede utilizar una preparación reconstituida o productos multidosis.

**III.12 Fecha de vencimiento:** Fecha indicada en los rotulados para señalar el tiempo en el cual el medicamento permanece dentro de las especificaciones establecidas, siempre que se conserve bajo condiciones autorizadas, y después del cual no debe usarse.

**III.13 Forma farmacéutica:** La forma del medicamento resultado de la combinación de los ingredientes farmacéuticos activos y excipientes que permite su dosificación.

**III.14 Ingrediente farmacéutico activo (IFA):** Materia prima con actividad farmacológica que posteriormente puede formularse con excipientes para producir la forma farmacéutica.

**III.15 Lote industrial:** Lote de un medicamento elaborado en escala industrial utilizando equipos e instalaciones de planta de producción.

**III.16 Lote a escala piloto o piloto industrial:** Lote representativo que simula el proceso que se aplicará a un lote industrial.

**III.17 Medicamento:** Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado y el etiquetado para su comercialización con la finalidad de prevenir, curar o aliviar las enfermedades.

**III.18 Producto de degradación (producto de descomposición):** Compuesto química que se forma a través del tiempo o por algunos factores como la luz, temperatura, pH, agua, reacciones con excipientes o con el sistema envase cierre.

**III.19 Producto terminado (PT):** Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado y acondicionado.

**III.20 Reporte o Informe del estudio de estabilidad:** Documento que contiene los resultados de los ensayos exigidos y las conclusiones para sustentar el período de vida útil.

**III.21 Sistema envase cierre:** Compuesto por el envase primario y su tapa o sistema de cierre para proteger la forma farmacéutica. También se puede incluir al envase secundario siempre que proporcioné una protección adicional.

**III.22 Vida útil:** Período de tiempo durante el cual se espera que un medicamento almacenado en las condiciones que se estableció en la estabilidad

cumpla con las especificaciones definidas y se utiliza para establecer la fecha de caducidad de cada lote.

**III.23 Técnica analítica:** Descripción detallada de los pasos necesarios para realizar cada prueba o ensayo analítico.

#### **IV. REQUISITOS:**

##### **IV.1 Condiciones Generales**

Los estudios de estabilidad que se desarrollen dentro de la CAN deben realizar las pruebas y ensayos de un medicamento en condiciones predefinidas, los cuales permitirán determinar el tiempo de vida útil.

Los estudios de estabilidad deben cumplir la presente homologación y se pueden sustentar en las siguientes guías internacionales:

- Informes técnicos de la OMS
- Guías de la ICH

En la CAN se aceptan los siguientes tipos de estudios de estabilidad para adjuntar en la solicitud, modificación o renovación de un registro sanitario de los medicamentos:

- a) Estudios de estabilidad a largo plazo.
- b) Estudios de estabilidad acelerados.
- c) Estudios de estabilidad on-going.

Los estudios de estabilidad acelerados sirven para predecir la vida útil tentativa del medicamento y los estudios a largo plazo son para establecer la vida útil definitiva del medicamento almacenado en condiciones establecidas.

Por lo cual, los estudios acelerados son considerados provisionales y no son obligatorios si se cuenta con los estudios de largo plazo terminados hasta el final



de la vida útil solicitada. Los estudios de estabilidad a largo plazo se consideran definitivos y son de carácter obligatorio.

Los estudios de estabilidad on-going se realizan por lo menos a un lote de producción al año de acuerdo con un programa establecido con la finalidad de supervisar, confirmar y extender el periodo de vida útil proyectado del medicamento.

## **IV.2 Desarrollo de los Estudios de Estabilidad**

Los estudios de estabilidad deben cumplir como mínimo con lo siguiente:

**IV.2.1 Selección de lotes:** para los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) estables se requiere dos lotes a escala piloto o lote industrial y para IFAs menos estables se requiere 3 lotes a escala piloto o lotes industriales.

Asimismo, tener en cuenta que para los lotes pilotos se deben fabricar con la misma fórmula cuali-cuantitativa, método de fabricación, sitio de fabricación y envasado con el mismo sistema envase cierre propuesto para su comercialización.

Los lotes del producto deben ser fabricados en lo posible con diferentes lotes del IFA.

El tamaño de lote debe representar como mínimo el 10% del tamaño de lote industrial o una cantidad equivalente a la capacidad mínima de los equipos industriales a ser utilizados. Asimismo, tamaños menores del 10% del lote industrial se pueden justificar.

### **IV.2.2 Sistema de envase cierre**

Se deben realizar en el producto envasado en el sistema envase cierre propuesto para su circulación en el mercado (incluyendo, el envase secundario).

Si un producto es envasado en 2 o más sistemas envase cierre, deben realizarse los

estudios de estabilidad para cada uno de ellos.

#### **IV.2.3 Especificación de estabilidad y liberación**

Se debe incluir ensayos de atributos del producto que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que por lo tanto pueden influir en la calidad, seguridad y/o eficacia.

Pueden existir diferencias justificables entre los criterios de aceptación para la liberación y la vida útil.

#### **IV.2.4 Ensayos por forma farmacéutica**

Se solicitan ensayos generales y específicos por forma farmacéutica.

#### **IV.2.5 Metodología de análisis**

Deberá ser específica e indicadores de estabilidad.

Realizar la validación en caso de métodos analíticos propios o la verificación para los métodos farmacopeicos.

#### **IV.2.6 Frecuencia de estudio**

Estudios de estabilidad acelerada: Mínimo 3 puntos (Ejemplo: 0, 3, 6 meses).

Estudios de estabilidad a largo plazo:

- Cada 3 meses en el primer año (0, 3, 6, 9, 12 meses); cada 6 meses el segundo año; y, después una vez al año hasta cubrir la vida útil.
- Para IFAs estables: cada 6 meses en el primer año (0, 6 y 12 meses) y después, una vez al año hasta cubrir la vida útil.

#### **IV.2.7 Condiciones de almacenamiento**

##### **IV.2.7.1 Condiciones generales:**

- Estabilidad acelerada:  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  /  $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ .
- Estabilidad a largo plazo:  $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  /  $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$  x 12 meses.

#### **IV.2.7.2 Productos contenidos en envases impermeables**

- Estabilidad acelerada:  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Estabilidad a largo plazo:  $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  x 12 meses
- La clasificación del envase depende de las características del material (espesor y coeficiente de permeabilidad)
- La sensibilidad a la humedad o a la pérdida potencial de solvente no es una preocupación del envase para productos en recipientes impermeables.
- Se realizan bajo cualquier condición de humedad relativa ambiente o controlada.

#### **IV.2.7.3 Productos contenidos en envases semipermeables**

- Estabilidad acelerada:  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  / No más de 25% HR
- Estabilidad a largo plazo:  $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  / 35% HR  $\pm$  5% HR x 12 meses
- Evaluar para establecer la pérdida potencial de agua
- En envases  $\geq$  1 mL o envases unidosis se justifica la pérdida de agua mayor al 5%.
- Si, hay una pérdida de 5% de agua en los análisis a partir del tercer mes de almacenamiento, se consideran los estudios de estabilidad a largo plazo
- Se realizado bajo condiciones de humedad relativas altas, se deriva la pérdida de agua a la humedad relativa baja a través del cálculo

#### **IV.2.7.4 Productos que se almacenan refrigerados**

- Estabilidad acelerada:  $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  / 75% HR  $\pm$  5%
- Estabilidad a largo plazo:  $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  x 12 meses
- Para envases semipermeables se debe presentar información sobre la evaluación de la cantidad de pérdida de agua.

- Si hay un cambio significativo entre el tercero y el sexto mes de la estabilidad acelerada, la vida útil propuesta debe estar fundamentada en los estudios de largo plazo.

#### **IV.2.7.5 Productos que se almacenan en congelación**

- $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$
- La vida útil debe estar basada en los EE a largo plazo
- Evaluar el efecto de pequeñas excursiones, un solo lote a una temperatura elevada:  $5\text{ °C} + 3\text{ °C}$  ó  $25\text{ °C} + 2\text{ °C}$  ó  $30\text{ °C} + 2\text{ °C}$

#### **IV.2.7.6 Productos que se almacenan por debajo de $-20\text{ °C}$**

- Se deben tratar caso a caso.

#### **IV.2.8 Cambios significativos en el estudio de estabilidad acelerado**

Pérdida de más de 5% de concentración del IFA en referencia al resultado inicial.

Excepciones: si se justifica por la naturaleza de los IFAs, tales como multivitamínicos o algún otro producto sensible a un envejecimiento acelerado.

Alteraciones del pH fuera del rango especificado.

Incumplimiento de los criterios de aceptación en el ensayo de disolución para 12 unidades de dosificación.

Aumento de concentración de los productos de degradación o sustancias relacionadas más allá de los límites establecidos.

Alteraciones importantes en la apariencia y pruebas de funcionalidad del producto, como cambio de color, dureza, precipitaciones, separación de fases, pérdida de la capacidad de redispersión.

#### **IV.2.9 Compromisos de estabilidad**

Compromiso de continuar los estudios de estabilidad posteriores a la aprobación

durante toda la vida útil propuesta. Este es el principal compromiso de estabilidad del lote.

Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad en menos de tres lotes de producción, se debe asumir el compromiso de incluir los siguientes lotes de producción, hasta un total de al menos tres, en estudios de estabilidad a largo plazo durante toda la vida útil propuesta y en estudios acelerados durante seis meses. Este es el compromiso de estabilidad del lote de producción

#### **IV.2.10 Evaluación de datos**

El propósito de los estudios de estabilidad es establecer, con base en el ensayo de un mínimo número de lotes del PFT, la vida útil y las condiciones de almacenamiento para ser declarados en la etiqueta.

Cuando los datos muestran tan poca degradación y tan poca variabilidad que al observarlos resulta evidente que se concederá la vida útil solicitada, normalmente no es necesario realizar un análisis estadístico.

Una aproximación para el análisis de los datos de un atributo cuantitativo que se espera cambie con el tiempo, es determinado cuando el límite de confianza del 95% de una sola cola para la curva promedio, intercepta el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad lote a lote es pequeña, es ventajoso combinar los datos y hacer una sola estimación global.

#### **IV.2.11 Consideraciones para el rotulado**

Debe indicar en el rotulado las condiciones de almacenamiento como la temperatura y deben estar en conformidad con los estudios de estabilidad.

#### **IV.2.12 Estabilidad de uso**

El propósito de las pruebas de estabilidad en uso es proporcionar información para el etiquetado sobre la preparación, las condiciones de almacenamiento y el período de utilización de productos multidosis después de la apertura, reconstitución o dilución de una solución.

Las propiedades físicas, químicas y microbianas del PPF que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento deben determinarse durante el período de vida útil propuesto.

Las pruebas deben realizarse al inicio y al final de la vida útil propuesta en el uso. Deberían someterse a la prueba un mínimo de dos lotes, al menos a escala piloto. Al menos uno de estos lotes deberá elegirse hacia el final de su vida útil. Si dichos resultados no están disponibles, se debe probar un lote en el punto final de los estudios de estabilidad presentados.

Si en el momento de la solicitud del Registro Sanitario no se cuenta con la totalidad de los datos a tiempo final de vida útil, los estudios del producto reconstituido o diluido se deben realizar al mes 12 o el último tiempo de evaluación a la fecha de solicitud.

#### **IV.2.13 Variaciones o modificaciones**

Una vez que el PFT ha sido registrado, se requerirán estudios de estabilidad adicionales, siempre que se hayan efectuado modificaciones que puedan afectar la estabilidad del IFA o producto

#### **IV.2.14 Estudios de estabilidad de seguimiento (on-going)**

Monitorear de acuerdo con un programa continuo y apropiado, que permitirá la detección de cualquier evento de inestabilidad.

#### **IV.2.15 Reporte o Informe de estabilidad**

Debe en posible la siguiente información:

- Datos del medicamento e IFA (Nombre - DCI, concentración, forma farmacéutica).
- Datos del fabricante y laboratorio que realiza el estudio (nombre, dirección).
- Fecha de inicio del EE y fecha de análisis.
- Objetivo del estudio de estabilidad.
- Número de lote, fecha de fabricación, datos del fabricante del IFA.
- Duración y plan de muestreo del estudio.
- Número de lotes, fecha de fabricación, tamaño de lotes, tipo de lotes, fórmula cuali-cuantitativa, ensayos y especificaciones de estabilidad del PT.
- Descripción del sistema envase-cierre empleado.
- Condiciones de almacenamiento.
- Referencia de la metodología analítica.
- Resultados en forma de tablas y gráficas cuando correspondan.
- Resultados en forma de tablas y gráficas cuando correspondan.
- Discusión.
- Conclusiones (incluyendo la propuesta del periodo de vida útil y las recomendaciones de almacenamiento).

**V. REQUISITOS DE ENVASE, EMPAQUE Y ROTULADO O ETIQUETADO:** Debe indicar en el rotulado las condiciones de almacenamiento como la temperatura y deben estar en conformidad con los estudios de estabilidad.

**VI. REFERENCIA NORMATIVA:**

- Guía de estudios de estabilidad de medicamentos, Resolución administrativa regulatoria (RAR) N° 886 del 2020.

- Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química”, la resolución N° 3157 del 2018.
- Se basa en la normativa sanitaria para la obtención del registro sanitario y su respectivo instructivo, Resolución N° 23 del 2016.
- Norma Técnica de Salud NTS N° 182 que Regula los Estudios de Estabilidad, Resolución Ministerial N° 111-2022/MINSA
- Informe 52, anexo 10 de la OMS
- Las guías de ICH

**VII. AUTORIDAD DE FISCALIZACIÓN Y/O SUPERVISIÓN:** Las Autoridades Nacionales Competentes (Autoridades regulatorias) supervisarán el cumplimiento de la presente Decisión y la normativa que la complementa, mediante vigilancia y controles periódicos en la inscripción, reinscripción o cambios post registro del medicamento que se comercialice en los países de la CAN.



#### IV. CONCLUSIONES

- En este estudio se realizó la revisión y análisis de las diferencias y similitudes de las normativas de estabilidad de medicamentos en los países de la Comunidad Andina y se determinó que si es factible a nivel técnico la propuesta de homologación.
- En este estudio se revisó las normativas de los estudios de estabilidad de los medicamentos en los países de la Comunidad Andina de los cuales se indica lo siguiente:
  - Todos los países de la CAN pertenecen a la zona climática IVb.
  - Las normativas generales o específicas referente a los estudios de estabilidad se basan en normativas internacionales como las guías de la ICH y los informes técnicos de la OMS.
  - Se aceptan para el sustento de la vida útil tentativa o definitiva los estudios de estabilidad acelerada y/o a largo plazo.
- Se seleccionaron 16 criterios para analizar las diferencias y similitudes de la normativa de los estudios de estabilidad de los medicamentos, encontrando mayores similitudes que diferencias, como por ejemplo la zona clima IVb y el sustento de vida útil tentativa o propuesta en base a los estudios de estabilidad acelerado y a largo plazo.
- Se determinaron los siguientes elementos que permiten la homologación de la normativa de los estudios de estabilidad de los medicamentos en los países de la CAN:
  - Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú pertenecen a la CAN.
  - La CAN cuenta con la decisión 827 que da las directrices para la elaboración de una normativa homologada.

- Cada país de la CAN cuenta con una Autoridad Sanitaria de medicamentos para la respectiva aplicación y seguimiento de la normativa homologada.
- Respecto al soporte técnico que se indicaron en la primera y segunda conclusión hay suficiente coincidencia que permiten proponer una homologación de la norma que regula los estudios de estabilidad de medicamentos.
- Se elaboró la propuesta técnica de homologación de la normativa de los estudios de estabilidad de los medicamentos en los países de la CAN de acuerdo a la Decisión N° 827, sin embargo, los puntos concernientes a los temas administrativos y legales (procedimiento administrativo, Procedimiento de Evaluación de la Conformidad (PEC),Fiscalización y/o supervisión, régimen de sanciones y entrada en vigencia) no se ha incluido en la presente propuesta ya que son temas relacionados directamente con las competencias de la CAN.

## **V. RECOMENDACIONES**

1. Considerando que el principal aporte del presente trabajo de investigación es proporcionar el soporte técnico y lineamientos para una propuesta de homologación de la normativa de los estudios de estabilidad de medicamentos en los países de la CAN, se recomienda continuar con el proceso propio de la CAN y emitirse la Decisión para emitir la normativa homologada en los países miembros de la CAN.

2. Debido a que se ha evidenciado que, si es posible una homologación de la normativa de los estudios de estabilidad, se recomienda la continuación de este trabajo de investigación para ampliar la homologación a nivel de los requisitos del registro sanitario de medicamentos.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ameen, Ghulamuddin. A Review of Regulatory Guidelines on Stability Studies. *The Journal of Phytopharmacology* 2019; 8(3): 147-151. Página web: [www.phytopharmajournal.com](http://www.phytopharmajournal.com)
2. DECISIÓN 827 “Lineamientos para la elaboración, adopción y aplicación de reglamentos técnicos y procedimientos de evaluación de la conformidad en los Países Miembros de la Comunidad Andina y a nivel comunitario”.
3. Ernani, Contipelli. (2017). GOBERNANZA GLOBAL Y ANÁLISIS COMPARADO DE LOS PROCESOS DE INTEGRACIÓN EN AMÉRICA LATINA: COMUNIDAD ANDINA Y EL MERCADO DEL SUR. *Revista de Relaciones Internacionales, Estrategia y Seguridad*, 12(2), 93-110. <https://doi.org/10.18359/ries.2802>
4. Fairlie, Alan, Collantes, Erika, & Castillo, Lakshmi. (2021). El rol de los acuerdos intra y extrarregionales en los flujos comerciales: el caso de la Comunidad Andina. *Problemas del desarrollo*, 52(204), 165-188. Epub 06 de abril de 2021. <https://doi.org/10.22201/iiec.20078951e.2021.204.69603>
5. International Conference on Harmonization (ICH). Stability Testing of New Drug Substances and Products (Revision 2), ICH Harmonized Tripartite Guideline, ICH Q1A (R2) (CPMP/ICH/2736/99). Febrero de 2003
6. Maria, A. (2015). Evaluación de estabilidad de formulación de comprimidos. [Tesis de grado]. Universidad Complutense.

7. NTS N° 182-MINSA/DIGEMID-2022 (2022, 24 de febrero) Norma técnica de salud que regula los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas. Perú
8. Palenzuela, L. (2019). Estudios de estabilidad acelerada en medicamentos. [Tesis de grado]. Universidad Complutense.
9. Resolución N° 23 (2016, 28 de noviembre) Normativa sanitaria para la obtención del registro sanitario de Ecuador.
10. Resolución N° 3157 del 2018 (2018, 26 de junio) “Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química” de Colombia.
11. Resolución Administrativa N° 886 (2020,15 de octubre) de Guía de estudios de estabilidad de medicamentos de Bolivia.
12. Resolución Ministerial N° 805-2009/MINSA (2009, 25 de noviembre) Directiva Sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos de Perú.
13. Torres Suarez A.I., Gil Alegre M.E. Globalización de los requisitos para la comercialización de medicamentos: importancia de la humedad ambiental en el diseño de los estudios de estabilidad. An. R. Acad. Nac. Farm. P.111-126.
14. World Health Organization Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes. Geneva: World Health Organization; 2006. Anexo 5 del informe 34.

## **VII. ANEXOS**

## ANEXO N° 1: DEFINICIONES

**Comunidad Andina (CAN):** Organismo regional, económico, político, social y cultural que tiene como principal objetivo contribuir con la integración de sus miembros conformados por Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú.

**Envase impermeable:** Envase que no permite el paso de gases o líquidos. Por ejemplo, tubos de aluminio, frasco o ampolla de vidrio, blíster aluminio/aluminio o aluminio/PVC.

**Envase semipermeable:** Envase que permite el paso de solvente como el agua y de gases. Ejemplo: frasco, ampolla o bolsa polietileno de baja densidad.

**Especificaciones de estabilidad:** Lista de ensayos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus respectivos criterios de aceptación que determinarán la conformidad hasta el periodo de vida útil del producto.

**Especificación de liberación:** Lista de ensayos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus respectivos criterios de aceptación que determinarán la conformidad del producto al instante de su liberación al mercado.

**Estudios de estabilidad:** Consisten en pruebas y ensayos que se realizan en un medicamento en condiciones predefinidas, los cuales permiten determinar el tiempo de vida útil.

**Estudio de estabilidad de extremos o de corchetes (Bracketing):** Es un diseño de un programa de estabilidad en el que solo las muestras de los extremos se evalúan en todos los tiempos del diseño completo. El diseño asume que la estabilidad de cualquier nivel intermedio está presentada por la estabilidad de los extremos evaluados. Este diseño puede aplicarse a diferentes tamaños de envase o llenado en el mismo sistema de cierre de envase.

**Estudio de estabilidad por matrices (Matrixing):** Es un diseño de un programa de estabilidad, tal que un subconjunto seleccionado del número total de las posibles muestras para todas las combinaciones de factores, se prueban en un punto de tiempo especificado. En el punto de tiempo siguiente, se ensaya otro subconjunto de muestras para todas las combinaciones de factores. El diseño asume que la estabilidad de cada subconjunto de muestras probadas representa la estabilidad de todas las muestras en un punto de tiempo dado. Los factores pueden ser diferentes lotes, diferentes tamaños del mismo sistema envase cierre y, posiblemente, diferentes sistemas envase cierre.

**Estudios de estabilidad acelerados:** Son estudios diseñados con la finalidad de aumentar la velocidad de degradación física y química del medicamento, por lo cual se emplean condiciones extremas de almacenamiento con el fin de monitorear la degradación y predecir el período de vida bajo condiciones normales de almacenamiento.

**Estudios de estabilidad a largo plazo:** Son estudios diseñados para evaluar las características físicas, químicas, biológicas, y microbiológicas del medicamento durante el tiempo de almacenamiento propuesto para ser comercializado.

**Estudios de estabilidad on going:** Estudios realizados a los lotes de producción conforme con un programa establecido con el fin de supervisar, confirmar y extender el periodo de vida útil proyectado del medicamento. Estos estudios se programan por lo menos para un lote de producción por año.

**Fecha de expiración o vencimiento o caducidad:** Fecha indicada en los rotulados para señalar el tiempo en el cual el medicamento permanece dentro de las especificaciones establecidas, siempre que se conserve bajo condiciones



autorizadas, y después del cual no debe usarse.

**Forma farmacéutica:** La forma del medicamento resultado de la combinación de los ingredientes farmacéuticos activos y excipientes que permite su dosificación.

**Homologación:** Armonización de determinadas normas de una materia.

**Ingrediente farmacéutico activo (IFA):** Materia prima con actividad farmacológica que posteriormente puede formularse con excipientes para producir la forma farmacéutica.

**Lote industrial o de producción:** Lote de un medicamento elaborado en escala industrial utilizando equipos e instalaciones de planta de producción.

**Lote a escala piloto o piloto industrial:** Lote representativo que simula el proceso que se aplicará a un lote industrial.

**Medicamento:** Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado y el etiquetado para su comercialización con la finalidad de prevenir, curar o aliviar las enfermedades.

**Normatividad de estudios de estabilidad:** Conjunto de normas aplicadas a los estudios de estabilidad.

**Producto de degradación (producto de descomposición):** Compuesto química que se forma a través del tiempo o por algunos factores como la luz, temperatura, pH, agua, reacciones con excipientes o con el sistema envase cierre.

**Producto terminado (PT):** Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado y acondicionado.

**Protocolo de estudios de estabilidad:** Documento que describe la forma cómo se generan y analizan los datos de estabilidad.

**Reporte del estudio de estabilidad:** Documento que contiene los resultados de los ensayos exigidos y las conclusiones para sustentar el período de vida útil.

**Sistema envase cierre:** Compuesto por el envase primario y su tapa o sistema de cierre para proteger la forma farmacéutica. También se puede incluir al envase secundario siempre que proporcione una protección adicional.

**Vida útil/Período de validez/vida de anaquel:** Período de tiempo durante el cual se espera que un medicamento almacenado en las condiciones que se estableció en la estabilidad cumpla con las especificaciones definidas y se utiliza para establecer la fecha de caducidad de cada lote.

**Técnica analítica:** Descripción detallada de los pasos necesarios para realizar cada prueba o ensayo analítico.