

# Resolución Ministerial

Lima, 25 de NOVIEMBRE del 2009

Visto el Expediente N° 09-036014-001, que contiene los Memorándums N° 1789-2009-DG-DIGEMID/MINSA y N° 2528-2009-DG-DIGEMID/MINSA de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas y el Informe N° 913-2009-OGAJ/MINSA de la Oficina General de Asesoría Jurídica;

## CONSIDERANDO:

Que, el artículo 2° de la Ley N° 27657, Ley del Ministerio de Salud, establece que el Ministerio de Salud es el ente rector del Sector Salud que conduce, regula y promueve la intervención del Sistema Nacional de Salud, con la finalidad de lograr el desarrollo de la persona humana, a través de la promoción, protección, recuperación y rehabilitación de su salud y del desarrollo de un entorno saludable, con pleno respeto de los derechos fundamentales de la persona, desde su concepción hasta su muerte natural;

Que, mediante Ley N° 29316 Ley que modifica, incorpora y regula diversas disposiciones a fin de implementar el Acuerdo de Promoción Comercial suscrito entre el Perú y los Estados Unidos de América, se modificó el artículo 50° de la Ley General de Salud, Ley N° 26842;

Que, el numeral 3 del artículo 1° del Reglamento de la precitada Ley, aprobado por Decreto Supremo N° 001-2009-SA establece, como requisito para la inscripción y reinscripción de los medicamentos comprendidos en el numeral 1 del artículo 50° de la Ley en mención, los Estudios de estabilidad, según lo establecido en el reglamento correspondiente aprobado por la Autoridad de Salud;

Que, el artículo 53° del Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 023-2005-SA, dispone que la Dirección General Medicamentos, Insumos y Drogas, es el órgano técnico normativo en los aspectos relacionados a las autorizaciones sanitarias de medicamentos, otros productos farmacéuticos y afines, certificación, el control y vigilancia de los procesos relacionados con la producción, importación, distribución, almacenamiento, comercialización, promoción, publicidad, dispensación y expendio de productos farmacéuticos y afines;



M. Arce R.



V.A. Dongo Z.



V. Rojas M.



D. León Ch.

Que, en ese sentido, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas ha elaborado la "Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de estabilidad de medicamentos", cuya finalidad es garantizar que los medicamentos que circulan en el mercado reúnan las condiciones de calidad, seguridad y eficacia durante su periodo de vida útil, bajo las condiciones de almacenamiento establecidas;

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

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

De conformidad con lo dispuesto en el literal 1) de artículo 8° de la Ley N° 27657, Ley del Ministerio de Salud;

**SE RESUELVE:**

**Artículo 1°.-** Aprobar la Directiva Sanitaria N° 031 -MINSA/DIGEMID-V.01 "Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de estabilidad de medicamentos", que en documento adjunto forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial.

**Artículo 2°.-** Encargar a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas la difusión e implementación de la citada Directiva Sanitaria.

**Artículo 3°.-** La Oficina General de Comunicaciones dispondrá la publicación de la presente Resolución Ministerial en el portal de Internet del Ministerio de Salud, en la dirección electrónica <http://www.minsa.gob.pe/portada/transparencia/normas.asp>.



Regístrese, comuníquese y publíquese.

**OSCAR RAUL UGARTE UBILLUZ**  
Ministro de Salud

**DIRECTIVA SANITARIA N° 031 -Minsa/DIGEMID V.01,  
DIRECTIVA SANITARIA QUE REGLAMENTA LOS ESTUDIOS DE  
ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS**

**1. FINALIDAD:**

Garantizar que los medicamentos que circular en el mercado reúnan las condiciones de calidad, seguridad y eficacia durante su periodo de vida útil, bajo las condiciones de almacenamiento establecidas.

**2. OBJETIVO:**

El objetivo de la presente Directiva Sanitaria es establecer los lineamientos a considerar en los estudios de estabilidad de medicamentos.

**3. ÁMBITO DE APLICACIÓN:**

Esta Directiva Sanitaria es de cumplimiento obligatorio por los laboratorios farmacéuticos y droguerías en todo el país.

**4. BASE LEGAL :**

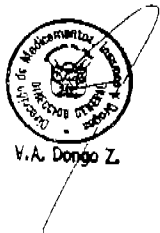
- Ley N° 29316 que sustituye el Artículo 50° de la Ley N° 26842, Ley General de Salud
- Decreto Supremo N° 001-2009-SA, que aprueba el Reglamento del Artículo 50° de la Ley N° 26842, Ley General de Salud
- Decreto Supremo N° 010-97-SA, que aprueba el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines.
- Resolución Ministerial 055-99-SA/DM, que aprueba el Aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos.
- Resolución Ministerial 585-99-SA/DM, que aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Almacenamiento de Productos Farmacéuticos y Afines

**5. DISPOSICIONES GENERALES:**

**5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS:**

Para efecto de la presente Directiva Sanitaria se adoptan las siguientes definiciones:

- 5.1.1. **Condiciones de Almacenamiento:** Condiciones específicas a las que deben almacenarse determinados productos y que deben consignarse en su rotulado. Se refieren normalmente a la temperatura, humedad y protección de la luz.
- 5.1.2 **Estudio de estabilidad de extremos o de corchetes:** Diseño estadístico reducido de un programa de estabilidad en el cual solo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo: concentración y tamaño de empaque), 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, se puede presentar los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración del fármaco. Este plan se aplica solamente bajo determinadas condiciones.



DIRECTIVA SANITARIA N° 031 -MINS/DIGEMID V.01.  
DIRECTIVA SANITARIA QUE REGLAMENTA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

- 5.1.3. **Estudio de estabilidad por Matrices:** Es una 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.
- 5.1.4. **Envase inmediato o primario:** Envase dentro del cual se coloca directamente el producto en la forma farmacéutica terminada (en su presentación definitiva)
- 5.1.5. **Envase mediato o secundario:** Envase definitivo o material de empaque, dentro del cual se coloca el envase inmediato y que es usado para la distribución y comercialización de un producto.
- 5.1.6. **Especificaciones de estabilidad:** 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 calidad, seguridad y eficacia.
- 5.1.7. **Especificaciones del producto para la liberación de lote:** Criterios de aceptación físicos, químicos, microbiológicos, y biológicos cuando corresponda, que determinan si un producto es adecuado para ser liberado.
- 5.1.8. **Estabilidad:** Aptitud de un principio activo o de un producto para mantener sus propiedades originales dentro de las especificaciones relativas a su identidad, concentración o potencia, calidad, pureza y apariencia física.
- 5.1.9. **Estudios de estabilidad:** Conjunto de pruebas y ensayos a que se somete un producto en condiciones preestablecidas y que permitirá establecer su periodo de eficacia.
- 5.1.10. **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 periodo de vida bajo condiciones normales de almacenamiento.
- 5.1.11. **Estudios de estabilidad a largo plazo:** Son 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 en el mercado.
- 5.1.12. **Excipientes:** Materia prima distinta del principio activo, utilizada en la elaboración de un producto para darle una forma farmacéutica definida y facilitar su conservación y su administración y absorción en el ser humano.
- 5.1.13. **Fecha de expiración o vencimiento:** Es el dato señalado en el rotulado de los envases mediato 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".
- 5.1.14. **Lote:** Una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sublotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo
- 5.1.15. **Lote industrial:** Lote destinado para fines de venta, promoción o distribución.



DIRECTIVA SANITARIA N° 031 -MINSA/DIGEMID V.01.  
DIRECTIVA SANITARIA QUE REGLAMENTA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

- 5.1.16. **Lote piloto industrial:** Lote producido para fin experimental, fabricado siguiendo el mismo método general de manufactura y empleando equipos que sean representativos del proceso o los mismos que se utilizan a escala industrial, cuya codificación de lote no necesariamente corresponde a la codificación del lote industrial. Se acepta codificación diferente con el sustento correspondiente. Para formas farmacéuticas sólidas orales la escala piloto será no menor al 10% del lote industrial o 100 000 tabletas o cápsulas si el tamaño del lote es mayor (si el 10% excede a las 100 000 unidades).
- 5.1.17. **Material de empaque:** Cualquier material, incluyendo al material impreso, empleado en el empaque de un producto, excluyendo todo envase exterior utilizado para el transporte o embarque. Los materiales de empaque se consideran primario cuando están destinados a estar en contacto directo con el producto y secundarios cuando no lo están.
- 5.1.18. **Medicamento:** Es aquel preparado farmacéutico obtenido a partir de uno o más principios activos, que puede o no contener excipientes, que es presentado bajo una forma farmacéutica definida, dosificado y empleado con fines terapéuticos.
- 5.1.19. **Número de lote:** Designación en números, letras o una combinación de ambos, del producto, que identifica a un lote y que permite realizar la trazabilidad y revisión de todas las operaciones de fabricación e inspección durante su producción y su distribución.
- 5.1.20. **Periodo de validez comprobado:** Es un periodo de vida útil establecido mediante datos obtenidos por estudios de estabilidad a largo plazo, hasta por el tiempo indicado en el rotulado del producto. El periodo de vida útil está sujeto a cambios que pueden ser solicitados por el titular del Registro Sanitario a la Autoridad Sanitaria, a medida que se generen nuevos datos comprobatorios de la estabilidad, hasta por un tiempo máximo de cinco (5) años.
- 5.1.21. **Periodo de validez tentativo:** Es un periodo de vida útil establecido provisionalmente por un tiempo no mayor a dos (2) años, estimado por proyección de datos provenientes de estudios acelerados de estabilidad, efectuado en el producto terminado.
- 5.1.22. **Principio activo:** Es la materia prima, sustancia o mezcla de sustancias dotadas de un efecto farmacológico determinado.
- 5.1.23. **Producto terminado:** Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el empaque en su envase final y el etiquetado.
- 5.1.24. **Pro fármaco:** Principio activo que sin poseer la actividad farmacológica deseada, la adquiere después de la administración del medicamento al organismo. La activación del pro fármaco se debe a alteraciones en su estructura química, que resulta de los procesos de biotransformación.
- 5.1.25. **Programa de seguimiento de estudio de estabilidad:** Plan de estudios diseñados para verificar la estabilidad del producto a partir de lotes de producción, bajo las condiciones de estabilidad a largo plazo.
- 5.1.26. **Protocolo de estudios de estabilidad:** Documento que describe la forma como se generan y analizan los datos de estabilidad para la sustentación de un periodo de vida útil.
- 5.1.27. **Recomendación de almacenamiento:** Es la instrucción que debe figurar en los textos de los rotulados mediatos y cuando corresponda en el rotulado inmediato. Para productos que requieren ser almacenados en condiciones especiales, el rotulado debe indicar claramente el rango de temperatura apropiado para su conservación (Ej. Almacénese de 2°C a 8°C).
- 5.1.28. **Reporte del estudio de estabilidad:** Es el documento que contiene los resultados de los ensayos exigidos para sustentar el periodo de vida útil



V.A. Dongo Z.

**DIRECTIVA SANITARIA N° 034 -MNSA/DIGEMID V.01.  
DIRECTIVA SANITARIA QUE REGLAMENTA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS**

solicitado con base en la información contenida en el registro del estudio de estabilidad correspondiente.

- 5.1.29. **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 mediato cuando este ejerce una protección adicional al producto.
- 5.1.30. **Temperatura cinética media:** Es una temperatura única derivada, que mantenida constante durante un tiempo definido, ejerce un efecto térmico equivalente al ejercido durante el mismo tiempo por la curva normal de variaciones de la temperatura ambiente sobre un producto.  
La temperatura cinética media es calculada por la ecuación de Haynes (J.Pharm.Sc., 60:927-929,1971) y es más elevada que la temperatura aritmética media; para su cálculo se toma en cuenta la ecuación de Arrhenius.
- 5.1.31. **Validación:** Acción que demuestra en forma documentada, que un proceso equipo, material, actividad o sistema conduce a los resultados previstos.
- 5.1.32. **Vida útil:** Periodo de tiempo durante el cual se espera que un producto, almacenado correctamente, satisfaga las especificaciones establecidas. Se emplea para determinar la fecha de expiración del producto y se determina a través de estudios de estabilidad en varios lotes del producto.
- 5.1.33. **Zonas climáticas:** Zonas caracterizadas por la distribución de los elementos climáticos conforme a la latitud. Se reconocen cuatro zonas en el mundo distinguidas por sus características climáticas anuales prevaletientes, basadas en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud-OMS.
- 5.1.34. **Zona climática IVa:** Es la zona climática dentro de la cual se encuentran los países con clima tropical (temperatura de  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y una humedad relativa de  $65 \pm 5\%$ ). Perú se encuentra en la zona climática IVa
- 5.1.35. **Zona climática II:** Es la zona climática dentro de la cual se encuentran los países con clima Sub tropical (temperatura de  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y una humedad relativa de  $60 \pm 5\%$ ).

**5.2. DISEÑO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD**

**5.2.1. Condiciones de almacenamiento del estudio**

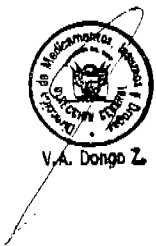
**5.2.1.1. Condiciones generales**

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo minimo	Frecuencia de análisis minimo
Estabilidad Acelerada	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\% \text{ HR}$	6 Meses	0, 3 y 6 meses ó 0, 2, 4 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \pm 5\% \text{ HR}$	12 Meses (*)	(**)

(\*) Para la inscripción y cambios en el ítem N° 7.3 el estudio de estabilidad a largo plazo deberá cubrir un periodo mínimo de 6 meses.

(\*\*) La frecuencia de análisis de los Estudios de Estabilidad a Largo plazo será como mínimo de la siguiente manera.

- Productos que contienen principios activos estables: tiempo inicial y cada seis meses durante el primer año (0, 6 y 12 meses) y después una vez al año hasta el tiempo de vida útil propuesto.
- Productos que contienen principios activos inestables declarados por el fabricante: cada 3 meses el primer año, cada seis meses el segundo año y después una vez al año hasta el tiempo de vida útil propuesto.



**Nota:** Para Formas farmacéuticas semisólidas (cremas, ungüentos, supositorios, óvulos y otros), que no resisten estudios de estabilidad acelerados a 40°C, se realizará solo estudios de estabilidad a largo plazo, en tales casos, para la inscripción en el registro sanitario y cambios en el numeral 7.3, se presentará el estudio de 12 meses. Cuando por la naturaleza de estos productos se requiera condiciones de almacenamiento menores a 30°, ésta debe ser sustentada y se aceptará los estudios de estabilidad correspondiente

5.2.1.2. Para productos a almacenarse en condiciones de refrigeración:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad Acelerada	30°C ± 2°C/65% ± 5% HR	6 Meses	0, 3 y 6 meses ó 0, 2, 4 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo	5°C ± 3°C	12 Meses (*)	0, 6 y 12 meses

(\*) Para la inscripción el estudio de estabilidad a largo plazo deberá cubrir un periodo mínimo de 6 meses.

**Nota:** Para los estudios de estabilidad acelerados, se debe establecer una frecuencia de análisis que incluya el inicio, final y un punto intermedio como mínimo.

5.2.1.3. Para productos a almacenarse en condiciones de congelación:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad a largo plazo	-20°C ± 5°C	12 Meses (*)	0, 6 y 12 meses

(\*) Para la inscripción el estudio de estabilidad a largo plazo deberá cubrir un periodo mínimo de 6 meses.

5.2.1.4. Para productos que requieran condiciones de congelación intensa:

Temperaturas inferiores a -20°C, deben tratarse de forma individual, según cada caso. Se aceptarán estudios de estabilidad de por lo menos 12 meses.

5.2.1.5. Productos contenidos en envases permeables y semipermeables.

Para parenterales de gran y pequeño volumen y preparaciones líquidas, para aplicación oral, oftálmica, ótica y nasal envasados en bolsas de plástico, contenedores de plástico semi-rígidos, ampollas de plástico, frascos ampula y frascos de plástico con o sin gotero, los cuales pueden ser susceptibles a la pérdida de humedad:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad Acelerada	40°C ± 2°C / no más de 25% HR	6 Meses	0, 3 y 6 meses ó 0, 2, 4 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo	30°C ± 2°C/35% ± 5% HR	12 Meses (*)	0, 6 y 12 meses

(\*) Para la inscripción el estudio de estabilidad a largo plazo deberá cubrir un periodo mínimo de 6 meses



V.A. Dongo Z.

DIRECTIVA SANITARIA N° 034 -Minsa/DIGEMID V.01.  
DIRECTIVA SANITARIA QUE REGLAMENTA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Notas:

- Para los estudios de estabilidad acelerados, se debe establecer una frecuencia de análisis que incluya el inicio, final y un punto intermedio como mínimo.
- En el caso de que exista una pérdida de más del 5% de agua del valor inicial, durante los tres primeros meses del estudio de estabilidad acelerada, presentar los datos de estabilidad a largo plazo

5.2.1.6. **Productos contenidos en envases impermeables**

Para líquidos en frascos de vidrio, frascos ampolla o ampollas de vidrio selladas, los cuales proveen una barrera impermeable a la pérdida de agua:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad Acelerada	40°C ± 2°C/Humedad ambiente o 75% ± 5% HR	6 Meses	0, 3 y 6 meses ó 0, 2, 4 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo	30°C ± 2°C/Humedad ambiente o 65% ± 5% HR	12 Meses (*)	0, 6 y 12 meses

(\*) Para el trámite de inscripción, el estudio de estabilidad a largo plazo deberá cubrir un periodo mínimo de 6 meses.

Notas:

- Para los estudios de estabilidad acelerados, se debe establecer una frecuencia de análisis que incluya el inicio, final y un punto intermedio como mínimo.
- Los estudios de estabilidad para productos almacenados en envases impermeables pueden ser realizados bajo cualquier condición de humedad relativa ambiente o controlada.

5.3. SELECCIÓN DE LOTES

Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en no menos de tres (3) lotes del producto, que simulen el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para circular en el mercado. Se pueden realizar estos estudios en tres lotes industriales, o bien en tres lotes piloto industriales, o una combinación de ambos tipos de lote, elaborados con la misma fórmula cualicuantitativa, empaque primario, aplicando el mismo método de fabricación, lugar y condiciones generales declaradas para los lotes industriales. Cuando sea posible los lotes del producto deben ser producidos utilizando diferentes lotes del principio activo.

Para productos monofármacos conocidos (Categoría 1 y Categoría 2 del Art. 6° de la Ley N° 29316) pueden aceptarse estudios de estabilidad con dos lotes si el principio activo es estable (DIGEMID establecerá un listado de principios activos menos estables).

Los estudios de estabilidad deben realizarse en cada una de las concentraciones de los productos a menos que se aplique Estudio de estabilidad de Extremos o Estudio de estabilidad por Matrices.



#### 5.4. SISTEMA ENVASE-CIERRE

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

#### 5.5. ENSAYOS GENERALES POR FORMA FARMACÉUTICA

El estudio de estabilidad de un producto debe incluir los ensayos para las características mencionadas a continuación en cada una de las formas farmacéuticas. Cuando el estudio de estabilidad no incluya alguno de los ensayos indicados, se deberá sustentar técnicamente su exclusión.

ENSAYOS PARA SOLIDOS						
	Tableta	Cápsula	Polvo para reconstituir de uso oral	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Polvo para uso Tópico	Polvo para inhalación
Aspecto	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Valoración	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Desintegración	Si (3)	Si (3)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Disolución	Si	Si	Si (2)	N.A.	N.A.	N.A.
Humedad	Si (2)	Si (2)	Si	Si	Si	Si
pH	N.A.	Si (1)	Si (5)	Si (5)	N.A.	N.A.
Productos de degradación o sustancias relacionadas	Si (2,6)	Si (2,6)	Si (2,6)	Si (2,6)	N.A.	Si (2,6)
Tamaño de partícula	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Si
Límite microbiano	Si (4)	Si (4)	Si (4)	N.A.	Si (4)	Si (4)
Esterilidad	N.A.	N.A.	N.A.	Si (4)	N.A.	N.A.
Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicio y final)	N.A.	N.A.	N.A.	Si (4)	N.A.	N.A.



- (1) Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido acuoso.
- (2) De acuerdo a lo autorizado en su Registro Sanitario. Si la referencia es una Farmacopea, debe ser la vigente a la fecha de inicio del estudio.
- (3) Cuando la disolución no es requerida.
- (4) Por lo menos al inicio y final del estudio.
- (5) En el caso de polvos para reconstituir, una vez reconstituidos se deberán realizar los ensayos correspondientes a soluciones o suspensiones, según sea el caso, durante el período y condiciones de uso indicados en los rotulados.

DIRECTIVA SANITARIA N° 031 -Minsa/DIGEMID V.01.  
DIRECTIVA SANITARIA QUE REGLAMENTA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

(6) Cuando los estudios de estabilidad acelerados tengan resultados conformes, se exigirá esta prueba para los estudios de largo plazo a partir de los 24 meses.

N.A. No aplica

ENSAYOS PARA SEMISÓLIDOS			
	Supositorio y Ovulo	Gel, Crema y Ungüento Tópico	Gel, Crema y Ungüento ótico u oftálmico
Aspecto	Si	Si	Si
Valoración	Si	Si	Si
pH	N.A.	Si (1)	Si (1)
Material particulado	N.A.	N.A.	Si (1)
Esterilidad (inicial y final)	N.A.	N.A.	Si
Desintegración y/o temperatura de fusión (Inicio y final)	Si	N.A.	N.A.
Limite microbiano (inicio y final)	Si	Si	N.A.

(1) De acuerdo a lo autorizado en su Registro Sanitario. Si la referencia es una Farmacopea, debe ser la vigente a la fecha de inicio del estudio.

ENSAYOS PARA LÍQUIDOS						
	Solución oral, tópica y Nasal	Solución oftálmica, ótica y parenteral	Emulsión oral y tópica	Emulsión parenteral	Suspensión oral, tópica y nasal	Suspensión oftálmica y parenteral
Aspecto	Si	Si	Si	Si	Si	Si
pH	Si	Si	Si (1)	Si (1)	Si (1)	Si (1)
Valoración	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Partículas extrañas (Inicio y final)	N.A.	Si (2)	N.A.	Si (1)	N.A.	Si (1)
Productos de degradación o sustancias relacionadas	Si (1,4)	Si (1,4)	Si (1,4)	Si (1,4)	Si (1,4)	Si (1,4)
Limite microbiano (inicio y final)	Si (3)	N.A.	Si	N.A.	Si	N.A.
Esterilidad (inicio y final)	N.A.	Si	N.A.	Si	N.A.	Si
Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial y final)	N.A.	Si (2)	N.A.	Si	N.A.	Si (2)

(1) De acuerdo a lo autorizado en su Registro Sanitario. Si la referencia es una Farmacopea debe ser la vigente a la fecha de inicio del estudio.

(2) Cuando sea de uso parenteral.



V.A. Dongo Z.

DIRECTIVA SANITARIA N° D31 -MINSAD/IGEMID V.01.  
DIRECTIVA SANITARIA QUE REGLAMENTA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

(3) Cuando aplique en caso de soluciones tópicas

OTRAS FORMAS FARMACÉUTICAS					
	Aerosol para inhalación	Spray nasal: solución o suspensión	Aerosol tópico	Transdérmicos	Implantes de aplicación subcutánea, dispositivos vaginales e intrauterinos que liberan fármaco
Aspecto	Si	Si	Si	Si	Si
pH	Si (1)	Si (1)	Si (1)	N.A.	N.A.
Valoración	Si	Si	Si	Si	Si
Adhesividad	N.A.	N.A.	N.A.	Si	N.A.
Velocidad de liberación	N.A.	N.A.	N.A.	Si (1)	Si
Tamaño de partícula (Inicio y final)	Si	Si (1)	Si (1)	N.A.	N.A.

(4) Cuando los estudios de estabilidad acelerados tengan resultados conformes, se exigirá esta prueba para los estudios de largo plazo a partir de los 24 meses.

Productos de degradación o sustancias relacionadas	Si (1,2)	Si (1,2)	Si (1,2)	Si (1,2)	Si (1,2)
Límite microbiano (inicial y final)	Si	Si	Si	Si	N.A.
Esterilidad (Inicial y final)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Si

- (1) De acuerdo a lo autorizado en su Registro Sanitario. Si la referencia es una Farmacopea, debe ser la vigente a la fecha de inicio del estudio
- (2) Cuando los estudios de estabilidad acelerados tengan resultados conformes, se exigirá esta prueba para los estudios de largo plazo a partir de los 24 meses.



#### 5.6. ESPECIFICACIONES DE ESTABILIDAD

Las especificaciones aprobadas en el Registro Sanitario deben ser las mismas que las especificaciones del estudio de estabilidad. El producto podrá ser liberado con especificaciones más estrechas.

#### 5.7. CAMBIOS SIGNIFICATIVOS QUE INVALIDAN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADOS

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

- 5.7.1. Pérdida de más de 5% de concentración de principio activo. Otros valores pueden aplicarse a ciertos productos si se justifica por la naturaleza de los principios

DIRECTIVA SANITARIA N° 034 -MINSA/DIGEMID V.01.  
DIRECTIVA SANITARIA QUE REGLAMENTA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

activos tales como multivitamínicos o algún otro producto sensible a un envejecimiento acelerado.

- 5.7.2. Alteraciones del pH fuera del rango especificado.
- 5.7.3. Disminución de la disolución fuera de límites especificados en la farmacopea que se acoja o en la técnica propia.
- 5.7.4. Aumento de concentración de los productos de degradación o sustancias relacionadas más allá de los límites establecidos.
- 5.7.5. Alteraciones importantes de la apariencia del producto (Ej.: cambio de color, dureza, precipitaciones, separación de fases, pérdida de la capacidad de redispersión)
- 5.7.6. Sobrepasar los límites establecidos para los ensayos microbiológicos, y biológicos cuando corresponda.

#### 5.8. PERIODO DE VALIDEZ TENTATIVO

Cuando los estudios acelerados por seis meses no presentan cambios significativos en las especificaciones químicas o físicas y estabilidad microbiológica evaluadas ((inicio y final) y a largo plazo por 6 meses no presentan variabilidad (inicio y 6 meses), se otorga un periodo de validez de máximo dos (2) años.

En el caso de que el producto sea sensible a la temperatura podrá presentarse únicamente estudios de largo plazo mínimo de un año, otorgándose el periodo de validez igual al estudio presentado.

#### 5.9. ALMACENAMIENTO A TEMPERATURA AMBIENTE

Para productos con recomendación de almacenamiento a la temperatura ambiente se requieren estudios de estabilidad en las condiciones climáticas de la zona Va ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ H.R.}$ ).

#### 5.10. AMPLIACIÓN DEL PERIODO DE VIDA ÚTIL APROBADO

Para la ampliación del periodo de vida útil comprobado, se requiere la presentación de estudios de estabilidad a largo plazo en las condiciones recomendadas para el almacenamiento del producto, efectuados en un mínimo de tres lotes.

Se otorgará una ampliación de la vida útil aprobada hasta por 12 meses más, si la evaluación de los datos de los estudios de estabilidad acelerados y a largo plazo comprobado lo justifica.

Para la ampliación del periodo de vida útil aprobado de productos monofármacos conocidos (Categoría 1 y Categoría 2 del Art. 6° de la Ley N° 29315) se puede aplicar lo dispuesto en el segundo párrafo del numeral 5.3.

#### 5.11. EVALUACIÓN DE LA DATA DE ESTABILIDAD

Cuando se observe tendencia marcada a la degradación química del principio activo, en el estudio de estabilidad natural a largo plazo, es necesario hacer tratamiento estadístico de los datos de estabilidad para proyectar el periodo de vida útil sobre el límite de confianza de 95% calculado para la regresión lineal de los datos.

Para la regresión lineal se emplea el método estadístico de los mínimos cuadrados.



#### 5.12. PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD:

El titular del Registro Sanitario debe contar con un programa de seguimiento de estabilidad que priorice medicamentos con principios activos menos estables, que incluya los siguientes elementos:

- 5.12.1. Descripción completa del medicamento objeto del estudio.
- 5.12.2. Los ensayos generales por forma farmacéutica considerados en el numeral 5.5, así como los métodos analíticos correspondientes.
- 5.12.3. Disposición para que se incluya un número suficientes de lotes.
- 5.12.4. Cronograma de pruebas para cada medicamento.
- 5.12.5. Disposición para que se establezcan condiciones especiales de almacenamiento.
- 5.12.6. Disposición para que se retengan muestras adecuadas.
- 5.12.7. Resumen de los datos obtenidos incluyendo las evaluaciones y conclusiones del estudio.

#### 5.13. REPORTE DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Los reportes de los estudios de estabilidad que se presenten para los distintos tipos de trámites deben incluir por lo menos los siguientes datos:

- 5.13.1. Nombre del laboratorio que lo emite.
- 5.13.2. Firma del (los) responsable (s) del estudio.
- 5.13.3. Nombre del producto.
- 5.13.4. Forma farmacéutica y concentración.
- 5.13.5. Cantidad, tipo y tamaño de lotes seleccionados, identificación de lotes, fecha de fabricación de los lotes, y lote de los principios activos con los que fueron fabricados.
- 5.13.6. Descripción del sistema envase cierre utilizado (calidad, tipo, tamaño).
- 5.13.7. Condiciones de almacenamiento (temperatura, luz y humedad relativa).
- 5.13.8. Tipo de estudio (a largo plazo o acelerado) y condiciones utilizadas.
- 5.13.9. Ensayos y especificaciones del estudio de estabilidad.
- 5.13.10. Método analítico: Farmacopea de referencia o técnica propia (método analítico validado para el caso de técnica propia).
- 5.13.11. Para cada lote se deben presentar los resultados iniciales correspondientes al producto acabado de fabricar y a los diferentes intervalos de estudio.
- 5.13.12. Deben incluir documentos que contengan los registros de los datos generados de los ensayos efectuados, los cálculos matemáticos y estadísticos a los cuales fueron sometidos los datos, pronósticos y gráficos cuando procedan, así como las observaciones realizadas durante el estudio.
- 5.13.13. Resultados y discusión: Deben presentarse en forma de tablas.
- 5.13.14. Conclusiones: deben incluir entre otras la propuesta del periodo de vida útil y de las condiciones de almacenamiento.



V.A. Dongo Z.

## 6. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

### 6.1. PARA LA SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO SANITARIO:

#### 6.1.1. Periodo de validez tentativo:

El solicitante debe presentar el reporte de los estudios de estabilidad obtenidos de los seis (6) meses del estudio de estabilidad acelerado y de los primeros seis (06) meses del estudio a largo plazo, en el envase cierre propuesto para circular en el mercado. Con la aprobación del Registro Sanitario se otorga un periodo de validez tentativo el que debe ser confirmado, o puede ser ampliado, en la etapa post-registro mediante la presentación del estudio correspondiente.

#### 6.1.2. Periodo de validez comprobado:

El solicitante debe presentar los resultados obtenidos de los estudios a largo plazo por el periodo de vida útil solicitado, en el envase propuesto para circular en el mercado.

### 6.2. PARA LA SOLICITUD DE REINSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO SANITARIO Y CAMBIO DE VIDA ÚTIL:

6.2.1. Para la reinscripción del Registro Sanitario el solicitante debe presentar el reporte del estudio de estabilidad de largo plazo para confirmar, reducir o ampliar el tiempo de vida útil provisional en las condiciones de almacenamiento y envase en que el medicamento circula en el mercado.

6.2.2. Si el medicamento cuenta con un Estudio de Estabilidad de largo plazo aprobado por la Autoridad de Salud, para el trámite de reinscripción se exigirá nuevo Estudio de Estabilidad de largo plazo cuando se hayan realizado cambios o modificaciones que lo ameriten.

6.2.3. Para ampliar 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 en el envase que circula en el mercado bajo las condiciones de almacenamiento establecidas.

### 6.3. OTROS CAMBIOS EN EL REGISTRO SANITARIO

Se presentará un nuevo Estudio de Estabilidad a largo plazo cuando se solicite uno o mas de los siguientes cambios en el Registro Sanitario:

6.3.1. Cambio de excipientes en la formulación (excepto colorantes, saborizantes reguladores de pH y excesos para la fabricación).

6.3.2. Cambio de envase inmediato.

6.3.3. Ampliación de forma de presentación en nuevo envase inmediato.

6.3.4. Cambio de fabricante

6.3.5. Cambio del proceso de fabricación.

6.3.6. Otros cambios que a criterio del fabricante ameriten nuevos estudios de estabilidad.

Si durante la realización de un Estudio de Estabilidad para un producto con Técnica Analítica Propia, apareciese publicada una monografía de dicho producto en Farmacopeas oficiales, el fabricante podrá incluir las pruebas de la monografía a partir de la entrada en vigencia de dicha monografía considerándose dicho estudio valido de



acuerdo a la norma de farmacopea.

En el caso que se presentaran nuevo Estudio de Estabilidad a 6 meses acelerados y los primeros 6 meses a largo plazo, solo garantizará un periodo máximo de 2 años de vida útil.

#### 6.4. CONSIDERACIONES PARA EL ROTULADO

Los productos deben incluir en su rotulado las condiciones de almacenamiento siguiente:

<u>Temperatura Rotulada</u>	<u>Interpretación: Almacenarse en condiciones de:</u>
Almacénese de -25 °C a -15 °C	Congelación
Almacénese de 2 °C a 8 °C	Refrigeración
Almacénese a temperatura no mayor de 30 °C	Hasta 30 °C
Almacénese entre 15 °C - 30 °C	De 15 °C a 30 °C
Protéjase de la humedad	Hasta 65% +/-5 de HR

<u>Factores limitantes</u>	<u>Indicaciones adicionales en el rotulado</u>
Medicamentos que no toleran refrigeración	No refrigerar.
Medicamentos que no toleran congelamiento	No congelar
Medicamentos sensibles a la luz	Protéjase de la luz
Medicamentos que no toleran calor excesivo (e. Supositorios)	Almacenar y transportar a temperatura no mayor a (.....) °C (de acuerdo a los estudios de estabilidad)
Medicamentos higroscópicos	Almacenar en lugar seco

#### 6.5. OTRAS CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS EN EL REGISTRO SANITARIO

- 6.5.1. Se aceptan estudios de estabilidad reducidos con estudios de estabilidad de extremos (corchete) y de matrices respectivamente, que cumplan con lo establecido en el "Annex to ICH/CPMP Note for Guidance on Stability testing of new drug active substances and products. Note for Guidance on Bracketing and Matrixing designs for Stability Testing of Drug Substances and Drugs Products (CPMP/ICH/4104/00)" - ICH Q1D.
- 6.5.2. Por considerar que en el país existe una región que califica dentro de los climas calientes y húmedos (zona tropical), y con el fin de garantizar en dichas regiones la estabilidad de los productos aprobados para circular en el mercado del país, los estudios de estabilidad deben realizarse bajo las condiciones que corresponden a la Zona climática IVA como mínimo.
- 6.5.3. Cuando se trate de productos formulados para ser reconstituidos antes de utilizarse (Ej. Polvo para suspensión oral, polvo estéril para inyección, etc.) debe presentarse adicionalmente datos del estudio de estabilidad (utilizando un lote como mínimo) que avalen el periodo de uso propuesto indicado en el rotulado e



V.A. Dongo Z.

DIRECTIVA SANITARIA N° 034 -MINS/DIGEMID V.01.  
DIRECTIVA SANITARIA QUE REGLAMENTA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

inserto, en las condiciones de almacenamiento establecidas, después de ser reconstituido.

- 6.5.4. Cuando un producto se autorice para ser utilizado con diferentes disolventes, se deberá presentar un estudio de estabilidad para cada caso
- 6.5.5. Si el producto se utiliza inmediatamente después de reconstituido no es necesario presentar reportes del estudio de estabilidad del medicamento reconstituido.
- 6.5.6. 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 principios activos en un periodo de tiempo que varia desde las 0 hasta las 24 horas y debe incluir los índices de aspecto organoléptico, pH y valoración de los principios activos, a menos que pueda demostrarse con documentación técnica, que son estables y que no hay incompatibilidad.

Si la mezcla se usa inmediatamente no es necesario estudios de estabilidad.

- 6.5.7. Si un producto es envasado en dos o más sistemas de envase-cierre se presentarán los estudios de estabilidad para cada uno de ellos.
- 6.5.8. El estudio de estabilidad debe ser emitido por el laboratorio fabricante. Se aceptará estudio de estabilidad emitido por otro laboratorio siempre que esté avalado por la Autoridad Regulatoria en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).
- 6.5.9. El Protocolo de estudios de estabilidad constituye un documento que respalda los resultados de los estudios de estabilidad presentados para fines de Registro Sanitario, y pueden ser exigidos en una inspección al laboratorio fabricante por parte de la Autoridad Sanitaria pertinente.

- 6.5.10. El Protocolo de estudios de estabilidad debe incluir entre otros:

6.5.10.1. Información de principios activos, excipientes y materiales de empaque  
Tamaño, tipo y números de lote empleados para el estudio;

6.5.10.2. Parámetros a evaluar, especificaciones y métodos analíticos; y

6.5.10.3. Plan de muestreo, condiciones y forma de almacenamiento

- 6.5.11. Parámetros a evaluar:

El protocolo del estudio debe incluir los parámetros y especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio (ver 5.5) y que pueden influir en la calidad, seguridad o eficacia del producto. Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos y microbiológicos.

- 6.5.12. Método analítico.

En el Protocolo de estabilidad se deben declarar los métodos analíticos usados para las distintas evaluaciones. Se deben aplicar métodos analíticos validados. El método analítico para el estudio de la estabilidad química debe ser específico y selectivo, capaz de discriminar inequívocamente entre la molécula original y las moléculas degradadas

La validación es necesaria para los métodos no comprendidos en las farmacopeas de referencia.

## 7. RESPONSABILIDADES

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas es responsable de la difusión, evaluación y supervisión del cumplimiento de la presente Directiva Sanitaria.



V.A. Dongo Z.

DIRECTIVA SANITARIA N° 034 -MINSAJDIGEMID V.01.  
DIRECTIVA SANITARIA QUE REGLAMENTA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Los laboratorios farmacéuticos y droguerías son responsables de la aplicación de la presente Directiva Sanitaria y de brindar a la Autoridad de Salud las facilidades para su verificación.

## 8. DISPOSICIONES FINALES Y TRANSITORIAS

### 8.1. DISPOSICIONES FINALES

- 8.1.1. Deben vigilarse que los productos de degradación que se observen durante los estudios de estabilidad, no rebasen los límites establecidos en las farmacopeas de referencia o datos del fabricante.
- 8.1.2. Si existen otros parámetros físicos, químicos y biológicos del medicamento no mencionado en esta Directiva Sanitaria que se vean afectados durante el estudio de estabilidad, se deben determinar de acuerdo a lo que se establece en las farmacopeas de referencia o de la técnica propia validada.
- 8.1.3. Para las formas farmacéuticas no incluidas en esta Directiva Sanitaria, los ensayos físicos, fisicoquímicos, químicos, microbiológicos, deben ser indicativos de estabilidad y estar sustentadas en las farmacopeas de referencia o en la técnica propia validada.
- 8.1.4. En el caso de medicamentos en los que el fabricante indique que para su administración pueden o deben ser mezclados con otro medicamento u otra sustancia, se debe llevar a cabo el estudio de estabilidad de la mezcla obtenida, de acuerdo a las condiciones de conservación indicadas en los rotulados.
- 8.1.5. En los casos de estabilidad a largo plazo, se pueden aplicar diseños de análisis reducido si se justifica.
- 8.1.6. Cuando un producto tiene la misma fórmula cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones del principio activo, se deben presentar al menos los reportes del estudio de estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración del principio activo.
- 8.1.7. De acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura, será responsabilidad del titular del Registro Sanitario el llevar a cabo estudios que demuestren que la estabilidad del medicamento no se ha alterado al cambiar un proveedor de materia prima o alguna característica física de presentación de la materia prima.

### 8.2. DISPOSICIONES TRANSITORIAS

- 8.2.1. Para las solicitudes de reinscripción en el Registro Sanitario presentadas a partir de la vigencia del Decreto Supremo N° 001-2009-SA, se aceptará los Estudios de Estabilidad disponibles (Zona II o Zona IV). Para los productos cuyos principios activos o asociaciones se encuentren en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales se exigirá los estudios de estabilidad en la Zona IVa que avale el periodo de vida útil solicitado, a partir de la segunda reinscripción posterior a la vigencia de la presente norma. Para los demás productos se exigirá los estudios de estabilidad en la Zona IVa que avale el periodo de vida útil solicitado, a partir de la tercera reinscripción posterior a la vigencia de la presente norma. El incumplimiento de lo dispuesto será causal de la cancelación del Registro Sanitario.
- 8.2.2. Por un periodo de doce (12) meses contados a partir de la vigencia de la presente Directiva, para la inscripción en el Registro Sanitario, se aceptará los Estudios de Estabilidad Acelerados por 06 meses. El tiempo máximo de vida útil autorizado será de dos (02) años. Se otorgará un plazo de hasta dos (02) años para la presentación de los estudios de estabilidad de los primeros seis meses de los



DIRECTIVA SANITARIA N° 031 -MINSADIGEMID V.01.  
DIRECTIVA SANITARIA QUE REGLAMENTA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

estudios a largo plazo en la Zona IVa. El incumplimiento de lo dispuesto será causal de la cancelación del Registro Sanitario.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- ICH Q1A (R2). Stability Testing of New Drug Substances and Products. February 2003.
- ICH Q1C: Stability Testing of New Dosage Forms November 2006.
- ICH Q1D: Bracketing and Matrixing Design for Stability Testing of New Drug Substance and Products. February 2002.
- ICH Q1E. Evaluation for Stability Data, February 2003.
- ICH Q1F: Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV, June 2004
- W. Grim (1998): Drug Development and Industrial Pharmacy 24 313-325
- Reglamento para los Estudios de Estabilidad de Medicamentos Requeridos para su Registro Sanitario ante el Ministerio de Salud de la República de Costa Rica Decreto N° 31532-S del 06 de octubre del 2003.
- Guía para la realización y presentación de Estudios de Estabilidad de Productos Farmacéuticos en Chile, Resolución Exenta N° 001773. 01.03.2006
- Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.
- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. WHO Technical Report Series. N° 937, 2006.
- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seven Report. WHO Technical Report Series. N° 908 2003
- Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substance in conventional dosage forms. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-four Report. WHO Technical Report Series N° 863-1996 Ginebra, Suiza
- Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Conocidos. Regulación N° 23-2000. Cuba.

