



Resolución Ministerial

Lima, 12 de ABRIL del 2017.

Visto, los Expedientes N°s 16-065060-001 y 16-065060-002, que contienen la Nota Informativa N° 366-2016-DIGEMID-DG-EA/MINSA, así como los Memorándums N°s 1690-2016-DG-DIGEMID-EA/MINSA y 1906-2016-DG-DIGEMID-EA/MINSA, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; y,

CONSIDERANDO:

Que, mediante Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, se han definido y establecido los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios de uso en seres humanos, en concordancia con la Política Nacional de Salud y la Política Nacional de Medicamentos;

Que, el artículo 5 de la precitada Ley dispone que la Autoridad Nacional de Salud (ANS) es la entidad responsable de definir las políticas y normas referentes a productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios;

Que, el numeral 3 del artículo 11 de la Ley N° 29459 establece que, sin perjuicio de lo establecido en el artículo 10 de la Ley antes acotada y de los requisitos que establece el Reglamento para la inscripción y reinscripción de medicamentos en el Registro Sanitario, se debe presentar estudios de estabilidad en las condiciones que establece el Reglamento respectivo;

Que, el numeral 6) del artículo 3 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud contempla que el Ministerio de Salud es competente en productos farmacéuticos y sanitarios, dispositivos médicos y establecimientos farmacéuticos;

Que, el artículo 4 de la precitada Ley, ha previsto que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias



R. VILLARÁN C.



V. FLORES V.



J. MORALES C.



S. PESSAH

establecidas en dicha Ley, y que tienen impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva;

Que, asimismo, los literales a) y b) del artículo 5 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud señalan que son funciones rectoras del Ministerio de Salud, el formular, planear, dirigir, coordinar, ejecutar, supervisar y evaluar la política nacional y sectorial de Promoción de la Salud, Prevención de Enfermedades, Recuperación y Rehabilitación en Salud, bajo su competencia, aplicable a todos los niveles de gobierno; así como dictar normas y lineamientos técnicos para la adecuada ejecución y supervisión de las políticas nacionales y sectoriales, entre otros;

Que, el numeral 6 de los literales A, B y C del artículo 40 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA y sus modificatorias, contempla que para la inscripción y reinscripción de especialidades farmacéuticas cuyos Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) - IFA(s) o asociaciones se encuentran en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (Categoría 1); de especialidades farmacéuticas cuyos Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) - IFA(s) o asociaciones no se encuentren en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales y se encuentran registrados en países de alta vigilancia sanitaria (Categoría 2) y de especialidades farmacéuticas cuyos Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) - IFA(s) no se encuentran considerados en las categorías 1 ó 2 (Categoría 3), el interesado debe presentar estudios de estabilidad, según lo establecido en la directiva sanitaria correspondiente;

Que, el artículo 7 del Decreto Supremo N° 149-2005-EF, Disposiciones reglamentarias al Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio en el ámbito de bienes y al Acuerdo General sobre el Comercio de Servicios, en el ámbito de servicios, de la OMC, dispone que los proyectos de Reglamentos Técnicos y las medidas adoptadas que afecten el comercio de bienes y servicios deberán publicarse en el Diario Oficial "El Peruano" o en la página web del sector que los elabore, y que el proyecto de Reglamento Técnico deberá permanecer en el vínculo electrónico por lo menos noventa (90) días calendario, contados desde la publicación de la Resolución Ministerial del sector correspondiente en el Diario Oficial "El Peruano";



R. VILLARÁN C.

Que, mediante el documento del visto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, ha elaborado el proyecto de Reglamento que regula los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas, con el objeto de establecer las normas que regulen el desarrollo de los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas, así como la información que debe contener el documento requerido para la evaluación de los estudios de estabilidad en la inscripción, reinscripción o cambios en el registro sanitario de las especialidades farmacéuticas;



V. FLORES V.

Que, en ese sentido, resulta conveniente publicar el proyecto de Reglamento que regula los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas y su Decreto Supremo aprobatorio, a efecto de recibir las sugerencias y comentarios de las entidades públicas o privadas y de la ciudadanía en general;



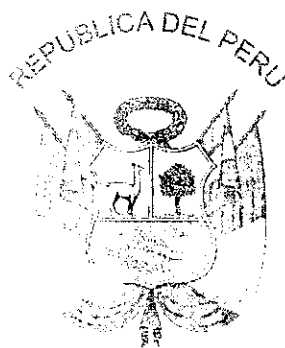
J. MORALES C.

Estando a lo propuesto por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas;



S. PESSAH

Que, mediante el Informe N° 899-2016-OGAJ/MINSA, la Oficina General de Asesoría Jurídica del Ministerio de Salud ha emitido la opinión legal correspondiente;



Resolución Ministerial

Lima, 12 de ABRIL del 2017

Con el visado de la Directora General de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, del Director General de la Oficina General de Asesoría Jurídica y de la Viceministra de Salud Pública; y,

De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud y en el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 008-2017-SA;

SE RESUELVE:

Artículo 1.- Disponer que la Oficina General de Comunicaciones efectúe la publicación del proyecto de Reglamento que regula los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas y su Decreto Supremo aprobatorio, en el Portal Institucional del Ministerio de Salud, en el enlace de documentos en consulta: <http://www.minsa.gob.pe/index.asp?op=10>, a efecto de recibir las sugerencias y comentarios de las entidades públicas o privadas, y de la ciudadanía en general, durante el plazo de noventa (90) días calendario, a través del correo webmaster@minsa.gob.pe.

Artículo 2.- Encargar a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, la recepción, procesamiento y sistematización de las sugerencias y comentarios que se presenten, así como la elaboración de la propuesta final.

Regístrese, comuníquese y publíquese.

PATRICIA J. GARCÍA FUNEGRA
Ministra de Salud



R. VILLARÁN C.



V. FLORES V.



J. MORALES C.



S. PESSAH



Decreto Supremo

PROYECTO

APRUEBAN REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA

CONSIDERANDO:

Que, mediante Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, se han definido y establecido los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios de uso en seres humanos, en concordancia con la Política Nacional de Salud y la Política Nacional de Medicamentos;

Que, el numeral 3 del artículo 11 de la Ley N° 29459 dispone que sin perjuicio de lo establecido en el artículo 10 de la Ley antes acotada y de los requisitos que establece el Reglamento para la inscripción y reinscripción de medicamentos en el Registro Sanitario, se debe presentar estudios de estabilidad en las condiciones que establece el Reglamento respectivo;

Que, el numeral 6) del artículo 3 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud establece que el Ministerio de Salud es competente en productos farmacéuticos y sanitarios, dispositivos médicos y establecimientos farmacéuticos;

Que, el artículo 4 de la precitada Ley, dispone que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias establecidas en dicha Ley, y que tienen impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva;

Que, asimismo, los literales a) y b) del artículo 5 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud señalan que son funciones rectoras del Ministerio de Salud, el formular, planear, dirigir, coordinar, ejecutar,



V. FLORES V.



S. PESSAH

supervisar y evaluar la política nacional y sectorial de Promoción de la Salud, Prevención de Enfermedades, Recuperación y Rehabilitación en Salud, bajo su competencia, aplicable a todos los niveles de gobierno, así como dictar normas y lineamientos técnicos para la adecuada ejecución y supervisión de las políticas nacionales y sectoriales, entre otros;

Que, el numeral 6 de los literales A, B y C del artículo 40 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA y sus modificatorias, contempla que para la inscripción y reinscripción de especialidades farmacéuticas cuyos Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) - IFA(s) o asociaciones se encuentran en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (Categoría 1); de especialidades farmacéuticas cuyos Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) - IFA(s) o asociaciones no se encuentren en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales y se encuentran registrados en países de alta vigilancia sanitaria (Categoría 2) y de especialidades farmacéuticas cuyos Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) - IFA(s) no se encuentran considerados en las categorías 1 ó 2 (Categoría 3), el interesado debe presentar estudios de estabilidad, según lo establecido en la directiva sanitaria correspondiente;

Que, por Resolución Ministerial N° 805-2009/MINSA se aprobó la Directiva Sanitaria N° 031-MINSA/DIGEMID-V.01 "Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de estabilidad de medicamentos";

Que, el artículo 1 del Decreto Supremo N° 149-2005-EF por el cual se dictan disposiciones reglamentarias al Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio en el ámbito de bienes y al Acuerdo General sobre el Comercio de Servicios, en el ámbito de servicios, de la Organización Mundial del Comercio, en concordancia con los Decretos Leyes N°s 25629 y 25909, estipula que los trámites o requisitos que afecten de alguna manera la libre comercialización interna o la exportación o importación de bienes o servicios podrán aprobarse únicamente mediante Decreto Supremo refrendado por el Ministro de Economía y Finanzas y por el del Sector involucrado;

De conformidad con lo establecido en el inciso 8 del artículo 118 de la Constitución Política del Perú, el Decreto Ley N° 25629, el Decreto Ley N° 25909 y la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo;

DECRETA:

Artículo 1.- Aprobación

Apruébese el Reglamento que regula los estudios de estabilidad de especialidades farmacéuticas, que consta de dos (2) títulos, veinticuatro (24) artículos, dos (2) disposiciones complementarias transitorias y cinco (5) anexos, que forman parte del presente Decreto Supremo.

Artículo 2.- Vigencia

El presente Decreto Supremo entra en vigencia en un plazo de dieciocho (18) meses, contados a partir del día siguiente su publicación en el Diario Oficial "El Peruano".



V. FLORES V.



S. PESSAH



Decreto Supremo

Artículo 3.- Derogación

Dispóngase que una vez vencido el plazo señalado en el artículo 2 del presente Decreto Supremo, queda derogada la Resolución Ministerial N° 805-2009/MINSA que aprobó la Directiva Sanitaria N° 031-MINSA/DIGEMID-V.01 "Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de estabilidad de medicamentos".

Artículo 4.- Publicación

Publíquese el Reglamento que regula los estudios de estabilidad de especialidades farmacéuticas y su Decreto Supremo aprobatorio, en el Portal del Estado Peruano (www.peru.gob.pe), así como en los portales institucionales del Ministerio de Economía y Finanzas (www.mef.gob.pe) y del Ministerio de Salud (www.minsa.gob.pe), el mismo día de su publicación en el Diario Oficial "El Peruano".

Artículo 5.- Refrendo

El presente Decreto Supremo es refrendado por el Ministro de Economía y Finanzas y la Ministra de Salud.

Dado en la Casa de Gobierno, en Lima a los



V. FLORES V.



S. PESSAH

PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

TÍTULO I DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 1.- Objeto

El presente Reglamento tiene por objeto:

- 1.1 Establecer las normas que regulen el desarrollo de los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas.
- 1.2 Establecer la información que debe contener el documento requerido para la evaluación de los estudios de estabilidad en la inscripción, reinscripción o cambios en el registro sanitario de las especialidades farmacéuticas.

Artículo 2.- Definiciones

Para efectos de la aplicación del presente Reglamento se adoptan las siguientes definiciones:

1. **Envase inmediato o primario:** Envase dentro del cual se coloca directamente el producto en la forma farmacéutica terminada.
2. **Envase mediato o secundario:** Envase o empaque definitivo dentro del cual se coloca el envase primario.
3. **Envase impermeable:** Envase que provee una permanente barrera al paso de gases o solventes (Ejemplo: Tubos sellados de aluminio para semisólidos, ampollas de vidrio para soluciones).
4. **Envase semipermeable:** Envase que permite el paso de solvente, generalmente agua, previniendo la pérdida de soluto.
5. **Especificaciones de estabilidad:** Lista de ensayos y criterios de aceptación físicos, químicos, microbiológicos y biológicos cuando corresponda, que un producto debe cumplir a lo largo de su vida útil, que garanticen su seguridad, calidad y eficacia.
6. **Estudios de estabilidad:** Conjunto de pruebas y ensayos a que se somete un producto en condiciones pre establecidas y que permite establecer su periodo de eficacia.
7. **Estudio de estabilidad de extremos o de corchetes:** Diseño estadístico reducido de un programa de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (Ejemplo: Concentración y tamaño de envase) son analizadas 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. Es decir, cuando un producto tiene la misma fórmula cualitativa, en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones de fármaco, pueden presentarse los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración del fármaco. Este estudio se aplica solamente bajo determinadas condiciones.
8. **Estudio de estabilidad por matrices:** Técnica estadística reducida 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. El diseño asume que la estabilidad de las muestras ensayadas es representativa de la estabilidad de todas las muestras.



V. FLORES V.

PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

9. **Estudios de estabilidad acelerados:** Estudios diseñados para lograr el incremento de la velocidad de degradación química o física de un producto, mediante condiciones de almacenamiento extremas o exageradas en su envase original, con el propósito de monitorear las reacciones de degradación y predecir el período de vida bajo condiciones normales de almacenamiento.
10. **Estudios de estabilidad a largo plazo:** Estudios diseñados de las características físicas, químicas y microbiológicas, bajo condiciones de almacenamiento controladas, durante el periodo de vida útil propuesto del producto en el envase que se propone circular o circula en el mercado. Los resultados son usados para establecer, confirmar la vida útil y las condiciones recomendadas de almacenamiento.
11. **Fecha de expiración o vencimiento:** Es el dato señalado en el rotulado de los envases mediano e inmediato del producto que indica el mes y el año calendario más allá del cual no puede esperarse que el producto conserve su estabilidad y eficacia. Este dato se expresa con números cardinales anteponiendo el término "EXPIRA" O "VENCE".
12. **Forma farmacéutica de liberación inmediata:** Preparaciones cuya liberación del ingrediente farmacéutico activo (IFA) no es deliberadamente modificada por una formulación especial y/o método de fabricación.
13. **Lote industrial:** Lote de un producto farmacéutico fabricado a escala de producción mediante el uso de equipos e infraestructura de la planta de producción.
14. **Lote a escala piloto:** Lote de un producto fabricado por un procedimiento totalmente representativo y que simula el proceso que será aplicado a un lote industrial.
15. **Material de envase o empaque:** Cualquier material incluyendo material impreso empleado en el envase y/o empaque de un producto farmacéutico, excluyendo todo empaque exterior utilizado para la distribución.
16. **Número de lote:** Combinación definida de números y/o letras que responde a una codificación que permite identificar el lote, mes y año de fabricación y número de serie.
17. **Período de validez comprobado:** Periodo de vida útil establecido para un producto mediante estudios de estabilidad a largo plazo realizado en lotes industriales.
18. **Periodo de validez tentativo:** Periodo de vida útil establecido provisionalmente por un tiempo no mayor a dos años.
19. **Programa de seguimiento de estudio de estabilidad:** Plan de estudios diseñados para verificar la estabilidad del producto a partir de lotes industriales a las condiciones de estabilidad a largo plazo establecidas.
20. **Protocolo de estudios de estabilidad:** Documento que describe la forma cómo se generan y analizan los datos de estabilidad.
21. **Recomendación de almacenamiento:** Instrucción que debe figurar en los textos de los rotulados mediatos y cuando corresponda en el rotulado inmediato.
22. **Reporte del estudio de estabilidad:** Documento que contiene los resultados de los ensayos exigidos para sustentar el período de vida útil solicitado con base en la información contenida en el registro del estudio de estabilidad correspondiente.
23. **Sistema envase cierre:** Es la suma de los componentes de envasado que contienen y protegen la forma farmacéutica. Esto incluye al envase inmediato y su tapa o sistema de cierre; puede incluir al envase mediano cuando este ejerce una protección adicional al producto.
24. **Vida útil/Período de validez:** Periodo de tiempo durante el cual se espera que un producto, almacenado correctamente, cumpla con las especificaciones establecidas y que se determina mediante los estudios de estabilidad.
25. **Técnica analítica indicadora de estabilidad:** Procedimiento analítico validado, que puede detectar cambios con el tiempo en las propiedades químicas, físicas o microbiológicas del IFA (Ingrediente Farmacéutico Activo) o el producto terminado y que



V. FLORES V.

**PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS**

son específicas de manera que el contenido del IFA, productos de degradación y otros componentes de interés se pueden medir con precisión y sin interferencias.

- 26. Técnica analítica/Procedimiento analítico/Método analítico:** Descripción de una o más técnicas analíticas, en la cual se identifican los recursos materiales y la secuencia de actividades para verificar la calidad de una muestra.

Artículo 3.- Ámbito de aplicación

Las disposiciones contenidas en el presente Reglamento son de cumplimiento obligatorio por los administrados y titulares de registro sanitario que en los procesos administrativos seguidos ante la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) al solicitar la inscripción, reinscripción o cambios en el Registro Sanitario de especialidades farmacéuticas.

**TÍTULO II
DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS**

**CAPÍTULO I
DEL DESARROLLO DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**

Artículo 4.- Selección de lotes a efectos de realizar el estudio de estabilidad

Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en no menos de tres (3) lotes del producto, los cuales deben ser fabricados con la misma fórmula cualicuantitativa, método de fabricación, sitio de fabricación y envasado con el mismo sistema envase cierre propuesto para circular en el mercado, además de representar el proceso que será usado en la fabricación de los lotes industriales. Cuando sea posible los lotes del producto deben ser fabricados utilizando diferentes lotes de IFAs de un mismo fabricante.

En la selección de lotes, además, debe tenerse en cuenta:

- 4.1 Los estudios de estabilidad pueden llevarse a cabo en los siguientes tipos de lote:
- a) Tres (3) lotes industriales; o
 - b) Tres (3) lotes a escala piloto: Como mínimo, dos (2) de los tres (3) lotes pueden ser a escala piloto y el tercer lote puede tener un tamaño más pequeño, si se justifica; o
 - c) Una combinación de lo consignado en los literales a) y b) precedentes
- 4.2 En el caso de ser productos con formas farmacéuticas de liberación inmediata e IFAs estables pueden aceptarse estudios de estabilidad realizados con dos (2) lotes.
- 4.3 Los lotes a escala piloto deben cumplir con las siguientes características:
- a) Deben ser producidos por el mismo fabricante de los lotes industriales y en el mismo sitio de fabricación, siguiendo las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM);
 - b) Corresponder a no menos del 10% del tamaño de los lotes industriales o una cantidad equivalente a la capacidad mínima del o los equipos industriales a ser utilizados. De darse el último caso, éste debe ser sustentado técnicamente;



V. FLORES V.

**PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS**

- c) En el caso de formas farmacéuticas sólidas, el tamaño de lote debe ser como mínimo 100 000 unidades o 10% del lote industrial el que sea mayor. Si los lotes industriales de las formas farmacéuticas sólidas son menores de 100 000 unidades, los estudios deben realizarse en lotes industriales.

Se aceptan estudios de estabilidad realizados con lotes a escala piloto menores al tamaño indicado en los literales a) y b) cuando:

- i) Corresponda a un medicamento huérfano;
- ii) La especialidad farmacéutica tiene en su composición un IFA controlado;
- iii) El tamaño de lote a escala piloto es el mismo que el tamaño de lote industrial.

Artículo 5.- Sistema envase cierre

Los estudios de estabilidad deben realizarse en el producto envasado en el sistema envase cierre propuesto para su circulación en el mercado (incluyendo, si corresponde, el envase secundario).

Si un producto es envasado en dos (2) o más sistemas envase cierre, debe realizarse los estudios de estabilidad para cada uno de ellos, los cuales deben ser presentados cuando se solicita la inscripción, reinscripción o cambios en el registro sanitario.

Artículo 6.- Especificaciones del estudio de estabilidad

Las especificaciones del estudio de estabilidad deben ser las mismas que las de liberación del producto, considerando los ensayos que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que pueden afectar la calidad y, como consecuencia, la eficacia y seguridad. El producto podrá ser liberado con criterios de aceptación más estrictos.

Artículo 7.- Ensayos

El estudio de estabilidad debe incluir los ensayos mínimos generales para cada una de las formas farmacéuticas señalados en los Anexos 1, 2, 3 y 4 del presente Reglamento, debiendo considerarse lo siguiente:

- a) Cuando el estudio de estabilidad no incluya alguno de los ensayos indicados en los anexos 1,2,3 y 4 del presente Reglamento, debe sustentarse su exclusión con argumentos científicos y técnicos basados en lo establecido en las recomendaciones del Concejo Internacional de Armonización (ICH), de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y/o de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o las guías de calidad de las autoridades reguladoras de los países de alta vigilancia sanitaria, así como, la evidencia del cumplimiento. También son aceptadas justificaciones técnicas del fabricante provenientes del desarrollo del producto;
- b) Si existen otros ensayos físicos, fisicoquímicos, químicos, microbiológicos y biológicos del producto no señalados en los Anexos del presente Reglamento que sean susceptibles de cambiar en el tiempo, la determinación de las pruebas se basará en las farmacopeas de referencia o en la técnica analítica propia validada;
- c) Deben realizarse pruebas de valoración de preservantes y antioxidantes de estar presentes, además de las pruebas de efectividad de preservantes;
- d) Para las formas farmacéuticas no incluidas en los Anexos del presente Reglamento, los ensayos físicos, fisicoquímicos, químicos, microbiológicos y biológicos deben ser indicadores de estabilidad y sustentadas en las farmacopeas de referencia o en la técnica analítica propia validada cuando aplique.



V. FLORES V.

**PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS**

Artículo 8.- Técnicas analíticas

En el desarrollo del estudio de estabilidad debe considerarse lo siguiente:

- a) Deben aplicarse técnicas analíticas validadas e indicadoras de estabilidad;
- b) Si durante la realización de un estudio de estabilidad para un producto con técnica analítica propia, apareciese publicada una nueva monografía de dicho producto en farmacopeas oficiales, el fabricante puede incluir las pruebas de la nueva monografía a partir de la entrada en vigencia de dicha monografía, considerándose dicho estudio válido de acuerdo a la norma de farmacopea;
- c) Los estudios de estabilidad cuyos análisis se realizan con farmacopeas de referencia, pueden incluir los cambios que se producen con las actualizaciones de las nuevas versiones en las monografías;
- d) Los cambios en las técnicas analíticas y/o especificaciones de ensayo deben ser evaluados en los estudios de estabilidad;
- e) En los casos que posterior al otorgamiento del registro sanitario haya un cambio en la monografía de la farmacopea o apareciese publicada una monografía de dicho producto en farmacopeas oficiales ya sea que se diferencien en el procedimiento analítico y/o en los criterios de aceptación donde los resultados de los análisis no cumplen los requerimientos, los estudios de estabilidad deben ser evaluados caso a caso.

Artículo 9.- Frecuencia de estudio

En los estudios de estabilidad deben considerarse las siguientes frecuencias:

a) Estudios de estabilidad acelerada

La frecuencia de la condición de estabilidad acelerada debe incluir como mínimo tres (3) puntos, incluyendo el inicio y el final (Ejemplo: 0, 3, 6 meses).

b) Estudios de estabilidad a largo plazo

La frecuencia de estudio en la condición de largo plazo es cada tres (3) meses en el primer año (0, 3, 6, 9, 12 meses); cada seis (6) meses el segundo año; y, después una (1) vez al año hasta cubrir la vida útil o período de validez propuesto.

Para productos que contienen IFAs estables en formas farmacéuticas de liberación inmediata es cada seis (6) meses en el primer año (0, 6 y 12 meses) y después, una (1) vez al año hasta cubrir la vida útil propuesta.

Artículo 10.- Condiciones de almacenamiento

Para efectos del desarrollo de los estudios de estabilidad, para solicitar la inscripción de especialidades farmacéuticas o cambios en el registro sanitario, debe aplicarse lo que corresponde a la zona climática IVa como mínimo $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 65% humedad relativa (HR) \pm 5% HR, conforme a la clasificación de la OMS; debiendo para ello, tenerse en cuenta las siguientes condiciones de almacenamiento:

10.1 Condiciones generales

Los estudios de estabilidad, de acuerdo al tipo de estudio, deben realizarse en las siguientes condiciones:



V. FLORES V.

**PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS**

Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto para presentar la documentación
Estabilidad acelerada	40 °C ± 2 °C / 75% HR ± 5% HR	Seis (6) meses
Estabilidad a largo plazo	30 °C ± 2 °C / 65% HR ± 5% HR	Seis (6) o doce (12) meses (*)

(*) Para productos que contienen IFAs estables o cambios en el registro sanitario se acepta estudios cubriendo data de al menos seis (6) meses, siempre y cuando no ocurra ningún cambio significativo en los estudios de estabilidad acelerados y no exista variabilidad en el estudio de largo plazo. En los demás casos que no tengan IFAs estables, el periodo mínimo de presentación del estudio de largo plazo debe ser de doce (12) meses.

10.2 Productos contenidos en envases impermeables

Los estudios de estabilidad de formulaciones en envases impermeables (frascos de vidrio, viales, ampollas de vidrio selladas) pueden ser realizados bajo cualquier condición de humedad relativa ambiente o controlada.

Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto para presentar la documentación
Estabilidad acelerada	40 °C ± 2 °C	Seis (6) meses
Estabilidad a largo plazo	30 °C ± 2 °C	Seis (6) y Doce (12) meses(*)

(*) Para productos que contienen IFAs estables o cambios en el registro sanitario se acepta estudios cubriendo data de al menos seis (6) meses, siempre y cuando no ocurra ningún cambio significativo en los estudios de estabilidad acelerados y no exista variabilidad en el estudio de largo plazo. En los demás casos que no tengan IFAs estables el periodo mínimo de presentación del estudio de largo plazo debe ser de doce (12) meses.

10.3 Productos contenidos en envases semipermeables

a) En las preparaciones en base acuosa contenidos en envases semipermeables, el ensayo de pérdida de agua, además de los ensayos propios de estabilidad deben realizarse tanto en estabilidad acelerada como a largo plazo, para demostrar que el producto soporta ambientes de baja humedad relativa, en las siguientes condiciones:

Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto para presentar la documentación
Estabilidad acelerada	40 °C ± 2 °C / No más de 25% HR	Seis (6) meses
Estabilidad a largo plazo	30 °C ± 2 °C / 35% HR ± 5% HR	Seis (6) y Doce (12) meses(*)

(*) Para productos que contienen IFAs estables o cambios en el registro sanitario se acepta estudios cubriendo data de al menos seis (6) meses, siempre y cuando no ocurra ningún cambio significativo en los estudios de estabilidad acelerada y no exista variabilidad en el estudio de largo plazo. En los demás



V. FLORES V.

**PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS**

casos que no tengan IFAs estables el período mínimo de presentación del estudio de largo plazo debe ser de doce (12) meses.

- b) En estabilidad acelerada a 40°C y no más de 25 % HR, se considera un cambio significativo si en referencia a su valor inicial, hay una pérdida de 5% de agua en los análisis a partir del tercer mes de almacenamiento.
- c) Para los envases menores a 1 mL o envases unidos, el valor para identificar el cambio significativo a los tres (3) meses de almacenamiento a 40°C y no más de 25 % HR puede ser mayor si se justifica.
- d) Se aceptan estudios de estabilidad acelerados y a largo plazo de productos envasados en envases semipermeables que se hayan realizado bajo el enfoque alternativo realizado bajo condiciones de humedad relativas altas, derivando la pérdida de agua a la humedad relativa baja a través del cálculo, contemplado en las recomendaciones de la ICH, de la OMS, de la EMA y/o las guías de calidad de las autoridades reguladoras de los países de alta vigilancia sanitaria.
- e) Otros enfoques comparables pueden ser desarrollados y reportados para productos formulados en solventes no acuosos.

10.4 Productos que se almacenan refrigerados

- a) Los estudios de estabilidad para productos que se almacenan refrigerados deben realizarse en las siguientes condiciones:

Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto para presentar la documentación
Estabilidad acelerada	30 °C ± 2 °C / 65% HR ± 5% HR (**)	Seis (6) meses
Estabilidad a largo plazo	5 °C ± 3 °C	Doce (12) meses

(**) Se aceptarán estudios de estabilidad acelerados con condiciones más severas.

- b) Si el producto está contenido en un envase semipermeable debe presentar información sobre la evaluación de la cantidad de pérdida de agua.

10.5 Productos que se almacenan en congelación

- a) Los estudios de estabilidad para productos que se almacenan en congelación deben realizarse en las siguientes condiciones:

Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto para presentar la documentación
Estabilidad a largo plazo	-20 °C ± 5 °C	Doce (12) meses

- b) Para los productos que se almacenan en condiciones de congelación, la vida útil debe estar basada en los estudios de estabilidad a largo plazo.
- c) Para evaluar el efecto que pequeñas excursiones puedan ocurrir al producto, se debe realizar estudios en un solo lote (lote a escala piloto o lote industrial) a temperatura elevada como 5 °C ± 3 °C ó 25 °C ± 2 °C ó 30 °C ± 2 °C. Esta información debe estar consignada en el rotulado del producto.



V. FLORES V.

**PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS**

10.6 Productos que se almacenan por debajo de -20°C

Los productos que pretenden almacenarse por debajo de -20°C deben ser tratados en cada caso. La vida útil debe estar basada en los estudios de estabilidad a largo plazo.

Artículo 11.- Cambios significativos que invalidan el estudio de estabilidad acelerado

Los cambios significativos que invalidan los estudios de estabilidad acelerados son los siguientes:

- 11.1 Pérdida de más de 5% de concentración del IFA en referencia al resultado inicial. Otros valores pueden aplicarse a ciertos productos si se justifica por la naturaleza de los IFAs, tales como multivitamínicos o algún otro producto sensible a un envejecimiento acelerado, así como sobrepasar los límites establecidos cuando se usan técnicas analíticas microbiológicas o biológicas cuando corresponda;
- 11.2 Alteraciones del pH fuera del rango especificado;
- 11.3 Incumplimiento de los criterios de aceptación especificaciones de disolución para doce (12) unidades;
- 11.4 Aumento de concentración de los productos de degradación o sustancias relacionadas más allá de los límites establecidos;
- 11.5 Alteraciones importantes en la apariencia y pruebas de funcionalidad del producto como cambio de color, dureza, precipitaciones, separación de fases, pérdida de la capacidad de redispersión.

Artículo 12.- Estudios de estabilidad en uso

El objetivo de realizar los estudios de estabilidad en uso es brindar información en el rotulado sobre la preparación, condiciones de almacenamiento y período de uso de los productos multidosis después de abiertos y/o reconstituídos, además de brindar información sobre soluciones con los cuales el producto puede ser mezclado y/o diluido para su administración. El estudio de estabilidad en uso no aplica cuando el producto reconstituído será inmediatamente usado en su totalidad.

Para la realización de los estudios de estabilidad en uso debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- 12.1 El estudio de estabilidad en uso debe realizarse en los siguientes casos:
 - a) Productos multidosis y que en el tratamiento terapéutico estos deban cerrarse y abrirse continuamente;
 - b) Polvos para reconstituir de administración oral o parenteral;
 - c) Productos que serán mezclados con diferentes solventes u otros productos.
- 12.2 El diseño de estudio debe realizarse de tal manera que pueda simular el uso del producto en la práctica al inicio y final del período de uso propuesto.
- 12.3 El estudio debe realizarse como mínimo en dos lotes de al menos a escala piloto, uno de ellos debe ser seleccionado para realizar los ensayos al final de la vida útil propuesta o establecido. Si al momento de presentar los estudios de estabilidad en uso no están disponibles los ensayos al final de la vida útil propuesta, deben realizarse los ensayos en un lote. Esta prueba no será repetida con otros lotes, a menos que se presenten cambios en el registro sanitario que puedan afectar al producto.
- 12.4 Los ensayos a realizar son los susceptibles a cambios: Físicos, químicos y microbiológicos. Tales como:
 - a) Físicos: Aspecto, color, claridad, partículas extrañas, según corresponda;
 - b) Químicos y fisicoquímicos: Valoración, productos de degradación, pH;



V. FLORES V.

**PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS**

- c) Microbiológicos: Recuento microbiano, esterilidad según corresponda.
- 12.5 En los casos de aquellos productos que se formulan para ser utilizados adicionados a otros productos, la mezcla debe ser estudiada en cuanto a la estabilidad y compatibilidad de los IFAs en un periodo de tiempo que varía desde las 0 a las 24 horas y debe incluir los Índices de pH y valoración de IFAs, a menos que pueda demostrarse con documentación técnica, que son estables y no hay incompatibilidad.

Artículo 13.- Estudios de estabilidad reducidos

Se aceptan estudios de estabilidad reducidos como estudios de estabilidad de extremos (corchete) y por matrices respectivamente, que cumplan con lo establecido en las recomendaciones de la ICH, de la OMS, de la EMA y/o las guías de calidad de las autoridades reguladoras de los países de alta vigilancia sanitaria.

Artículo 14.- Estudio de fotoestabilidad

Los estudios de fotoestabilidad deben ser llevados a cabo de acuerdo a las recomendaciones de la ICH, de la OMS, de la EMA y/o las guías de calidad de las autoridades reguladoras de los países de alta vigilancia sanitaria. En los casos donde se demuestre con documentación técnica que el envase primario es capaz de proteger al producto, no se requerirá presentar dichas pruebas.

Artículo 15.- Programa de seguimiento de estabilidad

- 15.1 Después de haber obtenido el registro sanitario y fabricado los tres (3) o dos (2) primeros lotes industriales, la estabilidad del producto debe ser monitorizada de acuerdo a un programa de seguimiento a lo largo de su vida útil y en las condiciones de almacenamiento según las indicadas en el presente Reglamento, consistentes con las condiciones de almacenamiento del rotulado autorizado, a fin de detectar cualquier problema en la estabilidad asociado con la formulación en el sistema envase cierre en el cual se comercializa el producto.
- 15.2 El programa de seguimiento de estabilidad se aplica en:
- a) Al menos un lote por año del producto fabricado: Debe ingresar al programa de seguimiento a menos que no haya producción en el año. La frecuencia de análisis puede ser realizado anualmente de acuerdo a las condiciones de almacenamiento indicadas en el artículo 10 del presente Reglamento;
 - b) Estudios de estabilidad en producto a granel: Si éste es almacenado por largo tiempo antes de ser envasado. Las condiciones de almacenamiento, frecuencia de análisis y tiempo de duración los establece el fabricante;
 - c) Cualquier cambio o desviación significativa en el proceso de fabricación o el sistema envase cierre;
- 15.3 El programa de seguimiento de estabilidad debe estar escrito en un protocolo y los resultados formalizados en un reporte.
- 15.4 El protocolo del programa de seguimiento de estabilidad debe abarcar toda la vida útil y debe incluir, pero no estar limitado a, los siguientes parámetros:
- a) Cantidad de lotes por concentración y tamaño de lote, si aplica;
 - b) Métodos de ensayo y sus referencias (farmacopéicos o técnica propia);
 - c) Especificaciones;
 - d) Descripción del sistema envase cierre;
 - e) Frecuencia de análisis;



V. FLORES V.

**PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS**

- f) Descripción de las condiciones de almacenamiento, según lo dispuesto en el artículo 10 del presente Reglamento;
 - g) Otros parámetros aplicables para el producto.
- 15.5 La cantidad de lotes y la frecuencia de ensayos deben permitir realizar un análisis de tendencia;
- 15.6 Los diseños reducidos pueden ser aplicados en el programa de seguimiento de estabilidad y su respectiva aplicación debe encontrarse contemplada en el protocolo;
- 15.7 El resumen de toda la data generada, incluyendo conclusiones provisionales sobre el programa, deben estar escritos y actualizados periódicamente;
- 15.8 Con el resultado de estos estudios se puede disminuir o aumentar la vida útil.

Artículo 16.- Periodo de validez

El periodo de validez otorgado a las especialidades farmacéuticas será de acuerdo a lo siguiente:

- 16.1 Para productos almacenados en condiciones generales, productos contenidos en envases impermeables, semipermeables y refrigerados:
- a) Cuando los estudios acelerados no presentan cambios significativos en los resultados y los estudios de estabilidad a largo plazo a seis (6) o doce (12) meses no presentan variabilidad, no será necesario realizar análisis estadísticos y se otorgará un periodo de validez tentativo de máximo veinticuatro (24) meses;
 - b) Cuando los estudios de estabilidad acelerados no presentan cambios significativos y se observa en los estudios de estabilidad a largo plazo que un ensayo cuantitativo puede cambiar con el tiempo, debe aplicarse el análisis estadístico según las recomendaciones de la guía de ICH o de la OMS, referido a la evaluación de los datos de estabilidad. El periodo de validez tentativo otorgado no excederá de los veinticuatro (24) meses;
 - c) Si se presentan cambios significativos en los estudios de estabilidad acelerados, se aceptarán los estudios de estabilidad a largo plazo, asignando el siguiente periodo de validez:
 - c.1) Periodo de validez tentativo: Igual al periodo establecido en el estudio presentado con un máximo de veinticuatro (24) meses, realizado con lotes a escala piloto.
 - c.2) Periodo de validez comprobado: Igual al periodo establecido en el estudio presentado con un máximo sesenta (60) meses, realizado con lotes industriales.
- 16.2 Para productos almacenados en congelación y por debajo de -20°C
- a) Para los productos que se almacenan en condiciones de congelación la vida útil debe estar basada en los estudios de estabilidad a largo plazo, asignando el siguiente periodo de validez:
 - a.1) Periodo de validez tentativo: Igual al periodo establecido en el estudio con un máximo veinticuatro (24) meses, realizado con lotes a escala piloto.
 - a.2) Periodo de validez comprobado: Igual al periodo establecido en el estudio con un máximo sesenta (60) meses, realizado con lotes industriales.
 - b) Los productos que se pretenden almacenar por debajo de -20°C deben ser tratados en cada a caso.



V. FLORES V.

PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

Artículo 17.- Continuación de los estudios de estabilidad

Los estudios de estabilidad a largo plazo con los que se obtuvo el registro sanitario o la autorización del cambio en el registro sanitario deben continuar hasta la vida útil otorgada. Al concluir los estudios de estabilidad, éstos deben ser enviados a la ANM para su evaluación, teniendo como fecha máxima la reinscripción del producto.

Si la presentación de la documentación con la que se obtuvo el registro sanitario o la autorización del cambio en el registro sanitario, incluyó estudios de estabilidad a largo plazo de lotes industriales como se especificó en el artículo 4 del presente Reglamento, cubriendo la vida útil, se considera que ésta se encuentra comprobada. De otro modo considerar lo siguiente:

- a) Si la presentación incluyó datos de estudios de estabilidad sobre al menos la cantidad de lotes industriales indicados en el artículo 4 del presente Reglamento, debe continuarse con los estudios a largo plazo sobre estos lotes hasta cubrir el período de vida útil propuesto;
- b) Si la presentación incluyó datos de estudios de estabilidad sobre una cantidad inferior de lotes industriales de lo indicado en el artículo 4 del presente Reglamento, debe continuarse con los estudios de estabilidad a largo plazo por el período de vida útil propuesto y realizar estudios de estabilidad a largo plazo y acelerado de los lotes industriales adicionales hasta completar dos (2) o tres (3) lotes según el artículo 4 del presente Reglamento;
- c) Si la presentación no incluyó datos de estudios de estabilidad de lotes industriales, se debe continuar con los estudios de estabilidad a largo plazo por el período de vida útil propuesto y realizar estudios de estabilidad a largo plazo y acelerado a los dos (2) o tres (3) primeros lotes industriales según el artículo 4 del presente Reglamento.

Para los casos indicados en los literales b) y c) del presente artículo, el protocolo de estudio de estabilidad debe ser el mismo que se presentó para la obtención del registro sanitario o trámite post-registro a menos que se justifique algún cambio.

Artículo 18.- Consideraciones para el rotulado

En base a los estudios de estabilidad realizados, el rotulado de los productos debe incluir las siguientes recomendaciones de almacenamiento:

Condición de temperatura y humedad que se realizó el estudio de estabilidad	Temperatura rotulada	Interpretación: almacenarse en condiciones de:
40 °C ± 2 °C / 75% HR ± 5% HR 30 °C ± 2 °C / 65% HR ± 5% HR	Almacenar por debajo de 30 °C (*) o Almacénese entre 15 °C y 30 °C	De 2°C hasta 30 °C o De 15 °C a 30 °C
30 °C ± 2 °C / 65% HR ± 5% HR por cambio significativo en los estudios de estabilidad acelerada o conducción de estudio solo a largo plazo	Almacenar por debajo de 30 °C (*) o Almacénese entre 15 °C y 30 °C	De 2°C hasta 30 °C o De 15 °C a 30 °C
5 °C ± 3 °C	Almacenar en refrigerador de 2 °C a 8 °C	Refrigeración
-20 °C ± 5 °C	Almacénese de -25 °C a -15 °C	Almacenar en congelador
-	Protéjase de la humedad	Menor a 60% HR. Debe brindarse al usuario el producto en un envase resistente para esto.



V. FLORES V.

**PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS**

(*) Debe consignar datos de estabilidad o información que demuestren que el producto no se afecta por bajas condiciones de temperatura.

Se debe consignar información adicional para el rotulado en los siguientes casos:

Factor limitante	Indicaciones adicionales al rotulado
El producto no tolera congelación.	No congelar.
El producto no tolera refrigeración.	No refrigerar.
El producto no tolera excesivo calor (p.e. supositorios).	Almacenar y transportar por debajo de 30 °C.
Productos que no toleran la luz.	Protéjase de la luz.
Productos higroscópicos.	Almacenar en lugar seco.

Artículo 19.- Ingrediente farmacéutico activo estable

Entiéndase como ingrediente farmacéutico activo estable a aquellos señalados en el Anexo 5 del presente Reglamento y aquellos aceptados por la OMS.

CAPÍTULO II

DEL CONTENIDO DEL DOCUMENTO DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Artículo 20.- Contenido del documento de los estudios de estabilidad

Para los fines de inscripción, reinscripción o cambios en el registro sanitario de las especialidades farmacéuticas, el administrado o titular de registro sanitario debe presentar el estudio de estabilidad en documento oficial emitido por el laboratorio fabricante de la forma farmacéutica u otro laboratorio certificado por la ANM o por las Autoridades competentes de los países de alta vigilancia sanitaria o de los países con los cuales exista reconocimiento mutuo en BPM o Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), el que debe contener la siguiente información:

20.1 Protocolo de estudios de estabilidad

El protocolo del estudio de estabilidad debe presentarse cuando los estudios aún no están concluidos y debe consignar como mínimo la siguiente información:

a) Nombre, cantidad del IFA, forma farmacéutica y nombre de la especialidad farmacéutica. Respecto al nombre de la especialidad farmacéutica:

-a.1) Se acepta la Denominación Común Internacional (DCI) o, en su defecto, el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario suplemento de referencia con una adenda del fabricante que indique que se trata de la misma especialidad farmacéutica.

a.2) Se acepta un nombre comercial diferente de la especialidad farmacéutica, siempre y cuando esté avalado por el Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Comercialización.

b) Objetivo del estudio;

c) Nombre del laboratorio fabricante y dirección del sitio de fabricación de los lotes que intervienen en el estudio de estabilidad. El laboratorio debe estar certificado por la ANM o por las Autoridades competentes de los países de alta vigilancia sanitaria o de los países con los cuales exista reconocimiento mutuo en BPM o BPL;

d) Nombre y dirección del laboratorio que realiza el estudio de estabilidad si fuera diferente al laboratorio fabricante. El laboratorio debe estar certificado por la ANM o



**PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS**

- por las Autoridades competentes de los países de alta vigilancia sanitaria o de los países con los cuales exista reconocimiento mutuo en BPM o BPL;
- e) Diseño del estudio: Condiciones de almacenamiento, tiempo de duración del estudio;
 - f) Descripción sobre el sistema envase cierre a utilizar como, tipo, calidad, espesor, entre otros;
 - g) Información sobre las muestras a estudiar:
 - g.1) Cantidad de lotes: Es la cantidad de lotes que ingresarán en el estudio;
 - g.2) Número de lotes empleados (identificación de los lotes);
 - g.3) Tamaño de los lotes: Colocar la cantidad en unidades fabricadas o el tamaño del granel en caso de ser cremas o soluciones;
 - g.4) Tipo de lotes: Lotes a escala piloto o industriales;
 - g.5) Estimado del tamaño del lote industrial (si los lotes enviados son lotes a escala piloto).
 - h) Plan de muestreo: Debe incluir:
 - h.1) Frecuencia de análisis por cada condición de almacenamiento y los ensayos a realizar por cada uno según lo establecido en los Anexos del presente Reglamento;
 - h.2) Cantidad de muestras a utilizar por cada frecuencia de análisis, así como la cantidad de muestras almacenadas en total por cada condición de almacenamiento. Debe considerarse que la cantidad de muestras almacenadas puede ser mayor a la suma de la cantidad utilizada por cada intervalo de muestreo, debido a que puede presentarse alguna condición que requiera la repetición de algún ensayo;
 - h.3) Forma de almacenamiento donde aplique.
 - i) Fórmula cuali-cuantitativa del producto;
 - j) Parámetros a ensayar:
 - j.1) El protocolo de estudio debe incluir las especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio según lo establecido en los Anexos del presente Reglamento y que pueden influir en la calidad, seguridad y eficacia del producto. Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos y microbiológicos cuando sean necesarios;
 - j.2) Técnicas analíticas: Se deben declarar los métodos analíticos usados para los distintos ensayos.
 - k) Nombre y firma de los responsables del estudio de estabilidad.

20.2 Reporte de estudio de estabilidad

El reporte de estudio de estabilidad debe consignar por lo menos la siguiente información:

- a) Nombre, cantidad del IFA, forma farmacéutica y nombre de la especialidad farmacéutica.

Respecto al nombre de la especialidad farmacéutica:

- a.1) Se acepta la DCI o, en su defecto, el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario suplemento de referencia con una adenda del fabricante que indique que se trata de la misma especialidad farmacéutica.



V. FLORES V.

PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

- a.2) Se acepta un nombre comercial diferente de la especialidad farmacéutica, siempre y cuando esté avalado por el Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Comercialización.
- b) Nombre del laboratorio fabricante y dirección del sitio de fabricación de los lotes que intervienen en el estudio de estabilidad, certificado por la ANM o por las Autoridades competentes de los países de alta vigilancia sanitaria o de los países con los cuales exista reconocimiento mutuo en BPM o BPL;
- c) Nombre y dirección del laboratorio que realiza el estudio de estabilidad si fuera diferente al laboratorio fabricante, certificado por la ANM o por las Autoridades competentes de los países de alta vigilancia sanitaria o de los países con los cuales exista reconocimiento mutuo en BPM o BPL;
- d) Fecha de inicio del estudio de estabilidad, la cual es la fecha en que las muestras ingresan a las cámaras o ambientes de estabilidad;
- e) Periodo de tiempo de realización del estudio;
- f) Información de las muestras estudiadas:
 - f.1) Dirección del sitio de fabricación del producto;
 - f.2) Fórmula cuali-cuantitativa del producto;
 - f.3) Cantidad de lotes: Es la cantidad de lotes usados en el estudio;
 - f.4) Número de lotes empleados (identificación de lotes);
 - f.5) Tamaño de los lotes: Colocar la cantidad en unidades fabricadas o el tamaño del granel en caso de ser cremas o soluciones;
 - f.6) Tipo de lotes: Lotes a escala piloto o industrial;
 - f.7) Estimado del tamaño del lote industrial, si los lotes enviados son lotes a escala piloto;
 - f.8) Fecha de fabricación de los lotes;
 - f.9) Fecha de análisis del tiempo cero o de liberación del lote;
 - f.10) Información sobre el IFA: Incluir el número de lote y nombre del fabricante del o los IFAs utilizados en la fabricación del producto en estudio.
- g) Descripción del sistema envase cierre empleado;
- h) Condiciones de almacenamiento, colocar las condiciones de temperatura, humedad de acuerdo al estudio;
- i) Tipo de estudio: Estabilidad acelerado y/o largo plazo;
- j) Ensayos y especificaciones del estudio de estabilidad;
- k) Técnica analítica: Farmacopea de referencia o técnica propia;
- l) Resultados iniciales correspondientes al producto terminado y a los diferentes intervalos de estudio por cada lote. Los resultados numéricos deben ser cuantitativos y no declaraciones vagas como "*dentro de las especificaciones o conforme*". Asimismo, los resultados de disolución deben ser expresados como mínimo el promedio y los rangos de los resultados individuales;
- m) Cálculos y resultados estadísticos cuando apliquen;
- n) Resultados: Deben presentarse en forma de tablas y gráficas de tendencia;
- o) Discusión: Deben indicarse las observaciones realizadas durante el estudio. La discusión de los resultados debe enfocarse en las observaciones y tendencias señaladas para las pruebas. No considerar comentarios como "*todas las pruebas cumplen las especificaciones*".



PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

Si el producto es refrigerado o congelado, se debe incluir información que explique el efecto de cortas excursiones fuera de la condición de almacenamiento indicada en el rotulado;

- p) Conclusiones: Deben colocarse las conclusiones del estudio, incluyendo la propuesta del período de vida útil y las recomendaciones de almacenamiento;
- q) Nombre y firma de los responsables del estudio de estabilidad.

Cuando la ANM lo requiera, deben encontrarse disponibles los documentos que contengan los registros de los datos generados a partir de los estudios realizados, es decir, cálculos matemáticos, cromatogramas, espectros, entre otros.

CAPÍTULO III

DE LA PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Artículo 21.- Estudios de estabilidad para la inscripción en el registro sanitario de las especialidades farmacéuticas

Para la inscripción en el registro sanitario de las especialidades farmacéuticas, el solicitante debe presentar los documentos que sustenten los estudios de estabilidad y cuando aplique los estudios de estabilidad en uso y fotoestabilidad, en el envase cierre propuesto para circular en el mercado, de acuerdo a lo señalado en el presente Reglamento.

Artículo 22.- Estudios de estabilidad para la reinscripción en el registro sanitario de las especialidades farmacéuticas

- 22.1 En el trámite de reinscripción debe presentarse estudios de estabilidad cubriendo la vida útil, considerando lo establecido en el artículo 17 del presente Reglamento.
- 22.2 Los estudios de estabilidad se tendrán por presentados en el procedimiento de reinscripción, si se entregaron estudios de estabilidad a largo plazo concluidos y realizados en lotes industriales de acuerdo a lo indicado en el presente Reglamento, debiendo presentar en este caso una declaración jurada que exprese que la especialidad farmacéutica no ha sufrido cambios en el registro sanitario que requieran de la presentación de nuevos estudios de estabilidad.
- 22.3 De no contar con los estudios de estabilidad realizados sobre lotes industriales cubriendo la vida útil, considerar los siguientes casos:
 - a) Si no se ha fabricado lotes industriales desde la autorización del registro sanitario:
 - a.1) En la primera reinscripción, el solicitante debe presentar los estudios de estabilidad de nuevos lotes a escala piloto de acuerdo a lo indicado en el presente Reglamento;
 - a.2) Para la segunda reinscripción, el solicitante debe presentar los estudios de estabilidad a largo plazo cubriendo la vida útil en lotes industriales.
 - b) Si la cantidad de lotes industriales fabricados desde la autorización del registro sanitario aún no llegan a la cantidad establecida en el artículo 17 del presente Reglamento debe considerarse:
 - b.1) En la primera reinscripción, el solicitante debe presentar los estudios de estabilidad hasta donde se encuentren con los lotes fabricados, debiendo cubrir los lotes faltantes con nuevos lotes a escala piloto, debiendo en este caso presentar una declaración jurada indicando que la cantidad de lotes industriales fabricados desde la autorización del registro sanitario es insuficiente para completar los estudios de estabilidad;
 - b.2) Para la segunda reinscripción, el solicitante debe presentar los estudios de estabilidad a largo plazo cubriendo la vida útil en lotes industriales.



V. FLORES V.

**PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS**

- c) Si se cuenta con cantidad de lotes industriales suficiente de la cantidad establecida en el artículo 17 del presente Reglamento, no obstante dichos estudios aún no cubren la vida útil debido a que se fabrican en fechas cercanas a la reinscripción, debe considerarse:
- c.1) En la primera reinscripción, el solicitante debe presentar los estudios de estabilidad hasta donde se encuentren;
 - c.2) Para la segunda reinscripción el solicitante debe presentar los estudios de estabilidad a largo plazo cubriendo la vida útil en lotes industriales.

Artículo 23.- Estudios de estabilidad para los cambios en el registro sanitario de las especialidades farmacéuticas

Tratándose de cambios en el registro sanitario, el titular de registro sanitario debe presentar los estudios de estabilidad y cuando aplique los estudios de estabilidad en uso y fotoestabilidad según corresponda a los cambios que se realicen, de acuerdo a lo establecido en la norma que regula los cambios en el registro sanitario de productos farmacéuticos. La documentación a presentarse debe cumplir con lo establecido en el presente Reglamento.

En el caso de cambio de vida útil, para ampliar o reducir el tiempo de vida útil, dentro del tiempo de vigencia del registro sanitario, el solicitante debe presentar el reporte del estudio de estabilidad a largo plazo realizado bajo las condiciones de almacenamiento establecidas en el envase autorizado.

La ampliación de la vida útil comprobada será de máximo de sesenta (60) meses, para ello se requiere presentar estudios de estabilidad a largo plazo realizados en lotes industriales. No se podrá ampliar la vida útil con lotes a escala piloto.

La reducción de la vida útil se podrá sustentar con lotes a escala piloto o lotes industriales que provienen de la obtención del registro sanitario, cambios en el registro o del programa de seguimiento de estabilidad.

Artículo 24.- Otras consideraciones específicas

Excepcionalmente, la ANM acepta la presentación de estudios de estabilidad a largo plazo concluidos y cubriendo la vida útil propuesta a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $60\% \text{HR} \pm 5\% \text{HR}$ (Zona II) de acuerdo a lo establecido en el presente Reglamento, indicando en el rotulado las condiciones especiales de almacenamiento, siempre que los estudios de estabilidad a largo plazo llevados a cabo a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $65\% \text{HR} \pm 5\% \text{HR}$ evidencien que la calidad del producto se ve afectada durante el estudio, para ello se evaluará que se haya considerado las siguientes alternativas:

- a) Reducción de la vida útil del producto;
- b) Cambio de formulación, envase o sistema envase cierre que brinde mayor protección a la formulación;
- c) Realizar los estudios de estabilidad en refrigeración;
- d) Sustento científico y técnico de que la formulación no es apropiada para ser almacenada en refrigeración.



V. FLORES V.

El titular del registro sanitario o del certificado del registro sanitario debe asegurar la conservación recomendada durante el transporte, distribución y almacenamiento.

DISPOSICIONES COMPLEMENTARIAS TRANSITORIAS

Primera.- Los procedimientos administrativos iniciados antes de la entrada en vigor del presente reglamento, se regirán por lo establecido en la Directiva Sanitaria N° 031-MINSA/DIGEMID-V.01 "Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de estabilidad de

**PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS**

medicamentos", aprobada por Resolución Ministerial N° 805-2009/MINSA, hasta la conclusión del procedimiento administrativo.

Segunda.- Excepcionalmente a lo dispuesto en el artículo 22 del presente Reglamento, y en los casos que los registros sanitarios continúen vigentes a la entrada en vigor del mismo, el titular del registro sanitario de la especialidad farmacéutica deberá presentar en su solicitud de reinscripción del registro sanitario, los estudios de estabilidad en lotes industriales de acuerdo a lo señalado en el presente Reglamento con seis (6) meses de estudio como mínimo en zona IVa, conservando la vida útil autorizada. Posteriormente, en la siguiente reinscripción, el titular del registro sanitario debe presentar los estudios de estabilidad concluidos que fueron presentados en la solicitud de reinscripción anterior, incluyendo los estudios de estabilidad en uso y de fotoestabilidad de acuerdo a la forma farmacéutica y naturaleza del producto, según lo dispuesto en el presente Reglamento.



V. FLORES V.

PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

ANEXO 1

ENSAYOS	FORMA FARMACÉUTICA					
	Tableta	Cápsula	Poivo para reconstituir de uso oral	Poivo para reconstituir de uso parenteral	Polvo para uso Tópico	Poivo para inhalación
Aspecto	Sí	Sí	Sí (4)	Sí (4)	Sí	Sí
Valoración	Sí	Sí	Sí (4)	Sí (4)	Sí	Sí
Desintegración	Sí (3)	Sí (3)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Disolución	Sí	Sí	Sí (2,4)	N.A.	N.A.	N.A.
Contenido de agua o pérdida por secado	Sí	Sí (2)	Sí	Sí	Sí	Sí
pH	N.A.	Sí (1)	Sí (4)	Sí (4)	N.A.	N.A.
Productos de degradación o sustancias relacionadas	Sí (2)	Sí (2)	Sí (2,4)	Sí (2,4)	Sí (2)	Sí (2)
Tiempo de reconstitución	N.A.	N.A.	Sí	Sí	N.A.	N.A.
Tamaño de partícula	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Sí
Partículas extrañas (inicial y final)	N.A.	N.A.	N.A.	Sí	N.A.	N.A.
Examen microbiológico (inicial y final)	Sí	Sí	Sí	N.A.	Sí	Sí
Esterilidad (inicial y final)	N.A.	N.A.	N.A.	Sí	N.A.	N.A.
Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial y final)	N.A.	N.A.	N.A.	Sí	N.A.	N.A.



V. FLORES V.

- (1) De acuerdo a las especificaciones del fabricante. Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido acuoso.
- (2) De acuerdo a las especificaciones del fabricante.
- (3) Cuando la disolución no es requerida.
- (4) Después de su disolución o suspensión se deben realizar también los ensayos correspondientes a soluciones o suspensiones, antes y después de la reconstitución.

N.A. No aplica

PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

ANEXO 2

ENSAYOS	FORMA FARMACÉUTICA		
	Supositorio y Óvulo	Gel, Crema, loción y Ungüento ótico y Tópico	Gel, Crema, loción y Ungüento u oftálmico
Aspecto	Sí	Sí	Sí
Valoración	Sí	Sí	Sí
pH	N.A.	Sí	Sí
Partículas metálicas (en el caso de ungüentos oftálmicos)	N.A.	N.A.	Sí
Viscosidad (Inicial y final)	N.A.	Sí	Sí
Esterilidad (inicial y final)	N.A.	N.A.	Sí
Productos de degradación o sustancias relacionadas	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)
Desintegración y/o temperatura de fusión (Inicio y final)	Sí	N.A.	N.A.
Examen microbiológico (Inicial y final)	Sí	Sí	N.A.

(1) De acuerdo a las especificaciones del fabricante



V. FLORES V.

PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

ANEXO 3

ENSAYOS	FORMA FARMACÉUTICA					
	Solución oral, ótica, tópica y Nasal	Solución oftálmica y parenteral	Emulsión oral y tópica	Emulsión parenteral	Suspensión oral, tópica y nasal	Suspensión oftálmica y parenteral
Aspecto	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
pH	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Valoración	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Partículas extrañas (inicio y final)	N.A.	Sí (2)	N.A.	Sí (1)	N.A.	Sí (1)
Productos de degradación o sustancias relacionadas	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)
Viscosidad (inicial y final)	N.A.	N.A.	Sí	Sí	Sí	Sí
Examen microbiológico (inicial y final)	Sí	Sí	Sí	N.A.	Sí	N.A.
Esterilidad (inicial y final)	N.A.	Sí	N.A.	Sí	N.A.	Sí
Pirógenos endotoxinas bacterianas (inicial)	N.A.	Sí (2)	N.A.	Sí	N.A.	Sí (2)



V. FLORES V.

- (1) De acuerdo a las especificaciones del fabricante.
 (2) Cuando sea de uso parenteral

PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

ANEXO 4

ENSAYO	FORMA FARMACÉUTICA				
	Aerosol para inhalación	Spray nasal: solución o suspensión	Aerosol tópico	Transdérmicos	Implantes de aplicación subcutánea, dispositivos vaginales e Intrauterinos que liberan IFA
Aspecto	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
pH	N.A.	Sí	Sí (1)	N.A.	N.A.
Contenido de agua	Sí	N.A.	Sí (1)	N.A.	N.A.
Valoración	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Fuerza adhesiva	N.A.	N.A.	N.A.	Sí	N.A.
Velocidad de Liberación del IFA	N.A.	N.A.	N.A.	Sí	Sí
Distribución del tamaño de partícula (inicial y final)	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)	N.A.	N.A.
Productos de degradación o sustancias relacionadas	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)
Examen microbiológico (inicial y final)	Sí	Sí	Sí	Sí	N.A.
Esterilidad (inicial y final)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Sí

(1) De acuerdo a las especificaciones del fabricante



V. FLORES V.

ANEXO 5

**LISTADO DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS ESTABLES
(NO SE DEGRADAN FÁCILMENTE)**

1. Acetazolamida
2. Acriflavina, cloruro
3. Ajmalina
4. Alopurinol
5. Aluminio, diacetato
6. Hidróxido de aluminio
7. Amikacina
8. Amilorida, clorhidrato
9. Aminocaproico, ácido
10. Aminofenazona
11. Amobarbital
12. Amodiaquina, clorhidrato
13. Atropina, sulfato
14. Azatriopina
15. Barbital
16. Bario, Sulfato
17. Beclometasona, dipropionato
18. Benzocaina
19. Benzoico, ácido
20. Benzoato de bencilo
21. Betametasona
22. Betametasona, valerato
23. Bupivacaina, clorhidrato
24. Busulfan
25. Cafeina
26. Carbamazepina
27. Ceftrimida
28. Cetilpiridinio, cloruro
29. Carbón activado
30. Cloranfenicol
31. Cloranfenicol, palmitato
32. Clorhexidina, diacetato
33. Clorhexidina, diclorhidrato
34. Cloroquina, fosfato
35. Clorotiazida
36. Clorproguanil, clorhidrato
37. Clortalidona
38. Clofazimina
39. Clofibrato
40. Clomifeno, citrato
41. Codeína monohidrato
42. Colchicina
43. Cianocobalamina
44. Dexametasona
45. Dexametasona, acetato
46. Diazepam
47. Diazóxido
48. Dicumarol
49. Dietilestilbestrol



V. FLORES V.

**PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS**

50. Digitoxina
51. Digoxina
52. Diloxanida, furoato
53. Dimercaprol
54. Difenhidramina, clorhidrato
55. Edetato disódico
56. Dopamina, clorhidrato
57. Edrofonio, cloruro
58. Efedrina, clorhidrato
59. Eritromicina
60. Eritromicina, etilsuccinato
61. Eritromicina, estearato
62. Etambutol, clorhidrato
63. Etinilestradiol
64. Etinodiol, diacetato
65. Espironolactona
66. Estreptomina sulfato
67. Fludrocortisona
68. Fludrocortisona, acetato
69. Fluoresceína de sodio
70. Fluorouracilo
71. Fólico, ácido
72. Furosemida
73. Glibenclamida
74. Glucosa
75. Griseofulvina
76. Haloperidol
77. Halotano
78. Hexaclorofeno
79. Hexobarbital
80. Homatropina bromhidrato
81. Hidroclorotiazida
82. Hidrocortisona
83. Hidrocortisona acetato
84. Ibuprofeno
85. Indometacin
86. Iodo
87. Isoniazida
88. Láctico, ácido
89. Lactosa
90. Levodopa
91. Levonorgestrel
92. Lidocaina
93. Lindano
94. Litio, carbonato
95. Lobelina, clorhidrato
96. Magnesio, cloruro
97. Óxido de magnesio pesado
98. Óxido de magnesio ligero
99. Manitol
100. Mebendazol
101. Mepacrina, clorhidrato
102. Meproamato
103. Metildopa



V. FLORES V.

PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS

104. Metiltestosterona
105. Metiltiouracilo
106. Metoclorpramida, clorhidrato
107. Metronidazol
108. Miconazol nitrato
109. Morfina clorhidrato
110. Neostigmina bromuro
111. Neostigmina metilsulfato
112. Niclosamida
113. Nicotinamida
114. Nicotínico, ácido
115. Nifurtimox
116. Niketamida
117. Niridazol
118. Nitrofurantoina
119. Noretisterona
120. Noretisterona, acetato
121. Papaverina, clorhidrato
122. Paracetamol
123. Pentamidina, isetionato
124. Pentetrazol
125. Fenacetina
126. Fenobarbital
127. Fenolftaleina
128. Fentolamina clorhidrato
129. Fenitoina
130. Fenitoina sódica
131. Fisostigmina, salicilato
132. Fitomenadiona
133. Piperazina, adipato
134. Piperazina, citrato
135. Potasio bromuro
136. Potasio cloruro
137. Potasio yoduro
138. Prednisolona
139. Prednisolona, acetato
140. Primaquina, difosfato
141. Probenecida
142. Progesterona
143. Proguanil, clorhidrato
144. Propranolol ,clorhidrato
145. Propiltiouracilo
146. Protionamida
147. Pirazinamida
148. Piridostigmina, bromuro
149. Pirimetamina
150. Quinidina, sulfato
151. Quinina, diclorhidrato
152. Quinina, sulfato
153. Reserpina
154. Riboflavina
155. Rifampicina
156. Salazosulfapiridina
157. Salicílico, ácido



V. FLORES V.

**PROYECTO DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS**

158. Sodio, bromuro
159. Sodio, cloruro
160. Sodio, cromoglicato
161. Sodio, fluoruro
162. Sodio, Carbonato hidrogenado
163. Sodio, metaperyodato
164. Sodio, nitroprusiato
165. Sodio, salicilato
166. Sodio, tiosulfato
167. Sucrosa
168. Sulfadiazina
169. Sulfadimidina
170. Sulfadoxina
171. Sulfametoxazol
172. Sulfametoxipiridazina
173. Suramina sódica
174. Testosterona, enantato
175. Testosterona, propionato
176. Teobromina
177. Teofilina
178. Tioacetazona
179. Tiabenzazol
180. Triamtereno
181. Trihexifenidil, clorhidrato
182. Trimetadiona
183. Trimetoprim
184. Tubocurarina cloruro
185. Zinc, óxido
186. Zinc, Undecilenato



V. FLORES V.