

I. INTRODUCCIÓN

El estudio de estabilidad (EE) tiene como propósito entregar antecedentes sobre la calidad de un medicamento veterinario en un tiempo determinado, bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como temperatura, luz, y humedad, lo cual permite establecer condiciones de almacenamiento y fijar el período de eficacia de un producto, en el material de envase-empaque autorizado.

La guía “Actividades que ejecuta el solicitante para la presentación de un expediente de registro de un producto farmacológico”, que establece los requisitos técnicos para la obtención del registro sanitario de productos farmacológicos de uso exclusivamente veterinario en Chile, hace obligatoria la presentación de EE en su parte 2.G. “Estabilidad del Producto Terminado” y recomienda utilizar como referencia las Guías armonizadas VICH GL3, VICH GL17, OMS u otras cuando corresponda.

El Servicio ha decidido elaborar esta guía, con el fin de entregar una referencia técnica a la industria farmacéutica para la realización de este tipo de estudio.

Los medicamentos de uso veterinario que se administran a los animales con el fin de producir una inmunidad activa o pasiva (Productos Inmunológicos) quedan excluidos del alcance de esta guía.

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Establecer una guía de referencia nacional para la realización y presentación de EE, aplicable a productos farmacológicos de uso exclusivamente veterinario.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Entregar indicaciones generales que ayuden a establecer los protocolos para la realización EE.
- Diseñar un modelo técnico referencial para el registro y la presentación de datos y resultados.
- Armonizar conceptos y criterios fundamentales relacionados con el tema de la estabilidad de medicamentos.

REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLÓGICOS DE USO VETERINARIO

III. DEFINICIONES

Excesos para la fabricación: cantidad de materia prima, necesariamente documentada, con la cual se realizan los ajustes propios en los procesos de fabricación, como por ejemplo ajuste de potencia del producto. Los excesos para la fabricación no se utilizan para enmendar problemas de estabilidad del producto.

Serie piloto: serie fabricada bajo procedimientos representativos, similares a los que serán aplicados en la serie de producción declarada a escala industrial. Es recomendable que su tamaño corresponda al menos a un 10% de la serie industrial.

IV. DISPOSICIONES GENERALES

1. Todo producto farmacológico que solicite registro en el país debe contar con un EE, el cual puede ser realizado según guías armonizadas VICH, guías OMS o de acuerdo a las recomendaciones establecidas en la presente guía.
2. Al momento de presentar la solicitud de registro, el interesado debe acompañar los resultados del EE realizado, ya sea a tiempo real o acelerado. Además, para los productos farmacológicos multidosis se debe presentar un EE en uso, según corresponda, considerando lo señalado en los numerales 10 y 11.
3. Para los productos farmacológicos que deban reconstituirse y/o diluirse al momento de su uso, se debe presentar, además, un EE de la forma reconstituida y/o diluida en el solvente autorizado y en la condición de almacenamiento recomendada.
4. Si no se dispone de un EE completo a tiempo real, deberá presentar a lo menos 6 meses de datos obtenidos del EE a tiempo real en ejecución, junto al EE acelerado finalizado. Se exime la presentación del EE acelerado, cuando se solicite 6 meses de período de eficacia, en cuyo caso se podrá continuar el desarrollo del EE a tiempo real para actualizar el período de eficacia en modificaciones posteriores.
5. Para aquellos productos, que teniendo un EE a tiempo real en ejecución, presenten un EE acelerado finalizado, el Servicio puede otorgar un periodo de eficacia provisorio, el cual debe, por tanto, ser respaldado posteriormente, mediante la presentación de los resultados del EE a tiempo real, en el plazo de finalización del estudio informado al Servicio.
6. Los datos del EE deben ser presentados con nombre y firma del profesional responsable de los resultados obtenidos, identificando la fórmula cuali-cuantitativa del producto estudiado.
7. Para el diseño de los EE de aquellos productos que se deseen registrar en Chile, se debe considerar la zona climática II. No son válidos los estudios realizados en condiciones para zona climática I.
8. Pueden ser aceptados los EE realizados en condiciones de almacenamiento para las zonas climáticas III y IV, siempre y cuando cumplan con el resto de las disposiciones de la presente guía.
9. El período de eficacia de un producto farmacológico, en ningún caso puede ser superior a cinco (5) años ni menor a seis (6) meses, para cualquier forma farmacéutica. Se excluye de esta regla el período de eficacia en uso del producto.

REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLÓGICOS DE USO VETERINARIO

10. El período de estabilidad en uso de un producto farmacológico estéril, acuoso y sin preservantes, en ningún caso puede ser superior a 24 horas entre 2 - 8°C.
11. El período de estabilidad en uso de un producto farmacológico estéril, acuoso con preservantes o auto-preservantes intrínsecos y no acuosos estériles, generalmente no podrá ser superior a 28 días.
12. Para solicitar el aumento del período de eficacia inicialmente aprobado en el registro, se debe solicitar la modificación respectiva, adjuntando los resultados de un EE a tiempo real finalizado, que avale el nuevo período propuesto.
13. Cualquiera disminución en el período de eficacia de un producto debe estar técnicamente justificada y comunicada al Servicio, solicitando la modificación respectiva.
14. Para solicitar una modificación de la fórmula cuali-cuantitativa aprobada en el registro, se requiere la presentación de un EE, de acuerdo a lo descrito en el punto 4, salvo cuando la modificación se refiera solo a cambios de saborizantes, colorantes y excesos para la fabricación, en cuyo caso se exime de la necesidad de presentar un EE.
15. Para solicitar un nuevo material de envase primario, se debe presentar un EE, de acuerdo a lo descrito en el punto 4, que avale que el producto mantiene las especificaciones de calidad físicas, químicas y microbiológicas autorizadas al momento del registro. Podrá eximirse de este requerimiento, cuando el nuevo material de envase sea más estable que el antiguo.
16. Para tres (3) o más productos farmacológicos con la misma forma farmacéutica, diferente dosificación y fórmulas cualitativas equivalentes, se acepta la presentación de EE para la dosificación mayor y menor, no siendo necesario estudios para las dosificaciones intermedias.
17. El Servicio se reserva el derecho de solicitar antecedentes complementarios a los señalados en las partes precedentes, cuando corresponda.

V. REALIZACION DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

El estudio de estabilidad considera las siguientes etapas:

1. DISEÑO Y PROTOCOLO:

a) **Zonas climáticas:** solo se debe considerar las siguientes zonas climáticas.

| Definiciones | | Condición de almacenamiento promedio | |
|--------------|---|--------------------------------------|----------------------|
| Zona | Clima | Temperatura (°C) | Humedad Relativa (%) |
| II | Subtropical con posible humedad elevada | 25 | 60% |
| III | Caliente y seca | 30 | 35% |
| IVa | Caliente y húmeda | 30 | 65% |
| IVb | Caliente y muy húmeda | 30 | 75% |



GUIA

REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLÓGICOS DE USO VETERINARIO

b) Selección de condiciones de almacenamiento: en general se debe establecer las siguientes condiciones de almacenamiento del producto:

| Condiciones de almacenamiento | Temperatura de almacenamiento (°C) |
|---------------------------------|--|
| Mantener a temperatura ambiente | Menos de 25 °C. No refrigerar ni congelar. (cuando el EE a tiempo real fue realizado a 25°C/60% RH) |
| Mantener a temperatura ambiente | Menos de 30°C. No refrigerar ni congelar. (cuando el EE a tiempo real fue realizado a 30°C/65% RH) |
| Mantener refrigerado | Entre 2 y 8 °C. No congelar. |
| Mantener congelado | Menos de 0 °C (indicar) |

Condiciones de almacenamiento Temperatura Ambiente (Zona Climática II)

| Estudio | Condición de Almacenamiento | Tiempo de Diseño Mínimo |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Estabilidad Tiempo Real | 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR | 6 meses |
| Estabilidad Acelerada | 40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR | 6 meses |

Condiciones de almacenamiento Productos Refrigerados (Zona Climática II)

| Estudio | Condición de Almacenamiento | Tiempo de Diseño Mínimo |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Estabilidad Tiempo Real | 5°C ± 3C | 6 meses |
| Estabilidad Acelerada | 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR | 6 meses |

Condiciones de almacenamiento Productos Congelados

| Estudio | Condición de Almacenamiento | Tiempo de Diseño Mínimo |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Estabilidad Tiempo Real | -20°C ± 5°C | 6 meses |

c) Selección de condiciones en uso: para un EE en uso, se debe remover volúmenes del producto utilizando los métodos e intervalos descritos en las instrucciones de uso del producto.

d) Envases: el envase utilizado en el EE acelerado y/o a tiempo real y en uso, debe ser el mismo que será autorizado al momento del registro. Esto incluye el envase secundario. Es recomendable realizar el EE sobre cada uno de los diferentes envases disponibles para un mismo producto o en su defecto debe realizarse utilizando el envase que presente mayor inestabilidad, ejemplo envase PET es más inestable que envase de vidrio. Cuando el envase tenga un tamaño tal que imposibilite realizar un EE acelerado (p. ej. saco x 25 kilos; bidón x 25 litros, etc.), solo se permite el EE a tiempo real, salvo que se utilice un envase del mismo material y calidad al comercial, pero de menor escala.

REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLÓGICOS DE USO VETERINARIO

e) Elección de las series: el EE debe ser realizado utilizando tres (3) series distintas del producto farmacológico que se desea registrar, es decir productos elaborados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y forma farmacéutica, contenidos en el mismo sistema final de envase - empaque que será utilizado en su comercialización. El EE en uso debe ser realizado utilizando un mínimo de dos (2) series distintas del producto farmacológico que se desea registrar, estando, al menos, una de las series utilizadas próxima al final de su periodo de estabilidad. En caso de no estar disponible una serie próxima al final de su período de estabilidad, se podrá utilizar 2 series de fabricación reciente, a la espera de la entrega de la serie faltante (próxima al final del período de estabilidad), o los resultados de la misma podrán ser presentados posterior a la aprobación del registro, siempre y cuando no se hayan observado cambios significativos pasado 6 meses bajo condiciones de almacenamiento a tiempo real y bajo condiciones aceleradas. Las series a utilizar pueden corresponder a escala piloto o de producción Industrial, con declaración de esta condición. **No es aceptable utilizar series de laboratorio o de investigación y desarrollo.**

f) Especificaciones y parámetros a evaluar: los parámetros a evaluar deben corresponder a aquellos declarados en las especificaciones de calidad de producto terminado de la solicitud de registro. Se debe considerar parámetros químicos (p. ej. cuantificación), microbiológicos (p. ej. esterilidad), físicos (p. ej. tamaño de partícula), productos de degradación, entre otros.

g) Metodología analítica: los procedimientos analíticos utilizados en el estudio deben estar descritos y corresponder a los informados en el expediente de registro del producto. La metodología de valoración de la(s) sustancia(s) activa(s) en el producto terminado debe encontrarse validada o verificada de acuerdo a las referencias reconocidas por el Servicio.

h) Datos básicos del protocolo:

| | |
|-----------------------------|--|
| Del producto | nombre genérico, forma farmacéutica, fórmula |
| De la serie | fecha de elaboración, laboratorio fabricante, N° de series utilizadas, tamaño, material envase - empaque |
| Del diseño | condiciones de temperatura y humedad relativa |
| Duración del estudio | |
| Especificaciones | químicas, físicas, microbiológicas, etc. |



GUIA

REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLÓGICOS DE USO VETERINARIO

Ejemplo Diseño Estudio de Estabilidad

Departamento de la Calidad
Laboratorio XXX

Nombre genérico : xxx 10%
Forma Farmacéutica : Solución Inyectable
Presentación : Frasco de vidrio tipo II o PET multidosis 250 ml.
Planta de Fabricación : Laboratorio xxx, Ciudad, País
Formula: Principio Activo 10 g
Excipiente 20 g
Agua calidad USP c.s.p. 100 ml

Materiales: Estufa de Estabilidad
Bodega de Contramuestra Depto. Control de Calidad.
Materiales, Equipos y Reactivos Depto. Control de Calidad.
Especificaciones de Calidad.
Metodología analítica.
POE QA 125v05 Toma de Muestra POE
AQ 12v02 Estudio de Estabilidad
POE ID 5v01 Análisis y resultados de Estabilidad

Zona Climática II (Destino: Chile, Argentina, Francia, USA Envase Primario PET o Vidrio tipo II
Almacenamiento Mantener a Temperatura Ambiente (<30 °C, No refrigerar ni congelar).

| N° Serie | Fecha de Fabricación | Tipo / Tamaño Serie | Envase Primario | Tipo de Estudio | | Tiempo de Estudio |
|----------|----------------------|---------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|-------------------|
| | | | | | | |
| AA50107 | 01/10/2007 | Piloto/ 30 l | PET | Acelerado | 40° ± 2°C / 75% ± 5% HR | 6 meses |
| | | | | Real | 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 |
| | | | | Real | 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 |
| | | | | Real | 25° ± 2°C / 60% ± 5% HR | 36 meses |



GUIA

REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLÓGICOS DE USO VETERINARIO

2. EJECUCION DE PRUEBAS Y ENSAYOS

a) Frecuencia de análisis: la frecuencia de muestreo y análisis debe permitir establecer el comportamiento de la estabilidad durante el periodo de eficacia propuesto.

| Tipo de EE | Frecuencia de muestreo y análisis | |
|------------|--|-----------------------------|
| | Tiempo Real | año 1 |
| año 2 | | cada 6 meses |
| años 3 - 5 | | 1 vez al año |
| Acelerado | inicial (0 mes) – intermedio (3 meses) - final (6 meses) | |
| En uso | como mínimo | Inicial y final |
| | recomendable | inicial, intermedio y final |

Ejemplo Ejecución de Pruebas y Ensayos Programa de Muestras y Ensayo Estabilidad. Departamento de la Calidad

Laboratorio XXX

Nombre genérico : xxx 10%

Forma Farmacéutica : Solución Inyectable

Presentación : Frasco de vidrio tipo II o PET multidosis 250 mL

Planta de Fabricación : Laboratorio xxx, Ciudad, País

Formula: Principio Activo 10 g

Excipiente 20 g

Agua calidad USP c.s.p. 100 ml

| Característica | Serie | Estudio | mes | | | | | | |
|----------------|---------|-----------|-----|----|----|----|----|----|----|
| | | | 0 | 3 | 6 | 12 | 18 | 24 | 36 |
| Química 1 | AA50107 | Acelerado | Si | Si | SI | | | | |
| | | Real | Si | SI | SI | Si | Si | Si | Si |
| | AB00207 | Acelerado | Si | Si | SI | | | | |
| | | Real | Si | SI | SI | Si | Si | Si | Si |
| | AB00307 | Acelerado | Si | Si | SI | | | | |
| | | Real | Si | SI | SI | Si | Si | Si | Si |
| Física 1 | AA50107 | Acelerado | Si | Si | SI | | | | |
| | | Real | Si | SI | SI | Si | Si | Si | Si |
| | AB00207 | Acelerado | Si | Si | SI | | | | |
| | | Real | Si | SI | SI | Si | Si | Si | Si |
| | AB00307 | Acelerado | Si | Si | SI | | | | |
| | | Real | Si | SI | SI | Si | Si | Si | Si |
| Esterilidad | AA50107 | Acelerado | Si | | SI | | | | |
| | | Real | Si | | | | | | Si |
| | AB00207 | Acelerado | Si | | SI | | | | |
| | | Real | Si | | | | | | Si |
| | AB00307 | Acelerado | Si | | SI | | | | |
| | | Real | Si | | | | | | Si |



GUIA

REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLÓGICOS DE USO VETERINARIO

3. REGISTRO Y ANALISIS DE DATOS

a) Cambios significativos: las variaciones en los resultados a continuación enumeradas se consideran significativas y son causa de modificaciones al diseño del estudio de Estabilidad.

- Variación de 5% comparada con el valor a tiempo cero de alguna característica cuantitativamente evaluada, dependiendo de la amplitud del rango y parámetro especificado.
- Cualquier producto de degradación presente, fuera de las especificaciones.
- En cada caso será necesario evaluar el significado de los cambios observados y decidir sobre su efecto en la mantención de la Estabilidad del producto. Puede ser necesario establecer otro rango de almacenamiento diferente al recomendado. El nuevo diseño debe tener una duración no menor de seis (6) meses.

b) Cálculo del período de eficacia: en el caso del estudio de estabilidad acelerado, se debe adjuntar la correspondiente memoria de cálculo del período de eficacia, de acuerdo a la ecuación de Arrhenius. Solo en casos técnicamente justificados puede no ser utilizada.

c) Registro de resultados: la información de cada serie debe ser presentada utilizando un formato similar al ejemplo descrito a continuación:

Ejemplo de Tabla de Resultados de Estabilidad.

Departamento de Calidad

Laboratorio XXX

| | | | | |
|-----------------------|--|--------------------------------|----------|----------------|
| Nombre genérico | XXX, 10% | Tipo de Estudio de Estabilidad | 1 | A tiempo Real |
| Forma Farmacéutica | Solución Inyectable | | 2 | Acelerado |
| Presentación | Frasco ampolla multidosis 250 ml.± 2% | Envase Primario | 1 | Vidrio Tipo II |
| | | | 2 | PET X |
| Planta de Elaboración | Laboratorio XXX, Ciudad, País | Fecha Fabricación Serie | dd/mm/aa | |
| Serie | AA50107 | Fecha Inicio Estudio | dd/mm/aa | |

Nombre y Firma Profesional Responsable Laboratorio de Control de calidad

REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACOLÓGICOS DE USO VETERINARIO

Formula: Principio Activo 10 g
 Excipiente 20 g
 Agua calidad USP c.s.p. 100 ml

Criterios de Calidad -- Especificaciones de Calidad Producto Terminado

| Ensayo | Físico | Esterilidad | Identidad | Valoración | Otros |
|-------------------------|--------------------------|-------------|-----------|------------|--------------|
| Método Analítico | 1AA | 2AC | 3AA | 3AB | 3AC |
| Esp. Liberación Fabric. | Transparente, Cristalino | Estéril | Positiva | 9 - 11% | 4 - 5 ml/min |

Resultados Serie AA50107

| | | | | | |
|-------------------|--------------------------|---------|--------|-------|------------|
| Tiempo Cero | Transparente, cristalino | Estéril | Cumple | 9.95% | 4.2 ml/min |
| 25°C/60%HR | | | | | |
| 3 meses | Transparente, cristalino | N/E | Cumple | 9.84% | 4.1 ml/min |
| 6 meses | N/E | N/E | Cumple | 9.86% | 4.1 ml/min |
| 12 meses | Transparente, Cristalino | Estéril | Cumple | 9.74% | 4.1 ml/min |
| 18 meses | N/E | N/E | Cumple | 9.54% | 4.1 ml/min |
| 24 meses | Transparente, cristalino | N/E | Cumple | 9.84% | 4.1 ml/min |
| 36 meses | Transparente, cristalino | Estéril | Cumple | 9.05% | 4.1 ml/min |

| | | | | | |
|-------------------|------------------------------|---------|--------|-------|------------|
| Tiempo Cero | Transparente, Cristalino | Estéril | Cumple | 9.95% | 4.2 ml/min |
| 40°C/75%HR | | | | | |
| 3 meses | Transparente, Cristalino | N/E | Cumple | 9.48% | 4.1 ml/min |
| 6 meses | Transparente, Cristalino N/E | Estéril | Cumple | 9.02% | 4.1 ml/min |

Nota: se debe adjuntar la memoria de cálculo del período de eficacia (EE acelerado)

- d) Evaluación estadística de los datos de estabilidad:** si los datos presentan variaciones que no permitan concluir o respaldar el período de eficacia propuesto, será necesario analizarlos estadísticamente.
- e) Período de eficacia:** proponer el período de eficacia, de acuerdo al análisis de los resultados del estudio.

VI. REFERENCIAS

1. Scientific Guidelines for Veterinary Medicinal Products. Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWP/122/02 Rev. 1 corr
2. Stability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products (Revision). VICH GL3 (Quality) – For implementation in January 2008. Stability Testing for Medicated Premixes. VICH GL8 (Stability premixes) November 1999 - Implemented in June 2001.
3. Guidance For industry: Stability Testing Of New Veterinary Drug Substances And Medicinal Products VICH GL3(R): Draft Revised Guidance. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine.
4. Note for guidance on in-use stability testing of veterinary medicinal products (excluding immunological veterinary medicinal products). EMEA/CVMP/424/01
5. Guideline on declaration of storage conditions: A. In the product information of medical products. B. For active substances. CPMP/QWP/609/96/Rev 2
6. Note for guidance: Maximum shelf-life for sterile medicinal products after opening or following reconstitution. EMEA/CVMP/198/99 – FINAL