



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVisa N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 02 de diciembre de 2024.

VISTO:

El Memorando DINAVisa DRM N° 652/2024, por medio del cual la Dirección de Registros de Medicamentos dependiente de la Dirección General de Evaluación y Registros Sanitarios, solicita la aprobación de la Guía Técnica para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis, para lo cual remite proyecto de Resolución correspondiente; y

CONSIDERANDO:

Que la Constitución de la República del Paraguay en su Capítulo VI "De la Salud", Artículo 72. "Del control de calidad" dispone que: "El Estado velará por el control de la calidad de los productos alimenticios, químicos, farmacéuticos y biológicos, en las etapas de producción, importación y comercialización. Asimismo, facilitará el acceso de sectores de escasos recursos a los medicamentos considerados esenciales" y en su Capítulo VIII - Sección II establece disposiciones vinculantes respecto a la Función Pública.

Que la Ley N° 1119/1997 "De productos para la salud y otros", establece disposiciones regulatorias de los productos para la salud, y en su Artículo 1° expresa: "1. La presente ley y sus correspondientes reglamentos regulan la fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional, régimen de precios, información, publicidad, y la evaluación, autorización y registro de los medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana, y los productos considerados como cosméticos y domisanitarios. 2. También regula los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre la eficacia, seguridad y calidad de los productos objeto de esta ley, y la actuación de las personas físicas o jurídicas que intervienen en las actividades mencionadas en el párrafo anterior."

Que la Ley N° 6788/2021, modificada por la Ley N° 7361/2024, dispone la autonomía de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria, y en su Artículo 3° establece: "La Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVisa) será la autoridad responsable en materia de regulación sanitaria de productos para la salud como medicamentos y afines, así como también en materia de alimentos y afines, conforme lo establecido en este artículo y las demás disposiciones de esta Ley, a través de la ejecución de las políticas públicas diseñadas por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, como Ministerio con la rectoría sectorial en la materia", y en su Artículo 5° al disponer que la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVisa), tiene por finalidad velar por la protección de la salud humana, prevé las funciones que deberá cumplir, entre las más importantes determina que como Autoridad Regulatoria recaen bajo su competencia la regulación, control y fiscalización de los productos para la salud como medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana, así como los considerados productos de higiene de uso personal, cosméticos, perfumes y domisanitarios, asegurando su calidad, seguridad y eficacia, y los que sean asignados por Ley; así como la regulación y fiscalización de las actividades realizadas por las personas físicas o jurídicas que intervienen durante las etapas de la fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional, fijación de precios, información y publicidad de los productos para la salud como medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto

Página 1 de 22

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 02 de diciembre de 2024.

de uso y aplicación de uso humano, así como los considerados de higiene personal, cosméticos, perfumes y domisanitarios, igualmente, en su inciso 2) establecer normas, reglamentos técnicos, guías y códigos de buenas prácticas en el ámbito cuya regulación y control le son asignados por Ley, y actualizarlas de forma periódica en concordancia con la evolución científica y tecnológica, asimismo en su inciso 15) establece la función de elaborar reglamentaciones técnicas para la ejecución de cualquier actividad de su competencia en todo el territorio nacional, de acuerdo a las legislaciones pertinentes, siendo las mismas de acatamiento obligatorio por parte de toda persona física, jurídica u organismos públicos o privados sin excepción”.

Que la Ley N° 6788/2021, en su Artículo 7° establece que la dirección, administración y representación legal de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAUSA), estará a cargo de un Director Nacional, el cual será su máxima autoridad y en tal carácter será el responsable directo de la gestión técnica, financiera y administrativa de la entidad.

Que el estudio de estabilidad en medicamentos es esencial para asegurar que los productos farmacéuticos conserven sus características fisicoquímicas y microbiológicas dentro de los límites aceptables. Además, proporciona evidencia documentada sobre la influencia de factores externos que pueden afectar la estabilidad del medicamento, determina su vida útil, provee información sobre las condiciones de almacenamiento más apropiadas y garantiza que el medicamento mantenga su calidad durante el almacenamiento y uso.

Que las autoridades reguladoras estrictas y de referencia exigen estudios de estabilidad para la aprobación y comercialización de medicamentos, siguiendo estándares internacionales como las directrices del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés). Esto permite una mayor uniformidad en los enfoques de prueba y garantiza que los medicamentos cumplan con estándares globales de calidad.

Que la Dirección General de Evaluación y Registros Sanitarios manifiesta que existe una necesidad de uniformar las directrices técnicas para la ejecución de estudios de estabilidad a nivel nacional, con el objetivo de simplificar tanto su realización como sus análisis, y así determinar el periodo de validez de la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos.

Que la presente Guía cuenta con el parecer favorable de la Dirección General de Evaluación y Registros Sanitarios y de la Vicedirección Nacional de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria, y asimismo fue sometida al proceso de Consulta Pública a través de la página web de la Institución, según el procedimiento vigente.

Que atendiendo a lo manifestado por las dependencias técnicas existe una necesidad de unificar las directrices técnicas para la ejecución de Estudios de Estabilidad a nivel nacional, con el objetivo de simplificar tanto su realización y presentación, y así determinar el periodo de validez de la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos, teniendo en cuenta lineamientos internacionales establecidos por el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés), la Organización Mundial de la Salud (OMS), y el Mercado Común del Sur (MERCOSUR).

Página 2 de 22

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 07 de diciembre de 2024.

Que la Dirección General de Asuntos Legales se ha expedido favorablemente a la firma de la presente resolución según Dictamen DINAUSA DGAL N° 4229, de fecha 26 de noviembre de 2024.

POR TANTO, en uso de sus atribuciones,

EL DIRECTOR NACIONAL INTERINO DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA

RESUELVE:

- Artículo 1º.-** Aprobar la Guía Técnica para la realización y presentación de los Estudios de Estabilidad de medicamentos de síntesis, que forma parte como Anexo de la presente Resolución.
- Artículo 2º.-** Disponer la obligatoriedad de la presentación de Estudios de Estabilidad para el Registro Sanitario de Medicamentos de Síntesis, a los fines de garantizar que los mismos cumplan con las condiciones de calidad, seguridad y eficacia durante el plazo de validez y condiciones de conservación establecidos.
- Artículo 3º.-** Determinar que lo dispuesto en el documento aprobado en el artículo 1º de la presente Resolución, se regirá por lineamientos internacionales establecidos por el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés), la Organización Mundial de la Salud (OMS), y el Mercado Común del Sur (MERCOSUR), incluyendo todas sus modificaciones y actualizaciones.
- Artículo 4º.-** Encomendar a la Dirección General de Evaluación y Registro Sanitario y a la Dirección General de Control de Calidad, la implementación y difusión de la Guía aprobada en el artículo 1º de la presente Resolución.
- Artículo 5º.-** En caso de incumplimiento o trasgresión de lo dispuesto en la presente normativa, será pasible de aplicación de lo estipulado el régimen sancionador de la Ley N° 6788/2021 “Que establece la competencia, atribuciones y estructura orgánica de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria”, y su modificación por la Ley N° 7361/2024 y la Ley N° 1119/1997 “De productos para la Salud” y las disposiciones legales vigentes.
- Artículo 6º.-** Establecer que la presente Resolución entrará en vigencia a partir de la fecha de su firma.
- Artículo 7º.-** Comunicar a quienes corresponda y cumplido, archivar.

Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Página 3 de 22

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 02 de diciembre de 2024.

ANEXO

GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

LA DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 02 de diciembre de 2024.

1. GLOSARIO.

1.1. Cambio significativo: Para un producto farmacéutico terminado (PFT) se define como un cambio del 5% o más en el contenido inicial del ingrediente farmacéutico activo (IFA) o el incumplimiento de los criterios de aceptación de potencia cuando se utilizan procedimientos biológicos o inmunológicos. Además, se considera como cambio significativo cuando cualquier producto de degradación supera su criterio de aceptación.

1.2. Envases semipermeables: Aquellos que permiten el paso de un solvente, generalmente agua, mientras previene la pérdida de solutos. El mecanismo para el transporte del solvente ocurre por adsorción en la superficie del envase, difusión a través del material del envase, y desorción de la otra superficie. El transporte es impulsado por un gradiente de presión parcial. Ejemplos de envases semipermeables incluyen bolsas de plástico y bolsas semirrígidas de polietileno de baja densidad (PEBD) para parenterales de gran volumen y ampollas, frascos y viales de PEBD.

1.3. Envases impermeables: Recipientes que brindan una barrera permanente al paso de gases o solventes, tales como; pomos de aluminio sellados para semisólidos, ampollas de vidrio para soluciones y blíster de aluminio/aluminio para formas farmacéuticas sólidas.

1.4. Estudio de estabilidad con condiciones aceleradas: Estudio diseñado para aumentar la velocidad de degradación química o los cambios físicos de un producto farmacéutico bajo condiciones de almacenamiento severas de temperatura y humedad, como parte de un programa de pruebas de estabilidad formal. Los resultados, en conjunto con los derivados de un estudio a largo plazo, podrían ser utilizados para evaluar los posibles cambios químicos en los productos y evaluar el impacto de las desviaciones, de las condiciones de almacenamiento establecidas, por cortos periodos de tiempo.

1.5. Estudio de estabilidad de los extremos (Bracketing): El diseño de un cronograma de estabilidad de tal manera que solo las muestras en los extremos de ciertos factores de diseño, por ejemplo, la potencia y el tamaño del envase-cierre, se prueban en todos los puntos de tiempo como en un diseño completo. El diseño asume que la estabilidad de cualquiera de los niveles intermedios está representada por la estabilidad de los extremos. Cuando se prueba un rango de potencias el estudio de los extremos es aplicable si las potencias son idénticas o están muy estrechamente relacionadas en la composición (por ejemplo, para gama de comprimidos fabricadas con diferentes niveles de dureza de una misma base de granulación, o un rango de cápsulas fabricado con diferentes niveles llenado de la misma composición, utilizando cápsulas de diferentes tamaños). El estudio de los extremos se puede aplicar a diferentes tamaños de envase o diferentes niveles de llenado en el mismo sistema de envase-cierre.

1.6. Estudio de estabilidad en curso (On going): Aquel que es llevado a cabo por el fabricante sobre lotes a escala industrial de acuerdo a un esquema predeterminado con el fin de monitorear, confirmar o extender el plazo de validez.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 02 de diciembre de 2024.

1.7. Estudios de estabilidad en uso (In use): Aquel que es llevado a cabo a fin de proporcionar información para el etiquetado sobre la preparación, las condiciones de almacenamiento y el período de utilización de productos de dosis múltiples después de la apertura, reconstitución o dilución de una solución (frascos multicomprimidos o multicápsulas, colirios, spray nasal, polvo para reconstitución o diluidos, etc.). La prueba debe diseñarse para simular el uso del medicamento en la práctica.

1.8. Estudios de estabilidad matriciales (Matrixing): Diseño de un esquema de estabilidad de manera que se selecciona un subconjunto del total de muestras con todas las posibles combinaciones de factores y se prueba en un punto específico de tiempo. En un punto de tiempo posterior se prueba otro subconjunto de muestras para todas las combinaciones posibles de factores. El diseño supone que la estabilidad de cada subconjunto de muestras probado representa la estabilidad de todas las muestras en un punto de tiempo determinado. Las diferencias en las muestras para el mismo medicamento deberían ser identificadas, por ejemplo, abarcando diferentes lotes, diferentes potencias (dosis), diferentes tamaños del mismo sistema de acondicionamiento y posiblemente en algunos casos, diferentes sistemas de envase-cierre.

1.9. Estudios de estabilidad natural o de larga duración: Ensayos sobre las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de un IFA o PFT, durante y más allá del período de vida útil esperado y los períodos de almacenamiento de muestras bajo las condiciones de almacenamiento esperadas en el mercado previsto. Los resultados se utilizan para establecer el período de reanálisis o la vida útil, para confirmarlo y recomendar condiciones de almacenamiento.

1.10. Estudios de estabilidad: Estudios a largo plazo y acelerados (e intermedios) realizados en lotes primarios y/o de compromiso de acuerdo con un protocolo de estabilidad para establecer o confirmar el plazo de validez de un medicamento.

1.11. Fecha de vencimiento: La fecha límite antes de la que se espera que un lote mantenga sus especificaciones de calidad, siempre que se almacene en las condiciones definidas en la etiqueta del envase y, después del cual no debe utilizarse.

1.12. Forma farmacéutica: Estado físico en el que se presenta un medicamento para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.

1.13. Principio activo: Sustancia o mezcla de sustancias dotadas de efecto farmacológico específico o que la pueden adquirir una vez administradas al organismo.

1.14. Lote: Una cantidad definida de materia prima, material de empaque o PFT procesado en un solo proceso o serie de procesos de modo que se espera que sea homogéneo. A veces puede ser necesario dividir un lote en varios sub-lotes, que luego se juntan para formar un lote homogéneo final. En la fabricación continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por su pretendida homogeneidad. El tamaño del lote se puede definir como una cantidad fija o como la cantidad producida en un intervalo de tiempo fijo.

Página 6 de 22

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 07 de diciembre de 2024.

1.15. Lote a escala industrial: Un lote de un PFT elaborado a escala de producción mediante el uso de equipos de producción en una instalación determinada, como se especifica en la solicitud.

1.16. Lote a escala piloto: Lote de PFT elaborado mediante un procedimiento completamente representativo del que se utilice en la fabricación de un lote a escala de producción completa. Por ejemplo, para formas orales sólidas, un lote a escala piloto, generalmente es, como mínimo, el 10% de un lote a escala de producción o 100000 comprimidos o cápsulas, cualquiera que sea más grande, a menos que se justifique adecuadamente de otra manera.

1.17. Lote primario: Un lote de un medicamento utilizado en un estudio formal de estabilidad, del cual se envían datos de estabilidad en una solicitud de registro con el fin de establecer un período de reevaluación o vida útil, según corresponda. Los lotes primarios deben tener la misma formulación y estar empaquetados en el mismo sistema de envase-cierre que se propone para la comercialización. El proceso de fabricación utilizado para los lotes primarios debe simular el que se aplicará a los lotes de producción y debe proporcionar un producto de la misma calidad y que cumpla con las mismas especificaciones que el destinado a la comercialización.

Un lote primario puede ser un lote a escala industrial o piloto. Para un estudio de estabilidad, dos de los tres lotes deben ser al menos a escala piloto, y el tercer lote puede ser más pequeño si se demuestra que es representativo con respecto a los pasos críticos de fabricación. Cuando se utiliza un lote de tamaño menor que la escala piloto como lote primario, se requieren datos o una discusión para confirmar que el lote más pequeño es representativo del tamaño de producción previsto, incluyendo su formulación y método de fabricación.

1.18. Lotes de compromiso: Lotes de producción de un PFT para los cuales los estudios de estabilidad se inician o completan después de la aprobación a través de un compromiso realizado en una solicitud regulatoria.

1.19. Plazo de validez: El período de tiempo, autorizado en el registro sanitario, durante el cual se espera que el PFT mantenga sus especificaciones de calidad, siempre que se almacene en las condiciones definidas en la etiqueta del envase. Este plazo se utiliza para establecer la fecha de vencimiento de cada lote.

1.20. Producto farmacéutico terminado (PFT): es un producto que ha pasado por todas las etapas de producción, incluyendo el empaquetado en su envase final y etiquetado. Un producto farmacéutico terminado puede contener uno o más ingredientes farmacéuticos activos.

1.21. Pruebas de estrés: Estudios realizados para evaluar el efecto de condiciones severas en el PFT. Dichos estudios incluyen pruebas de fotoestabilidad y pruebas específicas en ciertos productos; por ejemplo, inhaladores de dosis medida, cremas, emulsiones, productos líquidos acuosos refrigerados.

1.22. Sistema de envase-cierre: Componentes del empaque que juntos contienen y protegen al PFT. Esto incluye el envase primario y los componentes de empaque secundario si es que estos





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 07 de diciembre de 2024.

últimos están destinados a proporcionar protección adicional al PFT. Un sistema de empaque es equivalente a un sistema de envase-cierre.

1.23. Zonas climáticas: Las zonas geográficas en las que se divide el planeta en función de la prevalencia anual de sus condiciones climáticas.

2. DISPOSICIONES.

2.1. Los estudios de estabilidad para los Medicamentos de Síntesis que se comercialicen en el territorio nacional deben mantener sus condiciones de Estabilidad a una temperatura de 30 ± 2 °C, y la humedad relativa de $65 \pm 5\%$ HR, de acuerdo con la Zona Climática IVa establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para Paraguay. Por lo tanto, se deja establecido que las condiciones de almacenamiento para Paraguay corresponden a la zona climática IVa, pudiendo aceptarse estudios de estabilidad realizados en las condiciones de almacenamiento para la zona climática IVb, de mayor severidad en temperatura y humedad, siempre y cuando den cumplimiento al resto de las exigencias de la presente guía.

Adicionalmente, se podrá admitir un Estudio de Estabilidad natural para la zona II, acompañado del estudio de estabilidad acelerada para la zona IVa, siempre y cuando se presente una justificación. Dicha justificación será solicitada para todos los casos en los que los estudios de estabilidad presentados no correspondan a la zona climática IVa.

2.2. A los efectos de registro sanitario de todo medicamento de síntesis que se distribuya en el territorio nacional, que sea de importación o de fabricación nacional, es requisito indispensable la presentación de un estudio de estabilidad que deberá cumplir en su totalidad con las instrucciones provistas en la presente guía.

2.3. Al momento de someter el producto al proceso de registro, el interesado debe presentar a la DINAUSA el protocolo del estudio de estabilidad.

2.4. Junto con el protocolo, se deben presentar los resultados obtenidos del estudio de estabilidad acelerado de seis (6) meses y a largo plazo. Además, los estudios a largo plazo deben cubrir un mínimo de seis meses para los PFT que contienen IFA existentes. Para los PFT que contienen IFA nuevos, los estudios a largo plazo deben cubrir un mínimo de 12 meses. Estas pruebas deben continuar durante un período de tiempo suficiente para cubrir el plazo de validez propuesto para el PFT.

2.5. El plazo de validez estimado basándose en un estudio de estabilidad, en condiciones aceleradas y a largo plazo parciales, tendrá el carácter de preliminar.

2.6. El titular del registro sanitario deberá confirmar el plazo de validez únicamente a través de un estudio de estabilidad de larga duración finalizado.

2.7. El periodo de validez preliminar del PFT debe ser confirmado, según indicación del apartado 2.6, en el proceso de renovación o por solicitud de una modificación del PFT que comprometa la





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 01 de diciembre de 2024.

estabilidad del mismo. Los resultados del estudio en progreso o finalizado, deben estar disponibles para la DINAUSA en los casos de inspecciones.

2.8. Para solicitar ampliación de Plazo de validez declarado en el registro sanitario se debe adjuntar resultados de estabilidad a largo plazo para el periodo solicitado.

2.9. El plazo de validez de un PFT no podrá ser superior a cinco (5) años, para cualquier forma farmacéutica.

2.10. Para los productos farmacéuticos que deban reconstituirse y/o diluirse al momento de su uso, se debe presentar, además, un estudio de estabilidad en uso (in use) de la forma reconstituida declarada en el prospecto.

2.11. Para tres o más productos farmacéuticos con la misma forma farmacéutica y diferentes dosificaciones y fórmulas cualitativas equivalentes, se aceptará la presentación de estudios de estabilidad de los extremos (bracketing), considerando la dosificación más alta y más baja, sin necesidad de presentar estudios de estabilidad para las dosificaciones intermedias.

2.12. En los estudios de estabilidad, las fórmulas cualitativas equivalentes se refieren a aquellas que:

2.12.1. Difieran en su composición solamente en el colorante y/o saborizante ya sea por su inclusión, eliminación o un cambio de ellos en la formulación, o por un aumento o disminución de sus cantidades, o

2.12.2. Mantengan su composición, pero difieran en la cantidad de principio activo, o

2.12.3. Tengan la misma composición cualitativa y sean cuantitativamente proporcionales en relación a todos los componentes de la formulación.

2.13. Cuando se realicen modificaciones a la fórmula cuali-cuantitativa previamente aprobada para la emisión del registro sanitario, si la normativa vigente de modificaciones post registro así lo dispone, será necesario presentar nuevos estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo. Estos estudios deben cumplir con todas las disposiciones de la presente guía para la asignación del plazo de validez de la nueva fórmula.

2.14. Cuando se solicite un nuevo tipo de envase primario, será indispensable presentar un estudio de estabilidad preliminar que avale que el producto mantiene sus propiedades físicas, químicas, biológicas y microbiológicas dentro de los límites especificados en el nuevo envase.

2.15. Toda la información generada en la ejecución de los estudios de estabilidad (cromatogramas, cálculos, etc.) debe encontrarse a disposición de la DINAUSA para su verificación cuando ésta lo requiera.

2.16. Las pruebas de fotoestabilidad deben realizarse en al menos un lote primario del PFT. Se debe evaluar la fotoestabilidad de productos nuevos para demostrar que la exposición a la luz no produce cambios inaceptables. Estos estudios deberán repetirse si se realizan determinados cambios en el producto (por ejemplo: formulación o empaque). La necesidad de repetición





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 01 de diciembre de 2024.

dependerá de la presentación inicial del producto y del tipo de cambio realizado. Para realizar estas pruebas, seguir las indicaciones de la guía Q1B provista por la ICH.

2.17. Los datos de los estudios de estabilidad deben realizarse en al menos tres lotes primarios del PFT. Los lotes primarios deben tener la misma formulación y envasarse en el mismo tipo de envase primario (incluyendo sistema de cierre) que se propone para la comercialización.

2.18. El proceso de fabricación utilizado para los lotes primarios debe simular el que se aplicará a los lotes de producción y debe proporcionar un producto de la misma calidad y con las mismas especificaciones que el destinado a la comercialización. Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes a escala piloto y el tercero puede ser más pequeño, si se justifica apropiadamente. Siempre que sea posible, los lotes del PFT deben fabricarse utilizando diferentes lotes del IFA.

3. DESARROLLO.

3.1. Envase.

Se deben realizar estudios de estabilidad para cada concentración individual y tamaño de envase del producto farmacéutico, a menos que apliquen estudios de estabilidad de los extremos.

Los estudios de estabilidad deben realizarse en la forma de dosificación acondicionada en el envase primario propuesto para la comercialización (incluidos, según corresponda, envase secundario y la etiqueta del envase primario).

Si el sistema de cierre del envase secundario ofrece protección adicional y la etiqueta indica explícitamente que el producto debe ser almacenado en su empaque primario y secundario (por ejemplo, se deben guardar las tabletas en blísteres dentro de las cajas), o si el producto está empacado en un contenedor semipermeable que permite la migración de los componentes del empaque primario al producto, entonces el empaque secundario también puede considerarse parte del sistema de empaque para las muestras de estabilidad.

3.2. Especificaciones.

Los estudios de estabilidad deben abordar aquellos aspectos del PFT que podrían cambiar durante el almacenamiento y que podrían afectar su calidad, seguridad y eficacia.

Las pruebas deben cubrir, según corresponda, los atributos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos, el contenido de conservantes (p. ej., antioxidantes, conservantes antimicrobianos) y las pruebas de funcionalidad (p. ej., para un sistema de administración de dosis).

Los métodos analíticos deben estar completamente validados o verificados (en caso de ser farmacopeicos).

3.3. Frecuencia de las pruebas.

En estudios de estabilidad a largo plazo, la frecuencia de las pruebas debe ser suficiente para establecer el perfil de estabilidad del PFT. Por lo tanto, para un PFT con un plazo de validez propuesto de al menos 12 meses, la frecuencia de las pruebas en condición de almacenamiento a largo plazo debería realizarse cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 02 de diciembre de 2024.

segundo año y en adelante de manera anual durante el periodo de validez propuesto. En la tabla N° 1 se ejemplifica la frecuencia de ensayos requerida para un estudio a largo plazo.

Tabla N° 1. Ejemplo de ensayos y frecuencia de ensayos (meses) para un estudio a largo plazo en el caso de comprimidos.

Ensayo	Lote	0	3	6	9	12	18	24	36	48
Aspecto	L001									
	L002									
	L003									
Identificación	L001									
	L002									
	L003									
Valoración	L001									
	L002									
	L003									
Humedad	L001									
	L002									
	L003									
Dureza/friabilidad	L001									
	L002									
	L003									
Desintegración	L001									
	L002									
	L003									
Disolución	L001									
	L002									
	L003									
Control higiénico	L001									
	L002									
	L003									

Para estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento aceleradas se recomienda un mínimo de tres puntos de tiempo, incluidos los puntos de tiempo inicial y final (p. ej., 0, 3 y 6 meses), de un estudio de 6 meses. Cuando existe una expectativa (basada en la experiencia de desarrollo) de que los resultados de los estudios acelerados probablemente se acerquen a los criterios de cambio significativo, se debe realizar un mayor número de pruebas, ya sea añadiendo muestras en el punto de tiempo final o incluyendo un cuarto punto de tiempo en el diseño del estudio.

3.4. Condiciones de almacenamiento.

En general, un medicamento de síntesis debe evaluarse en condiciones de almacenamiento que prueben su estabilidad térmica y, si corresponde, su sensibilidad a la humedad o la posibilidad de pérdida de solvente.

Es necesario incluir en el protocolo la orientación del producto (vertical versus invertida) durante el almacenamiento en aquellos casos donde se espera que el contacto del producto con el sistema de cierre pueda afectar la estabilidad del producto contenido (por ejemplo, líquidos o semisólidos) o donde se haya hecho un cambio en el sistema de empaque/cierre del producto.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 01 de diciembre de 2024.

Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios elegidos deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, el transporte y el uso posterior.

Tabla N° 2. Ejemplo condiciones de almacenamiento para un caso general.

Estudio de estabilidad	Condición de almacenamiento	Período de tiempo mínimo cubierto por los datos en el momento de la presentación
A largo plazo*	30 ± 2 °C/65 ± 5% HR	12 meses
Acelerado	40 ± 2 °C/75 ± 5% HR	6 meses

El estudio, considerando ambas condiciones de almacenamiento y duración, debe llevarse a cabo y evaluarse frente a criterios de cambio significativo.

En general, “cambio significativo” para un medicamento se define como:

1. Un cambio del contenido inicial del activo del 5% o más en el ensayo desde su valor inicial; o el incumplimiento de los criterios de aceptación para la potencia al usar procedimientos biológicos o inmunológicos;
2. Cualquier producto de degradación que exceda su criterio de aceptación;
3. Incumplimiento de los criterios de aceptación de prueba de apariencia, atributos físicos y funcionalidad (p. ej., color, separación de fases, resuspensión, apelmazamiento, dureza, administración de dosis por activación). Sin embargo, se pueden esperar algunos cambios en los atributos físicos (p. ej., ablandamiento de óvulos, licuación de cremas, pérdida de adherencia de productos transdérmicos) en condiciones aceleradas; y, según sea apropiado para la forma de dosificación:
4. Incumplimiento del criterio de aceptación de pH; o
5. Incumplimiento de los criterios de aceptación para la disolución de 12 unidades de dosificación.

En los casos excepcionales, expresamente justificados, en los que se realizan estudios a largo plazo a 25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR (Zona II) y se produce un “cambio significativo” en durante los estudios de 6 meses en condiciones aceleradas (Zona IV), se realizarán estudios adicionales en condiciones intermedias (30 °C ± 2 °C/65% RH ± 5% RH). Estos deben incluir un mínimo de datos de seis meses al momento de la presentación para el registro y deberán completar un monitoreo de estabilidad durante 12 meses. Además, deberán reportarse un mínimo de cuatro puntos de tiempo, incluidos los puntos de tiempo inicial y final (por ejemplo, 0, 6, 9 y 12 meses).

3.4.1. Medicamentos envasados en recipientes impermeables.

La sensibilidad a la humedad o la posibilidad de pérdida de solvente no es una preocupación para los productos farmacéuticos empacados en recipientes impermeables





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 07 de diciembre de 2024.

que brindan una barrera permanente al paso de la humedad o el solvente. Por lo tanto, los estudios de estabilidad para productos almacenados en contenedores impermeables se pueden realizar bajo cualquier condición de humedad ambiental o controlada.

3.4.2. Medicamentos envasados en recipientes semipermeables.

Los productos de base acuosa envasados en recipientes semipermeables deben evaluarse para determinar la posible pérdida de agua además de la estabilidad física, química, biológica y microbiológica. Esta evaluación puede llevarse a cabo en condiciones de baja humedad relativa, como se analiza a continuación (Tabla N° 3). En última instancia, debe demostrarse que los productos farmacéuticos de base acuosa almacenados en recipientes semipermeables pueden soportar entornos de baja humedad relativa.

Se pueden desarrollar e informar otros enfoques comparables para productos no acuosos a base de solventes.

Tabla N° 3. Estudios de estabilidad en condiciones de baja humedad relativa.

Estudio de estabilidad	Condición de almacenamiento	Tiempo mínimo cubierto por los datos al momento de la presentación
A largo plazo*	30 ± 2 °C/35 ± 5% HR	12 meses
Acelerado	40 ± 2 °C/no más de 25 % HR	6 meses

Como alternativa para determinar la pérdida de agua en condiciones de ensayo alternativas se podrá multiplicar la velocidad de pérdida de agua medida a una humedad relativa diferente a la misma temperatura, mediante la corrección con un coeficiente de pérdida de agua, como se indica en la tabla N° 4. Por ejemplo, a una temperatura dada, por ejemplo, 40 °C, la tasa calculada de pérdida de agua durante el almacenamiento a NMA 25% HR es la tasa de pérdida de agua medida al 75% HR multiplicada por 3.0, la correspondiente relación de tasa de pérdida de agua (Tabla N° 4).

Tabla N° 4. Equivalencia y factores de conversión para la determinación de pérdida de agua en condiciones alternativas a las de baja humedad, a la misma temperatura.

Condiciones de baja humedad	Condiciones de pruebas alternativas	Tasas de pérdida de agua	Cálculo para la obtención de la tasa
30 °C/35% HR	30 °C/65% HR	1.9	(100-35)/(100-65)
30 °C/35% HR	30 °C/75% HR	2.6	(100-35)/(100-75)
40 °C/NMA 25% HR*	40 °C/75% HR	3.0	(100-25)/(100-75)

*Abreviaciones: NMA: No mayor a





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 07 de diciembre de 2024.

Se deben proporcionar datos para demostrar que el medicamento no tendrá una pérdida significativa de agua a lo largo plazo de validez propuesto si se almacena a 30 °C y 65% HR. Una pérdida de agua del 5 % de su valor inicial se considera un cambio significativo para un PFT envasado en un recipiente semipermeable. Esto después de un almacenamiento equivalente a 3 meses a 40 °C y no más de 25 % de HR. Sin embargo, para envases pequeños (1 ml o menos) o productos de dosis unitaria, una pérdida de agua del 5 % o más después de un almacenamiento equivalente a 3 meses a 40 °C y no más de 25 % HR puede ser adecuada, si se justifica.

3.4.3. Medicamentos destinados a ser almacenados en un refrigerador.

Si el medicamento está envasado en un recipiente semipermeable, se debe proporcionar la información adecuada para evaluar la magnitud de la pérdida de agua.

Tabla N° 5. Condiciones de estabilidad para medicamentos destinados a ser almacenados en refrigerador:

Estudios de estabilidad	Condición de almacenamiento	Período de tiempo mínimo cubierto por los datos en el momento de la presentación
A largo plazo	5 ± 3°C	12 meses
Acelerado*	25 ± 2°C/65 ± 5% HR, o 30 ± 2°C/65 ± 5% HR, o 30 ± 2°C/75 ± 5% HR	6 meses

*Nota: La elección de la condición de almacenamiento para el estudio acelerado se debe realizar en base a un análisis de riesgo.

Los datos del almacenamiento refrigerado deben evaluarse de acuerdo con la sección de evaluación de esta guía (apartado 3.6), excepto cuando se indique explícitamente a continuación:

-Si ocurre un cambio significativo entre 3 y 6 meses de prueba en la condición de almacenamiento acelerado, el periodo de validez propuesto debe basarse en los datos disponibles a tiempo real bajo condición de almacenamiento a largo plazo (Tabla N° 5).

-En caso de que ocurra un cambio significativo dentro de los primeros 3 meses de prueba en la condición de almacenamiento acelerado, se debe proporcionar una discusión para abordar el efecto de las excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenamiento de la etiqueta; por ejemplo, durante el envío y la manipulación. Esta discusión puede respaldarse, si corresponde, con pruebas adicionales en un solo lote del producto farmacéutico por un período inferior a 3 meses, pero con pruebas más frecuentes de lo habitual.

Se considera innecesario continuar probando un producto durante 6 meses cuando ha ocurrido un cambio significativo dentro de los primeros 3 meses de estudio acelerado en la condición específica elegida de acuerdo con el análisis de riesgo (Tabla N° 5).

3.5. Compromiso de Estabilidad.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 02 de diciembre de 2024.

Cuando la presentación incluye datos de estabilidad a largo plazo de tres lotes de producción que cubren la vida útil propuesta, se considera innecesario un compromiso posterior a la aprobación.

Cuando los datos de estabilidad a largo plazo disponibles en los lotes primarios no cubran el plazo de validez propuesto y aceptado en el momento de la aprobación, se debe hacer un compromiso para continuar los estudios de estabilidad posteriores a la aprobación para establecer firmemente el plazo de validez.

Para cada producto, se requiere un programa de estabilidad continuo para monitorear el producto durante plazo de validez y para determinar que el producto permanece, y se puede esperar que permanezca, dentro de las especificaciones bajo las condiciones de almacenamiento especificadas en la etiqueta (compromiso de estabilidad permanente). De lo contrario, se debe hacer uno de los siguientes compromisos:

-Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad en al menos tres lotes de producción, se debe comprometer a continuar los estudios a largo plazo durante plazo de validez propuesto y los estudios acelerados durante 6 meses.

-Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad en menos de tres lotes de producción, se debe establecer un compromiso para evaluar la estabilidad en los siguientes lotes de producción, hasta un total de al menos tres en estudios a largo plazo por el plazo de validez propuesto y los estudios acelerados durante 6 meses.

-Si la presentación no incluye datos de estabilidad de los lotes de producción, se debe comprometer a colocar los primeros tres lotes de producción en estudios de estabilidad a largo plazo durante el plazo de validez propuesto y en estudios acelerados durante 6 meses.

El protocolo de estabilidad utilizado para los estudios de los lotes de compromiso debe ser el mismo que el empleado para lotes primarios, a menos que se justifique científicamente lo contrario.

3.6. Evaluación.

Debe adoptarse un enfoque sistemático en la presentación y evaluación de la información sobre la estabilidad, que debe incluir, según corresponda, los resultados de las pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, incluidos los atributos particulares de la forma de dosificación (por ejemplo, velocidad de disolución para formas sólidas de dosificación oral).

El propósito del estudio de estabilidad es establecer, con base en la prueba de un mínimo de tres lotes del producto farmacéutico, un plazo de validez y las instrucciones de almacenamiento de la etiqueta aplicables a todos los lotes futuros del producto farmacéutico fabricado y envasado en circunstancias similares.

El grado de variabilidad entre lotes individuales afecta la confianza de que un lote de producción futura se mantendrá dentro de las especificaciones a lo largo de su vida útil.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 02 de diciembre de 2024.

Los datos pueden mostrar baja degradación y baja variabilidad que al observarlos resulta evidente que se cumplirá con el plazo de validez solicitado. En estas circunstancias, normalmente no es necesario realizar un análisis estadístico.

Un enfoque para analizar los datos sobre un atributo cuantitativo, que se espera que cambie con el tiempo, es determinar el momento en el que el límite de confianza unilateral del 95% para la curva media cruza el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad entre lotes es pequeña, resulta ventajoso combinar los datos en una estimación general. Esto se puede hacer aplicando primero pruebas estadísticas apropiadas a las pendientes de las líneas de regresión y a las intersecciones de tiempo cero para los lotes individuales. Si no es apropiado combinar datos de varios lotes, el período general de repetición de pruebas o la vida útil debe basarse en el tiempo mínimo que se puede esperar que un lote permanezca dentro de los criterios de aceptación.

La naturaleza de cualquier relación de degradación determinará si los datos deberían transformarse para el análisis de regresión lineal. Por lo general, la relación puede representarse mediante una función lineal, cuadrática o cúbica en una escala aritmética o logarítmica. En la medida de lo posible, la elección del modelo debe justificarse mediante una lógica física y/o química y también debe tener en cuenta la cantidad de datos disponibles (principio de parsimonia para garantizar una predicción robusta). Se deben emplear métodos estadísticos para probar la bondad de ajuste de los datos en todos los lotes y lotes combinados (cuando corresponda) a la línea o curva de degradación asumida.

Cualquier evaluación debe cubrir no sólo los ensayos sino también los niveles de productos de degradación y otros atributos indicadores de estabilidad.

3.7. Etiquetado.

Cuando corresponda, se deben proporcionar instrucciones específicas, en particular para los productos farmacéuticos que no pueden tolerar la congelación. Deben evitarse términos como “Condiciones Ambientales” o “temperatura ambiente”.

Debe haber un vínculo directo entre la declaración de almacenamiento de la etiqueta y la estabilidad demostrada del medicamento. Las declaraciones del etiquetado recomendadas para su uso, si están respaldadas por los estudios de estabilidad, se muestran en la tabla N° 6.

Tabla N° 6. Etiquetado recomendado para PFT con base en los estudios de estabilidad presentados.

Condiciones bajo las cuales se demostró la estabilidad del PFT	Etiquetado
30 °C/65% RH (largo plazo) 40 °C/75% HR (acelerado)	Mantener/Conservar/Almacenar a temperatura inferior a 30 °C
30 °C/75% RH (largo plazo) 40 °C/75% HR (acelerado)	Mantener/Conservar/Almacenar a temperatura inferior a 30 °C





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 07 de diciembre de 2024.

25 °C/65% RH (largo plazo) 40 °C/75% HR (acelerado)	Mantener/Conservar/Almacenar a temperatura inferior a 25 °C
5 ± 3 °C	Mantener/Conservar/Almacenar bajo refrigeración, debajo de 8 °C

Se debe mostrar una fecha de caducidad en la etiqueta del envase.

No se debe utilizar una declaración de almacenamiento para compensar un embalaje inadecuado o inferior. Se podrían agregar declaraciones de etiquetado adicionales en los casos en que los resultados de las pruebas de estabilidad demuestren factores limitantes (Tabla N° 7).

Tabla N° 7. Etiquetado adicional en caso de demostración de factores limitantes:

Factores limitantes	Etiquetado adicional
PFT que no tolera refrigeración o congelamiento	No refrigerar o congelar
PFT que no toleran congelamiento	No congelar
PFT sensibles a la luz	Almacenar al abrigo de la luz

3.8. Variaciones.

Una vez registrado el PFT, serán requeridos estudios de estabilidad adicionales cuando se realicen variaciones que puedan afectar la estabilidad del PFT. El solicitante debe investigar si el cambio previsto tendrá o no un impacto en las características de calidad del PFT y, en consecuencia, en su estabilidad.

El alcance y diseño de los estudios de estabilidad para variaciones se basan en el conocimiento y la experiencia adquirida sobre IFA y PFT.

Se deben consultar las pautas de variación disponibles para obtener orientación sobre las expectativas con respecto a los requisitos de estabilidad para respaldar los cambios en IFA y PFT. Dependiendo de la variación, se requieren los resultados de un estudio de estabilidad o un compromiso para realizar dicho estudio.

Por lo general, los cambios que requieren datos de respaldo incluyen: las condiciones de almacenamiento, la formulación PFT, el proceso de fabricación, el sistema de cierre del contenedor, el plazo de validez y las condiciones de almacenamiento. Otros cambios, como ciertas variaciones en el certificado de idoneidad IFA, certificado de precalificación, fabricación sitio o proceso de fabricación, o ciertos cambios en el sitio de fabricación de PFT, el tamaño del lote o el sistema de cierre del contenedor, requieren un compromiso de estudios de estabilidad para respaldar las variaciones.

Los resultados de estos estudios de estabilidad deben comunicarse a la DINAUSA, siguiendo los requisitos aplicables estipulados en las pautas de variación para la región.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 02 de diciembre de 2024.

3.9. Estudios de estabilidad en curso.

Después de que se haya otorgado una autorización de comercialización, la estabilidad del PFT debe monitorearse adecuadamente de acuerdo con un programa continuo que permita la detección de cualquier problema de estabilidad (por ejemplo, cambios en los niveles de productos de degradación o perfil de disolución) asociado con la formulación en el cierre del contenedor/sistema en el que se comercializa.

El propósito del programa de estabilidad en curso es monitorear el producto durante su plazo de validez y determinar que el producto permanece, y se puede esperar que permanezca, dentro de las especificaciones bajo las condiciones de almacenamiento en la etiqueta. El programa de estabilidad en curso debe describirse en un protocolo escrito y los resultados deben formalizarse como un informe.

El protocolo para un programa de estabilidad continuo debe extenderse hasta el final del plazo de validez y debe incluir, entre otros, los siguientes parámetros:

- número de lote(s) por concentración y diferentes tamaños de lote, si corresponde. El tamaño del lote debe registrarse, si los tamaños de los lotes difieren;
- parámetros de prueba físicos, químicos, microbiológicos y biológicos relevantes con criterios de aceptación o referencia a las especificaciones adjuntas;
- referencia a los métodos de prueba;
- descripción del sistema o sistemas de cierre del contenedor;
- frecuencia de las pruebas (generalmente a los 6 meses y puntos de tiempo anuales es suficiente para los estudios en curso);
- descripción de las condiciones de almacenamiento (se deben usar condiciones estandarizadas para pruebas a largo plazo como se describe en estas pautas, y consistentes con el etiquetado del producto); y
- otros parámetros aplicables específicos del PFT.

El protocolo para estudios en curso puede ser diferente del estudio inicial de estabilidad a largo plazo, presentado en el expediente de autorización de comercialización, siempre que esté justificado y documentado en el protocolo (por ejemplo, la frecuencia de las pruebas, o cuando se actualice para cumplir con las recomendaciones revisadas).

El número de lotes y la frecuencia de las pruebas deben proporcionar datos suficientes para permitir el análisis de tendencias. A menos que se justifique lo contrario, debe incluirse en el programa de estabilidad al menos un lote por año del producto fabricado en cada concentración y cada tipo de empaque primario, si corresponde (a menos que no se produzca ninguno durante ese año). El principio de los diseños de los extremos y matriz puede aplicarse si está científicamente justificado en el protocolo (consulte ICH Q1D).

En determinadas situaciones, deben incluirse lotes adicionales en el programa de estabilidad en curso. Por ejemplo, se debe realizar un estudio de estabilidad en curso después de cualquier cambio significativo o desviación significativa en el proceso o en el sistema de cierre del





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 02 de diciembre de 2024.

contenedor. Cualquier operación de reelaboración, reprocesamiento o recuperación también debe considerarse para su inclusión. Consulte la sección de variaciones (apartado 3.8) para obtener más detalles.

Se deben investigar los resultados fuera de especificaciones (out of specification, OOS) o las tendencias atípicas significativas. Cualquier cambio significativo confirmado debe informarse de inmediato a la Dirección General de Control de Calidad de DINAUSA. El posible impacto sobre los lotes en el mercado debe considerarse en consulta con la DINAUSA.

Se debe escribir y mantener un resumen de todos los datos generados, incluidas las conclusiones provisionales sobre el programa. Este resumen debe ser objeto de revisión periódica.

3.10. Disponer que los ensayos a ser realizados por forma farmacéutica deben de estar alineados a las monografías establecidas en farmacopeas internacionalmente reconocidas, así como material de referencia oficial para el control de calidad de los PFT, establecidos en la normativa vigente.

La metodología analítica debe ser específica e indicadora de la estabilidad (identificación y cuantificación de activos para todas las formas farmacéuticas) y debe estar validada o verificada (en caso de ser farmacopeica) por el fabricante del PFT. Se debe establecer con claridad cada uno de los parámetros evaluados, por ejemplo, especificidad, selectividad, precisión y exactitud del método.

La siguiente lista de parámetros para cada forma farmacéutica se presenta como guía para los tipos de pruebas que deben incluirse en un estudio de estabilidad

3.10.1. Tabletas o comprimidos:

Disolución, desintegración, contenido de agua, dureza/friabilidad y control higiénico. Los comprimidos dispersables también deben someterse a pruebas de desintegración (con un límite de no más de 3 minutos) y finura de dispersión.

3.10.2. Cápsulas:

- Cápsulas de gelatina dura: fragilidad, disolución, desintegración, contenido de agua y nivel de contaminación microbiana;
- cápsulas de gelatina blanda: disolución, desintegración, nivel de contaminación microbiana y fugas.

3.10.3. Soluciones, suspensiones y emulsiones orales:

Formación de precipitado, claridad (para soluciones), pH, viscosidad, extraíbles, nivel de contaminación microbiana.

- Además, para las suspensiones, se deben considerar la dispersabilidad, las propiedades reológicas, el tamaño medio y la distribución de las partículas. También se puede examinar la conversión polimórfica, si corresponde.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 07 de diciembre de 2024.

- Además, para las emulsiones, se debe evaluar la separación de fases, el tamaño medio y la distribución de los glóbulos dispersos.

3.10.4. Polvos y gránulos para solución o suspensión oral:

Contenido de agua y tiempo de reconstitución. Los productos reconstituidos (soluciones y suspensiones) deben evaluarse como se describe anteriormente en "Soluciones orales, suspensiones y emulsiones" después de la preparación de acuerdo con la etiqueta recomendada, durante el período máximo de uso previsto.

3.10.5. Inhaladores de dosis medida:

Algunos parámetros enumerados pueden evaluarse durante el desarrollo y no ser necesarios posteriormente en los estudios de estabilidad. Uniformidad del contenido de la dosis, número etiquetado de actuaciones de medicamento por envase que cumple con la uniformidad del contenido de la dosis, distribución aerodinámica del tamaño de las partículas, evaluación microscópica, contenido de agua, tasa de fuga, nivel de contaminación microbiana, esterilidad (soluciones acuosas para inhalación bronquial y nasal o si el producto lo declara), administración de la válvula (peso de inyección), extraíbles/lixiviables de componentes plásticos y elastoméricos, pérdida de peso, entrega de la bomba, material particulado extraño y extraíbles/lixiviables de los componentes plásticos y elastoméricos del contenedor, el cierre y la bomba. Las muestras deben almacenarse en orientación vertical e invertida/lateral. Para aerosoles de tipo suspensión, examen microscópico de la apariencia de los componentes de la válvula y el contenido del contenedor en busca de partículas grandes, cambios en la morfología de las partículas API, extensión de aglomerados, crecimiento de cristales, partículas extrañas, corrosión del interior del contenedor o deterioro de las juntas.

3.10.6. Aerosoles nasales: soluciones y suspensiones:

Soluciones y suspensiones Claridad (para la solución), nivel de contaminación microbiana, esterilidad (soluciones acuosas para inhalación bronquial y nasal o si el producto lo declara), pH, material particulado, uniformidad del contenido de medicamento de la unidad de pulverización, número de activaciones que alcanzan la uniformidad del contenido de la unidad de pulverización por contenedor, distribución del tamaño de las gotas y/o partículas, pérdida de peso, administración de la bomba, evaluación microscópica (para suspensiones), partículas extrañas y extraíbles/lixiviables de los componentes plásticos y elastoméricos del recipiente, el cierre y la bomba.

3.10.7. Preparaciones tópicas, oftálmicas y óticas:

Se incluyen en esta amplia categoría los ungüentos, cremas, lociones, pastas, geles, soluciones, gotas para los ojos y aerosoles cutáneos.

- Las preparaciones tópicas deben evaluarse en cuanto a claridad, homogeneidad, pH, suspensión (para lociones), consistencia, viscosidad, distribución del tamaño de las partículas (para suspensiones, cuando sea factible), nivel de contaminación microbiana/esterilidad y pérdida de peso (cuando corresponda)





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 01 de diciembre de 2024.

- La evaluación de productos oftálmicos u óticos (por ejemplo, cremas, ungüentos, soluciones y suspensiones) debe incluir los siguientes atributos adicionales: esterilidad, material particulado y volumen extraíble.
- La evaluación de los aerosoles cutáneos debe incluir: presión, pérdida de peso, peso neto dispensado, tasa de administración, nivel de contaminación microbiana, patrón de rociado, contenido de agua y distribución del tamaño de las partículas (para suspensiones).

3.10.8. Supositorios:

Desintegración y disolución (a 37 °C) y según sea apropiado para el tipo, contenido neto de relleno, tiempo de ruptura, fusión y solidificación y tiempo de licuefacción/ablandamiento.

3.10.9. Parenterales de pequeño volumen (SVP):

Color, claridad (para soluciones), material particulado, pH, esterilidad, endotoxinas. Los estudios de estabilidad de los polvos para solución inyectable deben incluir el control del color, el tiempo de reconstitución y el contenido de agua. Los parámetros específicos que deben examinarse a intervalos apropiados durante el período máximo de uso previsto del medicamento reconstituido, almacenado en las condiciones recomendadas en la etiqueta, deben incluir claridad, color, pH, esterilidad, pirógenos/endotoxinas y partículas. Puede ser apropiado considerar el control de la esterilidad después de la reconstitución en un producto, por ejemplo, una jeringa de doble cámara, donde se afirma que la reconstitución se puede realizar sin comprometer la esterilidad.

■ Los estudios de estabilidad de la suspensión inyectable deben incluir, además, la distribución del tamaño de las partículas, la dispersabilidad, la gravedad específica, la capacidad de resuspensión, las propiedades reológicas y la disolución (cuando corresponda). La uniformidad del contenido se puede considerar un parámetro indicador de estabilidad para los estudios de estabilidad primarios de una inyección de depósito como el acetato de depomedroxiprogesterona (DMPA).

■ Los estudios de estabilidad de la emulsión inyectable deben incluir, además, la separación de fases, la viscosidad, el tamaño medio y la distribución de los glóbulos de la fase dispersa.

3.10.10. Parenterales de gran volumen (LVP):

Color, claridad, material particulado, pH, esterilidad, pirógeno/endotoxina y volumen.

3.10.11. Parches transdérmicos:

Tasas de liberación in vitro, fugas, nivel de contaminación/esterilidad microbiana, fuerzas de adherencia y pelado

3.11. Pruebas de estrés.



Página 21 de 22

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N.º 344 /2024.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.

Asunción, 02 de diciembre de 2024.

La naturaleza de la prueba de estrés dependerá de la naturaleza de la sustancia farmacológica individual y del tipo de producto farmacéutico involucrado.

Es probable que la prueba de estrés se lleve a cabo en un solo lote del principio activo. Debe incluir el efecto de la temperatura (incremento de 10 °C por encima de las pruebas aceleradas), la humedad (por ej: 75% de HR o más) cuando corresponda, la oxidación y fotólisis sobre la sustancia farmacológica. La prueba también debe evaluar la susceptibilidad, de la sustancia farmacológica, a la hidrólisis en un amplio rango de valores de pH cuando está en solución o suspensión. Las pruebas de fotoestabilidad deben ser una parte integral de las pruebas de estrés. Las condiciones estándar para pruebas de estabilidad se describen en ICH Q1B.

El examen de los productos de degradación en condiciones de estrés es útil para establecer vías de degradación y desarrollar y validar procedimientos analíticos adecuados. Sin embargo, puede que no sea necesario examinar específicamente determinados productos de degradación si se ha demostrado que no se forman en condiciones de almacenamiento aceleradas o a largo plazo.

Los resultados de estos estudios formarán parte integral de la información proporcionada a la DINAUSA.

3.12. Productos de descomposición o degradación.

Cuando en la literatura se reporten productos de descomposición potencialmente riesgosos provenientes del IFA, se debe entregar la siguiente información:

- Identidad y estructura química.
- Resumen donde se referencia la información disponible acerca del efecto fármaco/toxicológico de los productos de descomposición.
- Especificaciones e instrucciones del ensayo para detectar la presencia de los productos de descomposición al nivel o concentraciones esperadas.

3.13. Referencias.

3.13.1. ICH. Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and drug products. European Medicines Agency.

3.13.2. MERCOSUR. (1996). Resolución N° 53/996 MERCOSUR/GMC/RES N° 53/96. Estabilidad de Productos Farmacéuticos.

3.13.3. Organización Mundial de la Salud. (2018). Anexo 10: Pruebas de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y productos farmacéuticos terminados.

Sc. C. J. Jorge M. II
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria