

REGLAMENTO TÉCNICO CENTROAMERICANO PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.
PUBLICADO EN LA GACETA NUMERO 129 DEL 5 DE JULIO DE 2011

Nº 36638-COMEX-S-MEIC

LA PRESIDENTA DE LA REPÚBLICA
Y LAS MINISTRAS DE COMERCIO EXTERIOR,
DE SALUD Y DE ECONOMÍA, INDUSTRIA
Y COMERCIO

De conformidad con las facultades y atribuciones que les conceden los artículos 50, 140 incisos 3), 8), 10), 18) y 20); y 146 de la Constitución Política; los artículos 4º, 25, 27 párrafo 1, 28, párrafo 2, inciso b) de la Ley General de la Administración Pública, Ley Nº 6227 del 2 de mayo de 1978; los artículos 1º, 3º, 5º, 7º, 15, 26, 30, 36, 37, 38, 39, 46, 52 y 55 del Protocolo al Tratado General de Integración Económica Centroamericana, Ley de Aprobación Nº 7629 del 26 de setiembre de 1996; y;

Considerando:

I.—Que el Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO), mediante resolución Nº 2562010 (COMIECO-LIX) de fecha 13 de diciembre del 2010, en el marco del proceso de conformación de la Unión Aduanera Centroamericana, aprobó el “*Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano*”, en la forma en que aparece como Anexo en esa resolución. Asimismo, el Consejo de Ministros de Integración Económica mediante dicha resolución derogó la resolución Nº 148-2005 (COMIECO-XXXIII) del 30 de noviembre del 2005; y su Anexo: Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA 11.01.04:05) denominado “*Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano*”.

II.—Que en cumplimiento de lo indicado en dicha resolución, se procede a su publicación. **Por tanto,**

DECRETAN:

**Publicación de la Resolución Nº 2562010
(COMIECO-LIX) de fecha 13 de diciembre**

de 2010: Reglamento Técnico Centroamericano

RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos.

Estudios de Estabilidad de Medicamentos

para uso Humano

Artículo 1°—Publíquese la resolución N° 256-2010 (COMIECO-LIX) del Consejo de Ministros de Integración Económica de fecha 13 de diciembre del 2010; y su Anexo: Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano, que a continuación se transcriben:

RESOLUCIÓN N° 256-2010 (COMIECO-LIX)

EL CONSEJO DE MINISTROS DE INTEGRACIÓN

ECONÓMICA

CONSIDERANDO:

Que de conformidad con los artículos 38, 39 y 55 del Protocolo al Tratado General de Integración Económica Centroamericana -Protocolo de Guatemala, modificado por la Enmienda del 27 de febrero de 2002, el Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) tiene bajo su competencia los asuntos de la Integración Económica Centroamericana y, como tal, le corresponde aprobar los actos administrativos del Subsistema Económico;

Que de acuerdo con el artículo 15 de ese mismo instrumento jurídico regional, los Estados Parte tienen el compromiso de constituir una Unión Aduanera entre sus territorios, la que se alcanzará de manera gradual y progresiva, sobre la base de programas que se establezcan al efecto, aprobados por consenso;

Que en el marco del proceso de conformación de la Unión Aduanera, los Estados Parte han revisado el actual Reglamento Técnico Centroamericano en materia de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano contenido como Anexo a la Resolución N° 148-2005 (COMIECO-XXXIII) del 30 de noviembre de 2005 y alcanzado importantes acuerdos que modifican ese Reglamento y que requieren la aprobación del Consejo;

Que los Estados Parte, en su calidad de Miembros de la Organización Mundial del Comercio (OMC), notificaron al Comité de Obstáculos Técnicos al Comercio, de conformidad con lo establecido en el Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio, el Proyecto de Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano;

Que los Estados Parte, concedieron un plazo prudencial a los Estados Miembros de la OMC para hacer observaciones al proyecto de Reglamento notificado tal y como lo exige el numeral 4), párrafo 9 del artículo 2 del Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio, observaciones que fueron debidamente analizadas y atendidas en lo pertinente;

Que de conformidad con el Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio, los Miembros preverán un plazo prudencial entre la aprobación de los reglamentos técnicos y su entrada en vigor, con el fin de dar tiempo a los productores para adaptar sus productos o sus métodos de producción a lo establecido en los reglamentos;

Que de conformidad con el párrafo 3 del Artículo 55 del Protocolo de Guatemala, se recabó la opinión del Comité Consultivo de Integración Económica, cuyas observaciones fueron analizadas y atendidas en lo pertinente,

POR TANTO:

Con fundamento en lo dispuesto en los artículos 1, 3, 5, 7, 15, 26, 30, 36, 37, 38, 39, 46, 52 y 55 del Protocolo al Tratado General de Integración Económica Centroamericana - Protocolo de Guatemala-,

RESUELVE:

1. Aprobar el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO, en la forma que aparece como Anexo de esta Resolución y forma parte integrante de la misma.
2. Derogar la Resolución N° 148-2005 (COMIECO-XXXIII) del 30 de noviembre de 2005 y su Anexo.
3. La presente Resolución entrará en vigencia el 13 de junio de 2011 y será publicada por los Estados Parte.

San Salvador, El Salvador, 13 de diciembre de 2010

Anabel González Campabadal

Héctor Dada Hirezi

Ministra de Comercio Exterior

Ministro de Economía

de Costa Rica

de El Salvador

Raúl Trejo Esquivel

Leyla Gissela Páramo Andino

Viceministro, en representación del

Viceministra, en representación del

Ministro de Economía

Ministro de Industria y Comercio

de Guatemala

de Honduras

Orlando Solórzano Delgadillo

Ministro de Fomento, Industria y Comercio

de Nicaragua

La infrascrita Secretaria General de la Secretaría de Integración Económica Centroamericana (SIECA) **CERTIFICA:** Que las dos (2) fotocopias que anteceden a la presente hoja de papel bond, impresas únicamente en su anverso, así como las quince (15) del anexo adjunto, impresas únicamente en su anverso, rubricadas y selladas con el sello de la SIECA, reproducen fielmente la Resolución N° 256-2010 (COMIECO-LIX), adoptada por el Consejo de Ministros de Integración Económica, el trece de diciembre de dos mil diez, de cuyos originales se reprodujeron. Y para remitir a los Estados Parte para su correspondiente publicación extendiendo la presente copia certificada en la ciudad de Guatemala el tres de enero de dos mil once.

Yolanda Mayorga de Gavidia

Secretaria General

ANEXO DE LA RESOLUCIÓN N° 256-2010 (COMIECO-LIX)

REGLAMENTO TÉCNICO RTCA 11.01.04:10

CENTROAMERICANO Primera Actualización

**PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE
MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO**

CORRESPONDENCIA: Este reglamento no tiene correspondencia con ninguna norma internacional.

ICS 11.120.1 RTCA 11.01.04:10

Reglamento Técnico Centroamericano, editado por:

- Ministerio de Economía, MINECO
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT

- Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
- Secretaría de Industria y Comercio, SIC
- Ministerio de Economía Industria y Comercio, MEIC

INFORME

Los respectivos Comités Técnicos de Normalización y de Reglamentación Técnica a través de los Entes de Reglamentación Técnica de los Países de la Región Centroamericana, son los organismos encargados de realizar el estudio o la adopción de los Reglamentos Técnicos. Están conformados por representantes de los sectores Académico, Consumidor, Empresa Privada y Gobierno.

Este Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamento para Uso Humano, Primera Actualización; fue adoptado por los Subgrupos de Medicamentos y Productos Afines y de Medidas de Normalización de la Región Centroamericana. La oficialización de este Reglamento Técnico, conlleva la aprobación por el Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO).

MIEMBROS PARTICIPANTES

Por Guatemala

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Por El Salvador

Consejo Superior de Salud Pública

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Por Nicaragua

Ministerio de Salud

Por Honduras

Secretaria de Salud

Por Costa Rica

Ministerio de Salud

1. OBJETO

Establecer las directrices para efectuar los estudios de estabilidad con la finalidad de determinar el período de validez de los medicamentos.

2. CAMPO DE APLICACIÓN

Las disposiciones de este Reglamento son de aplicación para todos aquellos medicamentos, sean estos importados o fabricados en el territorio de los Estados Parte.

Este Reglamento no aplica a los siguientes productos: suplementos dietéticos o nutricionales, magistrales, homeopáticos, radiofármacos y naturales medicinales.

3. DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA

3.1. Bracketing (Diseño de análisis de extremos): diseño de un programa de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo concentración y tamaño de empaque), son analizados en todos los tiempos como en un diseño completo. El diseño asume que la estabilidad de cualquiera de los niveles intermedios está representada por los resultados de los extremos analizados. En otras palabras, cuando un medicamento tiene la misma forma cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones de fármaco, se puede presentar los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración del fármaco.

3.2. Condiciones definidas de almacenamiento: condiciones específicas, diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, que rotulan en el envase de los productos inestables a determinadas temperaturas y humedades o al contacto con la luz.

3.3. Condiciones de almacenamiento controlado: temperatura y humedad relativa establecidas para realizar los estudios de estabilidad.

3.4. Condiciones de almacenamiento extremas: condiciones que no cumplen con las condiciones normales o naturales de almacenamiento.

3.5. Dictamen: resolución que emite una autoridad reguladora con base a evidencias técnicas objetivas.

3.6. Estabilidad: capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas, para la zona climática IV.

3.7. Estudios de estabilidad: pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semielaborados o los productos terminados, según sea el caso. Las pruebas de

estabilidad también se emplean para determinar periodo de validez del medicamento en su envase primario original y en condiciones de almacenamiento especificadas.

3.8. Estudios acelerados de estabilidad: estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir periodo de validez del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento. El diseño de estos estudios puede incluir temperaturas elevadas, altas humedades y exposición a la luz intensa. Los resultados de los estudios acelerados de estabilidad deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones de almacenamiento normales o en condiciones definidas de almacenamiento.

3.9. Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real): aquellos en que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de vencimiento, bajo condiciones controladas de almacenamiento.

3.10. Envase /empaque primario: todo material que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación.

3.11. Envase/empaque secundario: todo material que tiene contacto con uno o más envases primarios, con el objeto de protegerlos y facilitar su comercialización hasta llegar al consumidor final.

3.12. Fecha de expiración: aquella que señala el final del período de eficacia del o los principios activos del medicamento y a partir de la cual no deben administrarse; basándose en estudios de estabilidad.

3.13. Lote: cantidad específica de cualquier material que haya sido manufacturado bajo las mismas condiciones de operación y durante un periodo determinado, que asegura características y calidad uniforme dentro de ciertos límites especificados y es producido en un ciclo de manufactura.

3.14. Lote piloto: aquel producido para fines experimentales, generalmente de menor tamaño que el lote de producción. Un lote piloto puede elaborarse para destinarlo a estudios de estabilidad o estudios clínicos. El lote piloto no será menor del 10% del tamaño del lote de producción.

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

3.16. Medicamento o producto farmacéutico: toda sustancia simple o compuesta, natural o sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, destinada al diagnóstico, prevención, tratamiento, alivio o cura de enfermedades o síntomas asociados a ellas en los seres humanos.

3.17. Número de lote: cualquier combinación de letras, números o símbolos que sirven para la identificación de un lote.

3.18. Período de validez: intervalo de tiempo en que se espera que un medicamento, después de su producción, permanezca dentro de las especificaciones aprobadas. Este período es utilizado para establecer la fecha de expiración individual de cada lote.

3.19. Período de validez comprobado: lapso de tiempo determinado mediante estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento, realizados con el producto envasado en su sistema envase-cierre para comercialización.

3.20. Período de validez tentativo: período establecido con carácter provisional no mayor a dos (2) años, estimado por proyección de datos provenientes de estudios acelerados de estabilidad, efectuados con el producto envasado en el sistema de envase-cierre utilizado para su comercialización. Este período de validez está sujeto a comprobación mediante estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento. El período de validez tentativo es aplicable para productos farmacéuticos de nuevo desarrollo, para aquellos todavía no comercializados y los ya comercializados en el país para los cuales no existía el respaldo de estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento.

3.21. Principio o ingrediente activo: toda sustancia natural, sintética o semi-sintética, que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifica por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

3.22. Protocolo de estudio de estabilidad: plan detallado que describe la forma como se generan y analizan los datos de estabilidad para la sustentación de un período de validez.

3.23. Sistema envase-cierre: conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen la forma farmacéutica, incluye tanto el empaque primario como el secundario, si este último tiene la función de proporcionar protección adicional al producto.

3.24. Zona Climática IV: para fines de este reglamento se utilizará la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

3.24.1 Zona climática IVa: Cálida / Húmeda: Condiciones de Almacenamiento a temperatura y humedad relativa de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $65\% \pm 5\%$, respectivamente.

3.24.2 Zona climática IVb: Cálida / Húmeda: Condiciones de Almacenamiento a temperatura y humedad relativa de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75\% \pm 5\%$ respectivamente.

4. CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

La estabilidad de un medicamento debe realizarse en condiciones controladas o aceleradas.

4.1 Condiciones para realizar estudios acelerados de estabilidad.

Se aplica para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro; se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o tres lotes de producción o su combinación con la formulación y el material de empaque / envase primario sometido a registro.

CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS QUE NO REQUIEREN REFRIGERACIÓN NI CONGELACIÓN	
TIEMPO 6 MESES (180 DÍAS)	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
40° C ± 2° C con 75 % ± 5 % de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas	Inicial
	90 días
	180 días
40° C ± 2° C para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	Inicial
	90 días
	180 días

Notas:

- 1) También puede recomendarse el almacenamiento a temperaturas más altas, por ejemplo: 3 meses 45°C - 50°C y 75% de Humedad Relativa para la zona IV.
- 2) Se acepta para objeto de este Reglamento Técnico, como mínimo (3 intervalos analíticos: Inicial, final y uno intermedio de los cuales éste último, puede presentarse a un tiempo menor o mayor de 90 días. Se aceptan también 4 ó más intervalos para apoyar el estudio.

CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN		
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	PERIODO MÍNIMO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
25° C ± 2° C con 60% ± 5% de humedad relativa	No menor de 6 meses	Inicial, 3 y 6 meses

El empaque primario de un medicamento con un principio activo fotosensible debe proporcionar protección a la luz y demostrar que el producto es estable. Para esto debe evaluar un lote conservado bajo condiciones de luz natural o luz artificial que simulen condiciones normales, durante 3 meses, con un análisis inicial y otro final. En el caso que el producto lleve un empaque que lo proteja de la luz, se requerirá únicamente la presentación de documentación técnica que avale dicha protección.

Si el medicamento en estudio no cumple con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura descritas en los numerales anteriores, deben realizar estudios de estabilidad a largo plazo bajo condiciones controladas y el tiempo en que se propone conservar o usar el producto, presentando resultados a tiempo inicial, a los 12 meses y el compromiso de presentar los resultados al finalizar los 2 años del estudio.

Cuando en el curso de estudios acelerados se producen cambios significativos se deben efectuar otras pruebas en condiciones intermedias, por ejemplo 30 °C ± 2 °C y 60 % ± 5% de humedad relativa. En este caso, la solicitud inicial de registro farmacéutico incluirá datos de al menos 6 meses, provenientes de un estudio de un año.

Se permitirá presentar estudios de estabilidad, utilizando las técnicas de bracketing y matrixing con muestras de 3 lotes.

4.2 Condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo

Se efectúan en 3 lotes pilotos o 3 lotes de producción o su combinación en condiciones controladas de almacenamiento según zona climática IV, por un período mínimo, igual al período de caducidad tentativo. Para confirmar el período de caducidad de un medicamento deberá analizarse de acuerdo al siguiente cuadro.

PERIODO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
Primer año	Tiempo Inicial, tiempo intermedio y 12 meses.
Segundo año	24 meses
Tercer año	Cada 12 meses hasta un máximo de 5 años.

Notas:

- 1) Los productos que contienen principios activos menos estables y las formulaciones que no se prestan a estudios experimentales en relación con el almacenamiento a temperatura elevada (por ejemplo supositorios), necesitarán estudios de estabilidad en tiempo real más extensos. El tiempo de conservación propuesto no excederá el doble del período que abarquen los estudios en tiempo real.
- 2) En productos líquidos y semisólidos puede obviarse el requerimiento de la humedad relativa controlada, para la realización de este tipo de estudios.

CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN		
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	PERIODO MÍNIMO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
5° C ± 3° C	Tiempo no menor de 12 meses	Tiempo Inicial, tiempo intermedio y 12 meses

CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN CONGELACIÓN		
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	PERIODO MÍNIMO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
-20 °C ± 5°C	Tiempo no menor de 12 meses	Tiempo Inicial, tiempo intermedio y 12 meses

4.3 Modificaciones posteriores al registro

Toda solicitud de modificación posterior al registro requiere la presentación de estudios de estabilidad, cuando se haya modificado uno o más de los siguientes puntos:

4.3.1 El material de empaque o envase primario.

4.3.2 La fórmula en términos cualitativos y cuantitativos. No será necesario presentar estudios de estabilidad del producto con una nueva fórmula cuali-cuantitativa en el caso de modificaciones en las cantidades de excipiente(s) de un máximo de 10% con respecto al peso total de la fórmula (en el caso de líquidos puede ser tanto con respecto al peso como al volumen), siempre y cuando no se le agreguen nuevos excipientes al producto ni se suprima alguno que sea fundamentalmente necesario para su estabilidad, como preservantes, antioxidantes u otros.

Nota 1. De acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura, será responsabilidad del titular del medicamento el llevar a cabo estudios que demuestren que la estabilidad del producto no se ha alterado al cambiar un proveedor de materia prima o alguna característica física de presentación de la materia prima.

4.3.3 El método de fabricación del producto.

4.3.4 El sitio de manufactura:

En el caso de un cambio en el sitio de manufactura, hacia una localización diferente de la original, como cambio de país o ciudad, deben realizarse nuevos estudios de estabilidad acelerados mínimo de dos lotes, por un período mínimo de tres meses con muestras del nuevo sitio de fabricación y con el compromiso de realizar el estudio de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento, por parte del titular o el fabricante y presentarlo ante la autoridad de salud competente. Se otorgará el mismo período de validez aprobado anteriormente al producto siempre y cuando los resultados sean satisfactorios.

Si el cambio de sitio de manufactura, se da en la misma planta o en la misma área climática dentro del mismo país, no será necesario presentar resultados de nuevos estudios de estabilidad, siempre y cuando se mantengan condiciones similares en cuanto a la fórmula, el método de manufactura, los equipos empleados y el sistema envase-cierre.

4.3.5 Empacador Primario: Cuando se realice cambio del empacador primario, no se solicitarán estudios de estabilidad y se mantendrá el periodo de validez autorizado, debiendo presentar una declaración jurada en la que manifieste que se mantienen las mismas condiciones referentes a la fórmula cualicuantitativa, tipo y material de empaque primario, proceso y lugar de manufactura del producto registrado.

4.3.6 Todos aquellos otros factores que puedan afectar la estabilidad del producto a criterio del titular.

5. EVALUACIONES DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE UN MEDICAMENTO

5.1 El estudio de estabilidad de un medicamento, debe incluir las pruebas requeridas para cada forma farmacéutica. Cuando el medicamento no requiere alguna de las pruebas indicadas, deberá sustentarse técnicamente.

5.2 La determinación de las sustancias relacionadas o productos de degradación o ambas, se realizará cuando la monografía lo establezca.

5.3 Parámetros a evaluar.

5.3.1 Tabletas, tabletas recubiertas y grageas: concentración de principio activo, características organolépticas, desintegración, disolución y humedad cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto.

5.3.2 Cápsulas: concentración de principio activo, características organolépticas del contenido y de la cápsula, disolución y humedad cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto.

5.3.3 Emulsiones: concentración de principio activo, características organolépticas, viscosidad y límites microbianos. Cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos y esterilidad. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el envase primario para determinar si existe alguna interacción entre ellos, que afecte la estabilidad del producto.

5.3.4 Soluciones y suspensiones: concentración de principio activo, características organolépticas, pH, límites microbianos y cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto suspendibilidad (en suspensiones), pérdida de peso (envase de plástico), prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, esterilidad, materia particulada. Todos los estudios deben de llevarse a cabo en muestras en contacto con el empaque primario para determinar si existe alguna interacción, que afecte la estabilidad del producto.

5.3.5 Polvos o gránulos para solución o suspensión de uso oral: concentración de principio activo, características organolépticas, humedad y cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, límite microbiano, éste se debe llevar a cabo en análisis inicial y final. Al reconstituirlo, se deben seguir las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a examinar durante el período de conservación recomendado son: concentración del principio activo, características organolépticas y pH.

5.3.6 Soluciones inyectables, polvos para suspensión inyectable y polvos liofilizados: concentración de principio activo, características organolépticas, humedad y cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, esterilidad, pirógenos, endotoxinas bacterianas cuando aplique, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Si el producto es para reconstituir, se debe preparar de acuerdo a las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a examinar durante el período de conservación recomendado son: concentración del fármaco, características organolépticas y pH.

5.3.7 Aerosoles y nebulizadores: concentración de principio activo, dosis de aspersión concentración/acción de la válvula cuando aplique, características organolépticas, tamaño de la partícula en las suspensiones. Se deben considerar las pruebas para recuento microbiano.

5.3.8 Cremas, geles, pastas y ungüentos (pomadas): concentración de principio activo, características organolépticas, homogeneidad, viscosidad, pH, límites microbianos. Cuando proceda: prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, tamaño de partícula, pérdida de peso (envase plástico) y esterilidad.

5.3.9 Supositorios y óvulos: concentración de principio activo, temperatura de fusión, características organolépticas, disolución cuando aplique y tiempo de licuefacción.

5.4 Si existen otros parámetros físicos, químicos o biológicos del medicamento que no se mencionen en este reglamento que puedan afectar durante el estudio de estabilidad, se deben determinar de acuerdo a lo establecido en bibliografía internacionalmente reconocida.

5.5 Para las formas farmacéuticas no incluidas en este reglamento, las pruebas físicas, químicas, microbiológicas y biológicas que se deben efectuar durante un estudio de estabilidad, deben ser las reportadas en la bibliografía internacional o del fabricante, debidamente validadas.

5.6 Para obtener un período de vencimiento tentativo, se requiere que los datos analíticos de los estudios acelerados de estabilidad demuestren que los resultados no se salgan de las especificaciones de estabilidad. Se considera que un medicamento sometido a este tipo de estudio ha sufrido cambios significativos cuando:

5.6.1 El Porcentaje de pérdida de potencia inicial está fuera de las especificaciones del producto.

5.6.2 Los productos de degradación o sustancias relacionadas exceden el criterio oficial de aceptación u otro establecido por el fabricante, si no existiera un criterio oficial.

5.6.3 El pH del producto está fuera de las especificaciones aceptadas por el fabricante, en los casos en que sea aplicable.

5.6.4 La disolución está fuera del criterio de aceptación oficial hasta un máximo de 12 unidades ensayadas, en los casos en que sea aplicable.

5.6.5 Si el producto no cumple los parámetros de aceptación establecidos en el RTCA 11.03.47:07 Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la Calidad, se aceptarán desviaciones en los parámetros evaluados, siempre que estén sustentados y documentados por el titular del registro.

5.6.6 Se excede el límite microbiano según el caso.

5.7 Estos datos anteriormente expresados deben ser confirmados con Estudios de estabilidad y en condiciones de almacenamiento especificadas por este Reglamento.

5.8 El período de validez será asignado por el fabricante o titular y autorizado por la Autoridad Reguladora.

5.9 El período de validez asignado por el fabricante o titular, puede ser modificado cuando se justifique con la presentación del estudio de estabilidad a largo plazo, según las condiciones establecidas en el numeral 4.2. Sin embargo no puede ser mayor de 5 años.

5.10 Para los productos biológicos, además de los parámetros descritos, según su forma farmacéutica, se requiere evaluar su potencia como actividad biológica, de acuerdo a lo que establecen las Farmacopeas y la bibliografía reconocida o la propia investigación del fabricante.

5.11 Para un medicamento con la misma fórmula cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones de principio activo, pueden presentarse los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con menor y mayor concentración del principio activo.

6. INFORMACIÓN A INCLUIR EN EL FORMATO PARA PRESENTAR RESULTADOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

6.1 Las conclusiones de los estudios de estabilidad deben presentarse firmados por el profesional responsable del estudio o por el profesional técnico designado por el titular. Se pueden admitir también estudios de estabilidad de un laboratorio de referencia firmados por el director técnico de dicho laboratorio.

6.2 Un estudio de estabilidad debe contar con la siguiente información:

6.2.1 Información general:

- a. Nombre comercial y genérico del producto
- b. Forma farmacéutica y concentración del principio activo
- c. Nombre del fabricante y país
- d. Tamaño del lote de producción
- e. Fecha de inicio del estudio y cuando aplique fecha de finalización.
- f. Condiciones del estudio
- g. Se debe incluir las conclusiones del estudio indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento definidas para el producto, se presentarán las justificaciones, en caso que se requieran. Podrán aceptarse condiciones de

almacenamiento, en el etiquetado, indicando una temperatura entre 25 °C y 30 °C (Zona IV) o de la temperatura aprobada para el estudio.

- h. El nombre y la firma del profesional responsable del estudio de estabilidad o por el profesional técnico designado por el titular, así como el nombre del laboratorio y país donde se llevó a cabo dicho estudio. Debe indicarse los criterios de aceptación, de conformidad con los mismos y disposición final.

6.2.2 Información relativa de lotes evaluados

- a) Fórmula cuali-cuantitativa del producto
- b) Número de lote
- c) Fecha de fabricación
- d) Tamaño del lote

6.2.3 Descripción del material de envase y empaque

- a) Empaque primario
- b) Sistema de envase-cierre

6.2.4 Especificaciones del producto.

6.2.5 Otros datos que deben presentarse en el reporte de Estabilidad.

- a) Los valores de temperatura y humedad relativa correspondiente a cada grupo de datos cuando aplique.
- b) Los datos de potencia obtenidos correspondientes a cada lote, expresados en términos de valor absoluto o en porcentajes.
- c) Ensayo de disolución (cuando aplique), los resultados deben ser expresados en porcentaje sobre lo etiquetado como promedio del número de unidades según etapa del ensayo y como un rango que incluya el valor mínimo y máximo.
- d) Si las concentraciones no son cuantificables, los resultados deben ser referidos a los límites de sensibilidad del método, expresados en función de la concentración estándar. Cuantificación de los productos de degradación, cuando existan especificaciones de límites.
- e) Los resultados de los estudios de desafío a los preservantes con el fin de demostrar que su actividad se mantiene al final de la vida útil de aquellos medicamentos en los

cuales la concentración de preservante(s) es un parámetro crítico (p. Ej: colirios, inyectables de dosis múltiple).

f) Los demás parámetros indicativos de la estabilidad física, química o microbiológica del producto (según la forma farmacéutica), relevantes a la estabilidad.

g) Se debe incluir las conclusiones del estudio indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento definidas para el producto, se presentarán las discusiones, en caso que se requieran. Podrán aceptarse condiciones de almacenamiento, en el etiquetado, indicando una temperatura entre 25°C y 30°C (Zona IV) o de la temperatura aprobada para el estudio.

h) El nombre y la firma del profesional responsable del estudio de estabilidad o por el profesional técnico designado por el titular, así como el nombre del laboratorio y país donde se llevó a cabo dicho estudio. Debe indicarse los criterios de aceptación, de conformidad con los mismos y disposición final.

6.2.5 Información relativa de lotes evaluados

a) Fórmula cuali-cuantitativa del producto

b) Número de lote

c) Fecha de fabricación

d) Tamaño del lote

6.2.6 Descripción del material de envase y empaque

a) Empaque primario

b) Sistema de envase-cierre

6.2.7 Especificaciones del producto

6.2.8 Otros datos que deben presentarse en el reporte de Estabilidad.:

a) Los valores de temperatura y humedad relativa correspondiente a cada grupo de datos cuando aplique.

b) Los datos de potencia obtenidos correspondientes a cada lote, expresados en términos de valor absoluto o en porcentajes.

c) Ensayo de disolución (cuando aplique), sus resultados deben ser expresados en porcentaje sobre lo etiquetado como promedio del número de unidades según etapa del ensayo y como un rango que incluya el valor mínimo y máximo.

- d) Si las concentraciones no son cuantificables, los resultados deben ser referidos a los límites de sensibilidad del método, expresados en función de la concentración estándar, cuantificación de los productos de degradación, cuando existan especificaciones de límites.
- e) Los resultados de los estudios de desafío a los preservantes con el fin de demostrar que su actividad se mantiene al final de la vida útil de aquellos medicamentos en los cuales la concentración de preservante(s) es un parámetro crítico (p. Ej: colirios, inyectables de dosis múltiple).
- f) Los demás parámetros indicativos de la estabilidad física, química o microbiológica del producto (según la forma farmacéutica), relevantes a la estabilidad.
- g) Se debe incluir las conclusiones del estudio indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento definidas para el producto, se presentarán las discusiones, en caso que se requieran. Podrán aceptarse condiciones de almacenamiento, en el etiquetado, indicando una temperatura entre 25°C y 30°C (Zona IV) o de la temperatura aprobada para el estudio.
- h) El nombre y la firma del profesional responsable del estudio de estabilidad o por el profesional técnico designado por el titular, así como el nombre del laboratorio y país donde se llevó a cabo dicho estudio. Debe indicarse los criterios de aceptación, de conformidad con los mismos y disposición final.

6.2.6 Metodología analítica validada para cada parámetro evaluado

Método analítico validado cuando se requiera de acuerdo con el Reglamento Técnico Centroamericano de validación de métodos analíticos vigente.

Cuando se cambie el método analítico durante el estudio de estabilidad, debe demostrarse que los dos métodos son equivalentes mediante un proceso de validación de acuerdo con el Reglamento Técnico Centroamericano de validación de métodos analíticos vigente.

6.2.7 Tablas de resultados con sus fechas de análisis, incluyendo sus especificaciones.

6.2.8 La Autoridad Competente podrá solicitar la presentación de los tratamientos matemáticos y estadísticos a los cuales fueron sometidos los datos para el establecimiento del período de validez propuesto por el fabricante, en aquellos casos en los que existan dudas.

6.2.9 Ensayo de estabilidad

a) Para medicamentos que deben ser reconstituidos y que son de dosis múltiples presentar datos de estabilidad de la formulación tanto antes como después de la reconstitución. No será necesario presentar estudios de estabilidad después de reconstituido, para los medicamentos de dosis única.

- b) Evaluación y análisis de los datos
- c) Conclusiones
- d) Propuesta de fecha de vencimiento y condiciones de almacenamiento

7. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN

Corresponde la vigilancia y verificación de este Reglamento Técnico a las Autoridades Reguladoras de Medicamentos y otras autoridades competentes de cada Estado Miembro.

8. TRANSITORIO

Los medicamentos que deben renovar su registro sanitario posteriormente a la entrada en vigencia de este reglamento, podrán presentar por una única vez estudios de estabilidad acelerados para respaldar un período de validez por un máximo de 24 meses. Este transitorio estará vigente por un plazo de 12 meses a partir de la entrada en vigencia de este reglamento.

-FIN DEL REGLAMENTO TÉCNICO-

Artículo 2º—Rige a partir del 13 de junio del 2011.

Dado en la Presidencia de la República, a los treinta días del mes de marzo del dos mil once.

Publíquese.—LAURA CHINCHILLA MIRANDA.—La Ministra de Comercio Exterior, Anabel González Campabadal; la Ministra de Salud, María Luisa Ávila Agüero, y la Ministra de Economía, Industria y Comercio, Mayi Antillón Guerrero.—1 vez.—O. C. N° 22388.—Solicitud N° 44949.—C-365260.—(D36638-IN2011048761).