

NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

I. FINALIDAD

Contribuir a la calidad, seguridad y eficacia de las especialidades farmacéuticas que circulan en el mercado farmacéutico nacional.

II. OBJETIVO

Establecer las disposiciones que regulen el desarrollo de los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas y la información que debe contener el documento requerido para la evaluación de los estudios de estabilidad.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente Norma Técnica de Salud es de cumplimiento obligatorio por los administrados y titulares de registro sanitario en los procedimientos administrativos seguidos ante la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM).

IV. BASE LEGAL

- 4.1 Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, y sus modificatorias.
- 4.2 Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- 4.3 Decreto Supremo N° 016-2011-SA, que aprueba el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, y sus modificatorias.
- 4.4 Decreto Supremo N° 008-2017-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, y sus modificatorias.



V. DISPOSICIONES GENERALES

5.1 DEFINICIONES OPERATIVAS

Para efectos de la aplicación de la presente Norma Técnica de Salud, se adoptan las siguientes definiciones operativas:

- 5.1.1 **Envase inmediato o primario:** Envase dentro del cual se coloca directamente el producto en la forma farmacéutica terminada.
- 5.1.2 **Envase mediato o secundario:** Envase o empaque definitivo dentro del cual se coloca el envase primario.

NTS N° 182 -MINSA/DIGEMID-2022
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS

- 5.1.3 **Envase impermeable:** Envase que provee una permanente barrera al paso de gases o solventes.
- 5.1.4 **Envase semipermeable:** Envase que permite el paso de solventes, generalmente agua, previniendo la pérdida de soluto.
- 5.1.5 **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.
- 5.1.6 **Especificación de liberación:** Lista de ensayos y criterios de aceptación físicos, químicos, biológicos y microbiológicos que determinan la conformidad de un producto al momento de su liberación para su distribución y comercialización autorizada.
- 5.1.7 **Estudios de estabilidad:** Conjunto de pruebas y ensayos a que se somete un producto en condiciones preestablecidas y que permite establecer su periodo de eficacia.
- 5.1.8 **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.
- 5.1.9 **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.
- 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 **Fecha de expiración o vencimiento o caducidad:** Es el dato señalado en el rotulado de los envases mediano e inmediato del producto que indica el mes y año calendario más allá del cual no se garantiza que el producto conserve su estabilidad y eficacia, siempre que se mantenga las condiciones de almacenamiento autorizadas.



NTS N° 182 -Minsa/DIGEMID-2022
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS

- 5.1.13 **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.
- 5.1.14 **Lote industrial:** Lote de un producto farmacéutico fabricado a escala de producción mediante el uso de equipos e infraestructura de la planta de producción.
- 5.1.15 **Lote a escala piloto:** Lote de un producto fabricado por un procedimiento totalmente representativo y que simula el proceso que se va a aplicar a un lote industrial.
- 5.1.16 **Medicamento huérfano:** Son aquellos medicamentos que han demostrado relación riesgo-beneficio favorable en la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras o huérfanas, que presentan baja o nula producción farmacéutica lo que da lugar a limitaciones de su oferta en el mercado.
- 5.1.17 **Número de lote:** Combinación definida de números y/o letras que identifica de manera única un lote en sus etiquetas, registros de lote y sus correspondientes certificados de análisis, entre otros, a fin de asegurar su trazabilidad.
- 5.1.18 **Período de validez comprobado:** Periodo de vida útil establecido para un producto terminado mediante estudios de estabilidad a largo plazo realizados en lotes industriales.
- 5.1.19 **Periodo de validez tentativo:** Periodo de vida útil establecido provisionalmente por un tiempo no mayor a 2 años, basado en los resultados de los estudios de estabilidad acelerada y de largo plazo disponibles.
- 5.1.20 **Programa de seguimiento de estudio de estabilidad:** Plan de estudios diseñados para verificar la estabilidad del producto a partir de lotes industriales, teniendo en cuenta las condiciones de estabilidad a largo plazo establecidas.
- 5.1.21 **Protocolo de estudios de estabilidad:** Documento que describe la forma cómo se generan y analizan los datos de estabilidad.
- 5.1.22 **Recomendación de almacenamiento:** Instrucción que debe figurar en los textos de los rotulados mediatos y, cuando corresponda, en el rotulado inmediato.
- 5.1.23 **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.
- 5.1.24 **Sistema envase cierre:** Es la suma de los componentes que contiene el envase 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.
- 5.1.25 **Vida útil/Período de validez:** Período 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.
- 5.1.26 **Técnica analítica/Procedimiento analítico/Método analítico:** Descripción detallada de los pasos necesarios para realizar cada prueba o ensayo analítico.



Esto puede incluir, pero no está limitado, a la muestra, el patrón de referencia y la preparación de reactivos, el uso de equipos, la generación de la curva de calibración, el uso de las fórmulas para el cálculo, entre otros.

- 5.2** Los estudios de estabilidad constituyen el respaldo de la vida útil de la especialidad farmacéutica a determinadas condiciones de almacenamiento, cuyos resultados son evaluados por la ANM.

VI. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

6.1 DESARROLLO DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

6.1.1 Selección de lotes a efectos de realizar el estudio de estabilidad

Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en no menos de 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; para los lotes a escala piloto o lotes de un tamaño más pequeño, además debe representar el proceso que se va a usar en la fabricación de los lotes industriales. Cuando sea posible, los lotes del producto deben ser fabricados utilizando diferentes lotes del o los Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) - IFA(s) de un mismo fabricante.

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

1. Los estudios de estabilidad pueden llevarse a cabo en los siguientes tipos de lote:
 - a) 3 lotes industriales; o
 - b) 3 lotes a escala piloto: Como mínimo, 2 de los 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.
2. En el caso de ser productos monofármacos con formas farmacéuticas de liberación inmediata e IFAs estables, son aceptables estudios de estabilidad realizados con 2 lotes.
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 de los equipos industriales a ser utilizados.

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 la cantidad es menor, esta debe ser adecuadamente justificada.

Se aceptan estudios de estabilidad realizados con lotes a escala piloto menores al tamaño indicado en el literal 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.



6.1.2 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 2 o más sistemas envase cierre, deben realizarse los estudios de estabilidad para cada uno de ellos, los cuales deben ser presentados cuando:

- a) Se solicita la inscripción o los cambios mayores; o,
- b) Se actualicen los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo autorizados en el registro sanitario o en el cambio mayor en el registro sanitario referido a la vida útil.

6.1.3 Especificaciones del estudio de estabilidad

Las especificaciones de estabilidad pueden ser diferentes de las especificaciones de liberación. El producto puede ser liberado con criterios de aceptación más estrictos.

6.1.4 Ensayos

El estudio de estabilidad debe incluir los ensayos mínimos generales para cada una de las formas farmacéuticas señaladas en el Anexo de la presente Norma Técnica de Salud, debiendo considerarse lo siguiente:

- a) Cuando el estudio de estabilidad no incluya alguno de los ensayos indicados en el Anexo de la presente Norma Técnica de Salud, debe sustentarse su exclusión con argumentos científicos y técnicos basados en lo establecido en las recomendaciones del Consejo Internacional de Armonización (ICH), de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 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.
- b) Si existen otros ensayos físicos, fisicoquímicos, químicos, microbiológicos y biológicos del producto no señalados en el anexo de la presente Norma Técnica de Salud que sean susceptibles de cambiar en el tiempo, la determinación de las pruebas se basa en las farmacopeas de referencia o en la técnica analítica propia validada por el fabricante;
- c) Deben realizarse pruebas de valoración de conservantes y antioxidantes de estar presentes, además de las pruebas de efectividad de conservantes. Estas pruebas deben ser realizadas en un único lote de estabilidad de la especialidad farmacéutica al final de la vida útil propuesta;
- d) Para las formas farmacéuticas no incluidas en el anexo de la presente Norma Técnica de Salud, los ensayos físicos, fisicoquímicos, químicos, microbiológicos y biológicos deben ser indicadores de estabilidad y sustentados en las farmacopeas de referencia o en la técnica analítica propia validada cuando aplique.



6.1.5 Técnicas analíticas

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

- a) Deben aplicarse técnicas analíticas validadas o farmacopeicas;

NTS N° 182 -Minsa/DIGEMID-2022
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS

- b) 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 de referencia, el fabricante puede incluir las pruebas de la 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 autorizados en el registro sanitario deben ser considerados en los estudios de estabilidad.

6.1.6 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 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 3 meses en el primer año (0, 3, 6, 9, 12 meses); cada 6 meses el segundo año; y, después una vez al año hasta cubrir la vida útil o período de validez propuesto.

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

6.1.7 Condiciones de almacenamiento

Para efectos del desarrollo de los estudios de estabilidad, 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:

1) Condiciones generales

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

Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo de tiempo mínimo cubierto para presentar la documentación
Estabilidad acelerada	$40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 75% HR $\pm 5\%$ HR	6 meses
Estabilidad a largo plazo	$30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 65% HR $\pm 5\%$ HR	12 meses (*)

(*) Para productos que contienen IFAs estables o cuando se realicen cambios mayores en el registro sanitario, se aceptan estudios cubriendo data de al menos 6 meses, siempre y cuando no ocurra ningún cambio significativo en los estudios de estabilidad acelerados.



2) Productos contenidos en envases impermeables

Los estudios de estabilidad de formulaciones en envases impermeables (por ejemplo, tubos de aluminio sellados para semisólidos, 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	6 meses
Estabilidad a largo plazo	30 °C ± 2 °C	12 meses (*)

(*) Para productos que contienen IFAs estables o cuando se realicen cambios mayores en el registro sanitario, se aceptan estudios cubriendo data de al menos 6 meses, siempre y cuando no ocurra ningún cambio significativo en los estudios de estabilidad acelerados.

3) Productos contenidos en envases semipermeables

- a) En las preparaciones de base acuosa contenidos en envases semipermeables (ejemplo: envases semi-rígidos de plástico), 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	6 meses
Estabilidad a largo plazo	30 °C ± 2 °C / 35% HR ± 5% HR	12 meses (*)

(*) Para productos que contienen IFAs estables o cuando se realicen cambios mayores en el registro sanitario, se aceptan estudios cubriendo data de al menos 6 meses, siempre y cuando no ocurra ningún cambio significativo en los estudios de estabilidad acelerados.

- 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, por lo que se consideran los estudios de estabilidad a largo plazo.

- c) Para los envases menores o iguales a 1 mL o envases unidosos, el valor de pérdida de agua para identificar el cambio significativo a los 3 meses de almacenamiento a 40°C y no más de 25 % HR, puede ser mayor al 5% 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 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 o las guías de calidad de las autoridades reguladoras de los países de alta vigilancia sanitaria.

NTS N° 182 -Minsa/DIGEMID-2022
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS

- e) Otros enfoques comparables pueden ser desarrollados y reportados para productos formulados en solventes no acuosos.

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	25 °C ± 2 °C / 60% HR ± 5% o 30 °C ± 2 °C / 65% HR ± 5% o 30 °C ± 2 °C / 75% HR ± 5%	6 meses
Estabilidad a largo plazo	5 °C ± 3 °C	12 meses

- b) Para los estudios de estabilidad acelerados, si el producto está contenido en un envase semipermeable debe presentarse información sobre la evaluación de la cantidad de pérdida de agua.

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	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 de pequeñas excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en el rotulado, se deben realizar estudios en un solo lote (a escala piloto o industrial) a temperatura elevada como 5 °C ± 3 °C ó 25 °C ± 2 °C ó 30 °C ± 2 °C, por un periodo apropiado.

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.

6.1.8 Cambios significativos en el estudio de estabilidad acelerado

Los cambios significativos en los estudios de estabilidad acelerados son los siguientes:

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;

2. Alteraciones del pH fuera del rango especificado;
3. Incumplimiento de los criterios de aceptación en el ensayo de disolución para 12 unidades de dosificación;
4. Aumento de concentración de los productos de degradación o sustancias relacionadas más allá de los límites establecidos;
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. Sin embargo, se pueden esperar algunos cambios en los atributos físicos (por ejemplo: ablandamiento de los supositorios, fusión de las cremas, pérdida parcial de la adhesión para un producto transdérmico) bajo condiciones aceleradas.

Si ocurriese un cambio significativo durante los estudios de estabilidad acelerados, se aplica lo indicado en el literal c) del numeral 1) del numeral 6.1.13.

6.1.9 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 sea inmediatamente usado en su totalidad.

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

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 son mezclados con diferentes solventes u otros productos.
2. El diseño del estudio debe realizarse en la medida de lo posible para simular el uso del producto en la práctica al inicio y final del período de uso propuesto.
3. El estudio debe realizarse como mínimo en 2 lotes a escala piloto, uno de ellos debe ser seleccionado para realizar los ensayos al final de la vida útil propuesta o establecida. 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 en el punto final del estudio de estabilidad presentado. Esta prueba no se repite con otros lotes, a menos que se presenten cambios en el registro sanitario que puedan afectar al producto.
4. Los ensayos a realizar son los susceptibles a cambios físicos, químicos y microbiológicos, de acuerdo a la forma farmacéutica, por ejemplo:



- a) Físicos: Aspecto, color, claridad, partículas extrañas;
 - b) Químicos y fisicoquímicos: Valoración, productos de degradación, pH;
 - c) Microbiológicos: Recuento microbiano, esterilidad.
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 que varía desde las 0 a las 24 horas y debe incluir los ensayos de aspecto, pH y valoración de IFAs, a menos que pueda demostrarse con documentación técnica, que son estables y no hay incompatibilidad.

6.1.10 Estudios de estabilidad reducidos

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

6.1.11 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 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 requiere presentar dichas pruebas.

6.1.12 Programa de seguimiento de estudio de estabilidad

1. Después de haber obtenido el registro sanitario y fabricado los 3 ó 2 primeros lotes industriales, la estabilidad del producto debe ser monitorizada de acuerdo a un programa de seguimiento de estudio de estabilidad a lo largo de su vida útil y en las condiciones de almacenamiento según las indicadas en la presente Norma Técnica de Salud, consistentes con las condiciones de almacenamiento del rotulado autorizado, a fin de detectar cualquier evento en la estabilidad asociado con la formulación en el sistema envase cierre en el cual se comercializa el producto.
2. El programa de seguimiento de estudio de estabilidad se aplica en:
 - a) Al menos un lote por año del producto fabricado, en el que se prioricen los productos con IFAs menos estable: Debe ingresar al programa de seguimiento de estudio de estabilidad a menos que no haya producción en el año. La frecuencia de análisis puede ser realizado al menos anualmente de acuerdo a las condiciones de almacenamiento indicadas en el numeral 6.1.7 de la presente Norma Técnica de Salud;
 - b) Estudios de estabilidad en producto a granel, si este no es envasado inmediatamente y cuando dichos estudios no se han realizado en la etapa de desarrollo. Las condiciones de almacenamiento, frecuencia de análisis y tiempo de duración los establece el fabricante;



NTS N° 182 -Minsa/DIGEMID-2022
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS

- c) Cualquier cambio o desviación significativa en el proceso de fabricación o el sistema envase cierre;
3. El programa de seguimiento de estudio de estabilidad debe estar escrito en un protocolo y los resultados formalizados en un reporte.
4. El protocolo del programa de seguimiento de estudio de estabilidad debe abarcar toda la vida útil y debe incluir, como mínimo, 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;
 - f) Descripción de las condiciones de almacenamiento, según lo dispuesto en el apartado numeral 6.1.7 de la presente Norma Técnica de Salud;
 - g) Otros parámetros aplicables para el producto.

El protocolo del programa de seguimiento de estudio de estabilidad puede ser diferente del estudio inicial de estabilidad a largo plazo presentado para la obtención del registro sanitario, siempre que este cambio esté justificado y documentado en el protocolo.

5. La cantidad de lotes y la frecuencia de ensayos deben permitir realizar un análisis de tendencia;
6. Los diseños reducidos (estudios de estabilidad de extremos o de corchetes y estudios de estabilidad por matrices) pueden ser aplicados en el programa de seguimiento de estudio de estabilidad y deben encontrarse contemplados en el protocolo;
7. El resumen de toda la data generada, incluyendo conclusiones provisionales sobre el programa, deben estar escritos y actualizados periódicamente;
8. Con el resultado de estos estudios se puede disminuir o aumentar la vida útil.

6.1.13 Periodo de validez

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

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 6 ó 12 meses presenten poca o ninguna variabilidad, no es necesario realizar análisis estadísticos y se otorga un periodo de validez tentativo máximo de 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 ICH o de la OMS, referido a la evaluación de los datos de estabilidad. El periodo de validez tentativo otorgado no excede de los 24 meses;



NTS N° 182 -MINSA/DIGEMID-2022
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS

- c) Si se presentan cambios significativos en los estudios de estabilidad acelerados, se aceptan los estudios de estabilidad a largo plazo, asignando el siguiente período de validez:
 - c.1) Período de validez tentativo: Igual al periodo establecido en el estudio presentado con un máximo de 24 meses, realizado con lotes a escala piloto.
 - c.2) Período de validez comprobado: Igual al periodo establecido en el estudio presentado con un máximo de 60 meses, realizado con lotes industriales.
- 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) Período de validez tentativo: Igual al periodo establecido en el estudio con un máximo de 24 meses, realizado con lotes a escala piloto.
 - a.2) Período de validez comprobado: Igual al periodo establecido en el estudio con un máximo de 60 meses, realizado con lotes industriales.
 - b) Los productos que se pretenden almacenar por debajo de -20°C deben ser tratados en cada caso.

6.1.14 Continuación de los estudios de estabilidad

Los estudios de estabilidad a largo plazo con los que se autorizó el registro sanitario o el cambio mayor en el registro sanitario deben continuar hasta establecer firmemente el periodo de validez comprobado. Al concluir estos estudios de estabilidad, deben ser enviados a la ANM antes de solicitar la reinscripción del producto, para su evaluación, y de corresponder, su incorporación en los antecedentes del registro sanitario.

Si la presentación de la documentación con la que se autorizó el registro sanitario o el cambio mayor en el registro sanitario incluyó estudios de estabilidad a largo plazo de lotes industriales como se especificó en el numeral 6.1.1 de la presente Norma Técnica de Salud, cubriendo el periodo de validez, se considera que esta 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 numeral 6.1.1 de la presente Norma Técnica de Salud, 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 numeral 6.1.1 de la presente Norma Técnica de Salud, 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 de los lotes industriales adicionales hasta completar 2 ó 3 lotes según el numeral 6.1.1 de la presente Norma Técnica de Salud;
- 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



NTS N° 182 -Minsa/DIGEMID-2022
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS

propuesto y realizar estudios de estabilidad a largo plazo a los 2 ó 3 primeros lotes industriales según el numeral 6.1.1 de la Norma Técnica de Salud.

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

6.1.15 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	Almacénese a temperatura no mayor de 30 °C o No almacenar por encima de 30 °C	Hasta 30 °C
	Almacénese entre 15 °C y 30 °C	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	Almacénese a temperatura no mayor de 30 °C o No almacenar por encima de 30 °C	Hasta 30 °C
	Almacénese entre 15 °C y 30 °C	De 15 °C a 30 °C
5 °C ± 3 °C	Almacenar en refrigeración de 2 °C a 8 °C	Refrigeración
-20 °C ± 5 °C	Almacénese de -25 °C a -15 °C	Congelación
-	Protéjase de la humedad	Menor a 60% HR. Debe brindarse al usuario el producto en un envase resistente para esto.



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.

6.2 CONTENIDO DEL DOCUMENTO DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

6.2.1 Contenido del documento de los estudios de estabilidad

Para los fines de inscripción o cambio mayor en el registro sanitario de las especialidades farmacéuticas o actualización de los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo autorizados en el registro sanitario o el cambio mayor en el registro sanitario referido a la vida útil, 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, laboratorio que encarga la fabricación u otro laboratorio de control de calidad 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 estudio de estabilidad debe contener la siguiente información:

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 de la especialidad farmacéutica, IFA, cantidad del IFA y forma 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, 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-
- 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 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) Número de lotes empleados (identificación de los lotes);
 - g.2) Tamaño de los lotes: Colocar la cantidad en unidades fabricadas o el tamaño del granel en caso de ser cremas o soluciones;
 - g.3) Tipo de lotes: Lotes a escala piloto o industriales;
 - g.4) 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 el anexo de la presente Norma Técnica de Salud;
- 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, cuando 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 el anexo de la presente Norma Técnica de Salud 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) Firma del/de la (de los/las) responsable(s) del estudio de estabilidad.

2. Reporte de estudio de estabilidad

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

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



NTS N° 182 -MINS/DIGEMID-2022
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS

- 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) Información de las muestras estudiadas:
 - e.1) Fórmula cuali-cuantitativa del producto;
 - e.2) Número de lotes empleados (identificación de lotes);
 - e.3) Tamaño de los lotes: Colocar la cantidad en unidades fabricadas o el tamaño del granel en caso de ser cremas o soluciones;
 - e.4) Tipo de lotes: Lotes a escala piloto o industrial;
 - e.5) Estimado del tamaño del lote industrial, si los lotes enviados son lotes a escala piloto;
 - e.6) Fecha de fabricación de los lotes;
 - e.7) Información sobre el IFA: Incluir el número de lote del o los IFAs utilizados en la fabricación del producto en estudio.
- f) Descripción del sistema envase cierre empleado;
- g) Condiciones de almacenamiento, colocar las condiciones de temperatura, humedad de acuerdo al estudio;
- h) Tipo de estudio: Estabilidad acelerado y/o largo plazo;
- i) Ensayos y especificaciones del estudio de estabilidad;
- j) Técnica analítica: Farmacopea de referencia o técnica propia;
- k) Resultados iniciales correspondientes al producto terminado y a los diferentes intervalos de estudio por cada lote. Los resultados numéricos deben ser cuantitativos. Asimismo, para el ensayo de disolución se deben reportar los resultados individuales y el promedio;
- l) Cálculos y resultados estadísticos, cuando apliquen;
- m) Resultados: Deben presentarse en forma de tablas y gráficas de tendencia; esta última cuando corresponda.
- n) Discusión: Deben indicarse las observaciones realizadas durante el estudio, si se presentan.
- o) Conclusiones: Deben colocarse las conclusiones del estudio, incluyendo la propuesta del período de vida útil y las recomendaciones de almacenamiento;



p) Firma del/de la (de los/las) responsable(s) 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.

6.3 PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

6.3.1 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 administrado 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 la presente Norma Técnica de Salud.

6.3.2 Estudios de estabilidad para la reinscripción en el registro sanitario de las especialidades farmacéuticas

Los estudios de estabilidad a largo plazo con los que se autorizó el registro sanitario o el cambio mayor en el registro sanitario deben continuar hasta establecer firmemente el periodo de validez comprobado. Al concluir estos estudios de estabilidad, deben ser enviados a la ANM antes de solicitar la reinscripción del producto, para su evaluación, y de corresponder, su incorporación en los antecedentes del registro sanitario.

El titular del registro sanitario debe actualizar los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo autorizados en el registro sanitario o autorizados en el cambio mayor en el registro sanitario referido a la vida útil, teniendo en cuenta:

1. Los estudios de estabilidad deben cubrir la vida útil, considerando lo establecido en el numeral 6.1.14 de la presente Norma Técnica de Salud.
2. Los estudios de estabilidad se tienen por presentados en la reinscripción, si se entregaron estudios de estabilidad a largo plazo concluidos y realizados en lotes industriales de acuerdo a lo indicado en la presente Norma Técnica de Salud, debiendo presentar en este caso una declaración jurada que exprese que dichos estudios de la especialidad farmacéutica no han sufrido variación y, en caso de haber sufrido cambios estos se encuentren autorizados.
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 han fabricado lotes industriales desde la autorización del registro sanitario, el titular del registro sanitario debe presentar:
 - a.1) Antes de la primera reinscripción, los estudios de estabilidad de lotes a escala piloto de acuerdo con lo indicado en la presente Norma Técnica de Salud;
 - a.2) Antes de la segunda reinscripción, los estudios de estabilidad a largo plazo cubriendo la vida útil en lotes industriales.



NTS N° 182 -Minsa/DIGEMID-2022
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS

- b) Si la cantidad de lotes industriales fabricados desde la autorización del registro sanitario aún no llegan a la cantidad establecida en el numeral 6.1.14 de la presente Norma Técnica de Salud, el titular del registro sanitario debe presentar:
- b.1) Antes de la primera reinscripción, los estudios de estabilidad a largo plazo hasta donde se encuentren con los lotes fabricados, cubriendo los lotes faltantes con 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) Antes de la segunda reinscripción, los estudios de estabilidad a largo plazo cubriendo la vida útil en lotes industriales.
- c) Si se cuenta con la cantidad de lotes industriales de acuerdo a lo establecido en el numeral 6.1.14 de la presente Norma Técnica de Salud, y dichos estudios aún no cubren la vida útil debido a que se fabrican en fechas cercanas a la reinscripción, el titular del registro sanitario debe presentar:
- c.1) Antes de la primera reinscripción, los estudios de estabilidad hasta donde se encuentren;
 - c.2) Antes de la segunda reinscripción, los estudios de estabilidad a largo plazo cubriendo la vida útil en lotes industriales.

6.3.3 Estudios de estabilidad para los cambios mayores en el registro sanitario de las especialidades farmacéuticas

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 mayores 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 la presente Norma Técnica de Salud.



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 titular del registro sanitario 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 es máximo de 60 meses; para ello, se requiere presentar estudios de estabilidad a largo plazo realizados en lotes industriales. No se puede ampliar la vida útil con lotes a escala piloto.

La reducción de la vida útil se puede 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 estudio de estabilidad.

6.3.4 Otras consideraciones específicas

Excepcionalmente, para las cremas, ungüentos, supositorios, óvulos y otros por la naturaleza del IFA, 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 $60\%\text{HR} \pm 5\%\text{HR}$ de acuerdo a lo establecido en la presente Norma Técnica de Salud, 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 evalúa que se haya considerado al menos una de 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.

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

VII. RESPONSABILIDADES

- 7.1 El Ministerio de Salud como Autoridad Nacional de Salud (ANS), a través de la DIGEMID, como ANM es responsable de la difusión de la presente Norma Técnica de Salud hasta el nivel regional, así como de la evaluación y supervisión de su cumplimiento.
- 7.2 Los administrados y titulares del registro sanitario de los productos farmacéuticos son responsables del cumplimiento de la presente Norma Técnica de Salud, en lo que corresponda.

VIII. DISPOSICIONES FINALES

- 8.1 Se consideran IFAs menos estables a los contenidos en el Listado aprobado mediante Resolución Ministerial N° 061-2014/MINSA, hasta la aprobación de un nuevo listado por parte de la ANM.
- 8.2 La ANM evalúa las actualizaciones de los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo autorizados en el registro sanitario o el cambio mayor en el registro sanitario referido a la vida útil, a efecto de su autorización.
- 8.3. Los procedimientos administrativos iniciados antes de la entrada en vigor de la presente Norma Técnica de Salud se rigen por lo establecido en la Directiva Sanitaria N° 031-MINSA/DIGEMID-V.01 "Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de estabilidad de medicamentos", aprobada por Resolución Ministerial N° 805-2009/MINSA, hasta la conclusión del procedimiento administrativo.
- 8.4. Excepcionalmente a lo dispuesto en el numeral 6.3.3 de la presente Norma Técnica de Salud, y en los casos que los registros sanitarios continúen vigentes a la entrada en vigor de esta Norma Técnica de Salud, el titular del registro sanitario de la especialidad farmacéutica debe presentar antes de su próxima reinscripción del registro sanitario, los estudios de estabilidad en lotes industriales de acuerdo a lo señalado en la presente Norma Técnica de Salud con 6 meses de estudio como mínimo en zona IVa, conservando la vida útil autorizada. Posteriormente, antes de la siguiente reinscripción, el titular del registro sanitario debe presentar los estudios de estabilidad concluidos que fueron presentados antes de la última reinscripción autorizada, incluyendo los estudios de estabilidad en uso y de fotoestabilidad de acuerdo a la forma farmacéutica y naturaleza del producto, según lo dispuesto en la presente Norma Técnica de Salud.

IX. ANEXO



ANEXO
ENSAYOS MÍNIMOS GENERALES POR FORMA FARMACÉUTICA
Tabla 1

ENSAYOS	FORMA FARMACÉUTICA					
	Tableta	Cápsula	Polvo para reconstituir de uso oral	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Polvo para uso tópico	Polvo 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 (5)	Sí (5)	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.

- (1) Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido acuoso.
 (2) De acuerdo a las especificaciones del fabricante. 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) Después de su disolución o suspensión se deben realizar también los ensayos correspondientes a soluciones o suspensiones, antes y después de la reconstitución.
 (5) Ensayo realizado después de la reconstitución del polvo.
 N.A. No aplica



NTS N° 182 -Minsa/DIGEMID-2022
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS

Tabla 2

ENSAYOS	FORMA FARMACÉUTICA		
	Supositorio y óvulo	Gel, crema, loción y ungüento ótico y tópico	Gel, crema, loción y ungüento oftálmico
Aspecto	Sí	Sí	Sí
Valoración	Sí	Sí	Sí
pH	N.A.	Sí	Sí
Viscosidad (Inicial y final)	N.A.	Sí	Sí (1)
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. Si la referencia es una farmacopea, debe ser la vigente a la fecha de inicio del estudio



NTS N° 182 -Minsa/DIGEMID-2022
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS

Tabla 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 (1)
Examen microbiológico (inicial y final)	Sí	N.A.	Sí	N.A.	Sí	N.A.
Esterilidad (inicial y final)	N.A.	Sí	N.A.	Sí	N.A.	Sí
Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial)	N.A.	Sí (2)	N.A.	Sí	N.A.	Sí (2)

- (1) De acuerdo a las especificaciones del fabricante. Si la referencia es una farmacopea, debe ser la vigente a la fecha de inicio del estudio
(2) Cuando sea de uso parenteral



NTS N° 182 -Minsa/DIGEMID-2022
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS

Tabla 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. Si la referencia es una farmacopea, debe ser la vigente a la fecha de inicio del estudio

X. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Guidance for Industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products Questions and Answers. Food and Drug Administration – May 2014.
- 2) Guidance: Stability testing for prescription medicines. Scientific Evaluation Branch; Laboratories Branch; Regulatory Guidance Team. March 2017
- 3) Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products, February 2003
- 4) Q1B Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products, November 1996
- 5) Q1C Stability Testing for New Dosage Forms, November 1996
- 6) Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products, February 2002
- 7) Q1E Evaluation for Stability Data, February 2003
- 8) Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Fifty-second report. Geneva: World Health Organization; 2018: Annex 10 (WHO Technical Report Series, No. 1010).

