

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Propuesta de reglamento peruano que regule los
estudios de estabilidad de productos biotecnológicos**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica

AUTOR

Lizabeth Viane LLAHUILLA COTA

Lizet Luz QUIÑONEZ SOLIS

ASESOR

José Fidel JÁUREGUI MALDONADO

Lima - Perú

2018

A mis abuelos, padres, hermana y tíos, por su apoyo incondicional en todo momento de mi vida.

A todas aquellas personas que me dieron el valor de asumir nuevos retos y me brindaron su sincera amistad a lo largo de estos años.

Lizbeth Viane Llahuilla Cota

A mi madre por su amor y apoyo incondicional a lo largo de mi vida, por ser mi fuente de inspiración y por ser quien me da la fortaleza que necesito.

A mi hermana por su cariño y por la motivación que siempre me brinda.

A mis abuelitos, tíos y primas por acompañarme en este camino.

A mi compañera de tesis, por haberme permitido compartir este proyecto con ella y por su amistad brindada.

A mis amigos de siempre por su amistad sincera y por ser parte de mi vida.

Lizet Quiñonez Solis

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por guiarnos en nuestro camino y permitirnos llegar a éste momento importante de nuestra vida profesional.

A la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y a la Facultad de Farmacia y Bioquímica, por formarnos como profesionales a lo largo de estos 6 años.

A nuestro asesor **Q.F. José Jáuregui Maldonado**, por su apoyo y disponibilidad para la realización de esta tesis y por su importante aporte en la realización de la misma.

A los respetables miembros del jurado examinador y calificador: **Dr. José Juárez Eyzaguirre, Mg. Julio Ruiz Quiroz, Q.F Juan José Ponce Cobos y Q.F Alfredo Castillo Calle**, por el tiempo dedicado a la revisión detallada de este trabajo y por sus valiosas recomendaciones para mejora de la misma.

A la empresa **D&M PHARMA PERÚ**, por su apoyo en la elaboración del presente trabajo.

RESUMEN

Actualmente la directiva sanitaria peruana de estudios de estabilidad de medicamentos, publicada en el año 2009, solo considera a los medicamentos de síntesis química. Por lo tanto, la regulación peruana vigente no garantiza que los productos biotecnológicos registrados en el país sean eficaces, seguros y de calidad debida a que la normativa de estabilidad no está alineada con los criterios normalizados internacionales para la evaluación de los estudios de estabilidad. En respuesta a esta disyuntiva, el objetivo de la presente tesis fue "proponer un reglamento peruano que regule los estudios de estabilidad de productos biotecnológicos". La tesis estuvo enmarcada en el diseño de investigación descriptivo transversal prospectivo. Se empleó la búsqueda y evaluación de la información científica y un análisis comparativo entre la normativa peruana vigente publicada por DIGEMID y los lineamientos de los estudios de estabilidad de productos biotecnológicos de la Organización Mundial de la Salud, Conferencia Internacional de la Armonización, Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cuba) y del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Colombia). Con esto, se elaboró una propuesta de reglamento peruano que regule los estudios de estabilidad de productos biotecnológicos.

Palabras clave: producto biotecnológico, reglamento, estudios de estabilidad, DIGEMID.

SUMMARY

Currently, the Peruvian health directive for drug stability studies, published in 2009, only considers chemical synthesis drugs. Therefore, the current Peruvian regulation does not guarantee that the biotechnological products registered in the country are effective, safe and of high quality because the stability regulations are not aligned with the international standardized criteria for the evaluation of stability studies. In response to this dilemma, the objective of this thesis was to "propose a Peruvian regulation that regulates the stability studies of biotechnological products". The thesis was framed in the design of prospective transversal descriptive research. The search and evaluation of the scientific information and a comparative analysis between the current Peruvian legislation published by DIGEMID and the guidelines of the stability studies of biotechnological products of the World Health Organization, International Conference on Harmonization, Center for Health State Control of Medicines, Equipment and Medical Devices (Cuba) and the National Institute of Drug and Food Surveillance (Colombia). With this, a proposal of Peruvian regulation that regulates the studies of stability of biotechnological products was elaborated.

Keywords: biotechnological product, regulation, stability studies, DIGEMID.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
SUMMARY.....	2
I. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. Objeto General.....	7
1.2. Objetivos específicos.....	7
II. MARCO TEÓRICO.....	8
2.1 Productos biotecnológicos	8
2.2 Diferencias entre los medicamentos de síntesis química y los de origen biotecnológico	8
2.3 Técnicas de obtención de productos biotecnológicos	10
2.4 Estudios de estabilidad.....	11
2.5 Estabilidad de productos biológicos.....	13
2.6 Marco internacional	17
2.7 Marco nacional.....	24
2.8 Fundamento técnico del reglamento a proponer	29
III. METODOLOGÍA.....	36
3.1 Diseño del estudio	36
3.2 Procedimiento.....	36
IV. RESULTADOS.....	38
V. DISCUSIÓN.....	64
VI. CONCLUSIONES.....	71
VII. RECOMENDACIONES	72
VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
IX. ANEXOS.....	82

Lista de figuras y tablas

- **Figura 1.** Comparación de un fármaco de síntesis con los productos biológicos..... **9**
- **Figura 2.** Estructura molecular de un anticuerpo monoclonal frente a la de un fármaco de molécula pequeña.....**9**
- **Figura 3.** Problemas de los medicamentos biotecnológicos durante las etapas de producción, transporte, almacenamiento, administración y sus consecuencias (círculo exterior de barras).**16**
- **Tabla 1.** Comparación entre los medicamentos tradicionales y los bioterapéuticos.**10**
- **Tabla 2.** Objetivos de los estudios de estabilidad.....**11**
- **Tabla 3.** Consideraciones para el rotulado.....**26**
- **Tabla 4.** Consideraciones adicionales para el rotulado.....**26**
- **Tabla 5.** Comparación entre los requisitos exigidos por la OMS para la presentación de los estudios de estabilidad de los productos biotecnológicos y la normativa peruana vigente para la presentación de los estudios de estabilidad.....**38**
- **Tabla 6.** Comparación entre los requisitos exigidos por CECMED – Cuba para la presentación de los estudios de estabilidad de los productos biotecnológicos y la normativa peruana vigente para la presentación de los estudios de estabilidad.....**39**
- **Tabla 7.** Comparación entre los requisitos exigidos por INVIMA-Colombia para la presentación de los estudios de estabilidad de los productos biotecnológicos y la normativa peruana vigente para la presentación de los estudios de estabilidad.....**40**
- **Tabla 8.** Comparación entre los requisitos exigidos por la ICH para la presentación de los estudios de estabilidad de los productos biotecnológicos y la normativa peruana vigente para la presentación de los estudios de estabilidad.....**41**

Lista de abreviaturas y acrónimos

- ADN: ácido desoxirribonucleico
- ADNr: ácido desoxirribonucleico recombinante
- ANM: Autoridad Nacional de Medicamentos
- BPM: Buenas Prácticas de Manufactura
- BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio
- CECMED: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos de Cuba
- DIGEMID: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
- FDA: Food and Drug Administration (Administración de Drogas y Alimentos)
- ICH: International Conference on Harmonisation (Conferencia Internacional para la Armonización)
- IFA: ingrediente farmacéutico activo
- ISP: Instituto de Salud Pública de Chile
- INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- Red PARF: Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

I. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los productos biotecnológicos como productos biológicos obtenidos a partir de organismos genéticamente modificados; tales como los factores de crecimiento, hormonas, péptidos, proteínas y citoquinas. Originalmente fueron extraídos de tejidos y secreciones, frecuentemente de origen humano¹.

El avance de la tecnología del ADN recombinante mejoró la producción de los productos biotecnológicos con una mayor pureza y una elevada concentración².

En el año 2016 los productos biológicos representaban 3,5% del total de productos farmacéuticos registrados en el Perú. Hasta octubre del 2017 estaban registrados 474 productos biológicos; de los cuales 263 corresponden a productos biotecnológicos³.

Los estudios de estabilidad de los productos biotecnológicos, debido a la naturaleza de sus sustancias activas biológicas, requieren un enfoque diferente respecto a los estudios de estabilidad realizados para los productos farmacéuticos tradicionales⁴. Las condiciones de almacenamiento recomendadas por los fabricantes sobre la base de los estudios de estabilidad, deben garantizar el mantenimiento óptimo de los productos biotecnológicos a lo largo del tiempo de conservación de los mismos⁵.

A partir de los estudios de estabilidad de los productos biotecnológicos, se debe desarrollar un protocolo detallado para la evaluación de la estabilidad del ingrediente farmacéutico activo (IFA) y producto terminado, en apoyo de las condiciones de almacenamiento y periodo de expiración propuesto⁶. La información primaria para apoyar un periodo de almacenamiento propuesto del

IFA y producto terminado se debe basar en estudios a largo plazo o tiempo real y a condiciones reales. Además, estos deben ser apoyados por estudios de estabilidad a condiciones aceleradas y de estrés, según esté disponible, para justificar la vida útil reclamada. Este estudio debe incluir todos los productos intermedios almacenados⁷.

De esta manera se requiere normativas que regulen a los productos biotecnológicos para que el Perú esté a la vanguardia de nuevas terapias garantizando así la eficacia, seguridad y calidad de estos medicamentos.

1.1. Objetivo general

Elaborar una propuesta de Reglamento que regule los estudios de estabilidad de productos biotecnológicos.

1.2. Objetivos específicos

- Revisar la información científica relacionada con los estudios de estabilidad de productos biotecnológicos.
- Comparar las normativas y guías internacionales sobre los estudios de estabilidad de productos biotecnológicos con la Directiva Peruana de estabilidad de medicamentos de síntesis química.
- Fundamentar técnicamente los requerimientos del reglamento a proponer.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Productos biotecnológicos

Son aquellos productos biológicos obtenidos por técnicas de biotecnología moderna como la técnica del ADN recombinante y la tecnología del hibridoma (anticuerpos monoclonales). Generalmente, las sustancias activas han sido producidas por fermentación o por un sistema de expresión de cultivo celular específico a través de un proceso biotecnológico⁸.

Los productos biotecnológicos elaborados con la técnica del ADN recombinante han proporcionado un gran avance en la efectividad y seguridad de los péptidos y las proteínas terapéuticas⁹.

Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos homogéneos producidos por una célula híbrida producto de la fusión de un clon de linfocitos B, descendiente de una sola y única célula madre, y una célula plasmática tumoral. Son una clase importante de productos biotecnológicos que han logrado un éxito excepcional en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas y amenazantes para la vida¹⁰.

La principal desventaja de ambos productos es la inmunogenicidad potencial de las sustancias activas, ocasionando una reducción de la efectividad y eventos adversos para el paciente^{9, 10}.

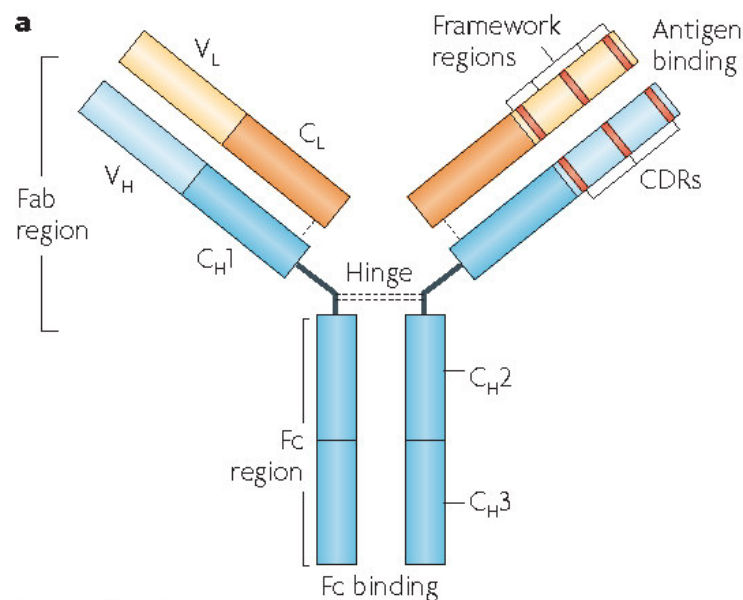
2.2. Diferencias entre medicamentos de síntesis química y los de origen biotecnológico

La actividad biológica de las sustancias activas de los productos biotecnológicos depende de la conformación molecular ocasionada por las fuerzas covalentes y no covalentes¹¹. Debido al alto peso molecular de las sustancias activas, por lo general mayor de 5000 Daltons, y a los plegamientos de la cadena polipeptídica sobre sí misma, poseen

estructuras de mayor complejidad que los fármacos tradicionales^{12,13}
(Figuras 1 y 2) (Tabla 1).



Figura 1. Comparación de un fármaco de síntesis con los productos biológicos¹².
Fuente: Página web. Hospira. Biosimilares en comparación con los fármacos genéricos.



Types of mAbs

Murine	Entirely murine amino acids	'o' = mouse e.g. mur <u>o</u> monab
Chimeric	Human constant (C) + murine variable (V) regions	'xi' = chimeric e.g. ritux <u>i</u> mab
Humanized	Murine complementarity determining regions (CDRs)	'zu' = humanized e.g. alemtu <u>z</u> umab
Human	Entirely human amino acids	'u' = human e.g. adalim <u>u</u> mab

Figura 2. Estructura de un anticuerpo monoclonal¹⁴

Fuente: Revista Nature Reviews Drug Discovery, The safety and side effects of monoclonal antibodies, Trevor H, Harald K., Thomas S., Jane M., Andrew G.

Tabla 1. Comparación entre los medicamentos tradicionales y los productos biotecnológicos¹³.

Propiedad	Medicamento de síntesis química	Producto biotecnológico
Origen	Inorgánico y orgánico	Generalmente proteicos
Producción	Síntesis química	Producidos biotecnológicamente por líneas celulares
Peso molecular	Bajo peso molecular	Alto peso molecular
Producto definido por	Conformación química	Actividad biológica; análisis bioquímico; por el proceso de fabricación
Especificidad	Baja	Alta
Caracterización	Completamente por métodos analíticos	Dificultad para la caracterización
Purificación	Fácil de purificar	Proceso largo y complejo
Proceso de producción	No afectado por cambios leves en el proceso de producción y medioambientales	Altamente susceptible a los cambios leves en el proceso de producción y medioambientales
Contaminantes	Generalmente eliminados, detectable y removibles	Contaminación altamente posible con difícil detección y con remoción posible en algunos casos

Fuente¹³: Revista Dovepress, Biosimilar: una descripción general; Bhupinder S, Vikrant S.

2.3. Técnicas de obtención de productos biotecnológicos

a) Tecnología del ADN recombinante

El proceso consiste en tomar una porción del ADN de un organismo (virus, plantas o bacterias), manipularlo e insertarlo dentro de otro organismo¹⁵.

b) Tecnología del hibridoma

La técnica consiste en la fusión de las células B con células tumorales.

Estas células fusionadas híbridas, llamadas hibridomas, pueden

multiplicarse rápida e indefinidamente y producir gran cantidad de anticuerpos¹⁶.

2.4. Estudios de estabilidad

La estabilidad es la capacidad de una sustancia, formulación o producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas, terapéuticas y biofarmacéuticas dentro de los límites establecidos a lo largo de su tiempo de conservación¹⁶ (Tabla 2). En un estudio de estabilidad se investiga el efecto de las variaciones de temperatura, tiempo, humedad, intensidad de la luz y presión parcial de vapor sobre el producto¹⁷.

Tabla 2. Objetivos de los estudios de estabilidad¹⁶.

Objetivo	Tipo de estudio	Aplicación
Seleccionar formulaciones adecuadas (respecto a la estabilidad) y sistemas de cierre del recipiente adecuados	Acelerado	Desarrollo del producto
Determinar el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento	Acelerado y en tiempo real	Desarrollo del producto y del expediente de registro
Comprobar el tiempo de conservación declarado	Tiempo real	Expediente de registro
Verificar que no se han producido cambios en la formulación o el proceso de fabricación que puedan perjudicar la estabilidad del producto	Acelerado y en tiempo real	Garantía de la calidad en general, incluido el control de calidad

Fuente¹⁶: OMS, Anexo 5, Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos.

Existen los siguientes tipos de estudios de estabilidad:

2.4.1. Estabilidad a largo plazo o en tiempo real

Está relacionada con las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de un medicamento, durante y más allá del periodo de almacenamiento previsto; se realizan en muestras conservadas en condiciones de almacenamiento semejantes a las que existe en el mercado¹⁶.

Útil para determinar el tiempo de conservación, confirmar el tiempo de conservación previsto y recomendar las condiciones de almacenamiento¹⁸.

2.4.2. Estabilidad acelerada

Son estudios realizados con la finalidad de aumentar la tasa de degradación química y física de un medicamento sometiéndolo a condiciones de almacenamiento excesivas como parte del programa estructurado de pruebas de estabilidad. Los resultados de las pruebas aceleradas no siempre permiten predecir todas las alteraciones físicas¹⁹.

2.4.3. Estabilidad a condiciones de estrés

La degradación forzada es un proceso que involucra a los productos farmacéuticos como a los principios activos en condiciones más severas que los estudios acelerados, debido a esto, la degradación del producto puede ser estudiado para determinar la estabilidad de la molécula. Tiene como objetivo identificar los productos de degradación probables que ayudan a determinar la estabilidad

intrínseca de la molécula y establecer vías de degradación y validar los procedimientos indicadores de estabilidad^{16, 19}.

Las condiciones de almacenamiento recomendadas por los fabricantes sobre la base de los estudios de estabilidad deben garantizar el mantenimiento de la eficacia, seguridad y calidad a lo largo del tiempo de conservación del producto¹⁶.

2.5. Estabilidad de productos biológicos

Los estudios de estabilidad realizados para los productos farmacéuticos tradicionales son similares para los productos biotecnológicos; sin embargo, las naturalezas de las sustancias activas biológicas requieren enfoques diferentes⁶.

Para poder asegurar el mantenimiento de la actividad biológica y evitar la degradación, se necesitan condiciones exigentes para su almacenamiento. Generalmente se conservan a bajas temperaturas como la refrigeración (2 a 8°C), congelamiento (-10 a -20°C), o incluso temperaturas de almacenamiento ultra bajas (-40 a -80°C). Esto requiere de cámaras de estabilidad de baja temperatura calificadas^{20, 21}.

2.5.1. Problemas más comunes

Los problemas más comunes que se presentan en los productos biotecnológicos durante el proceso de producción son los siguientes (Figura 3):

a) Formación de agregados: es la formación de complejos entre las macromoléculas. Estos agregados pueden ser dímeros, trímeros y los más pesados multímeros. Los complejos pueden estar

unidos covalentemente o solo a través de asociaciones o interacciones hidrofóbicas. La formación de agregados puede causar cambios en los enlaces proteicos y en la actividad (potencia), y han sido implicados en las reacciones inmunogénicas de los pacientes. El control de la formación de agregados durante el proceso y desarrollo de la formulación es muy importante, así como el desarrollo de métodos para su determinación. Cualquier número de factores puede dar lugar a la agregación, sobre todo calor y pH. En algunos casos la agregación puede conducir a la precipitación de la proteína²².

b) Oxidación: ocurre generalmente en los aminoácidos debido a exposición al aire, peróxido residual de los excipientes, o exposición a la luz ultravioleta o luz visible; en particular sobre metionina, cisteína, triptófano y tirosina. Los iones metálicos como hierro, zinc, cobre o tungsteno, que son usados en los procesos de producción, lixiviados del contacto de materiales o presentes en trazas en excipientes, pueden catalizar la oxidación, así como otros procesos de degradación^{22, 23}.

c) Deamidación: se presenta en asparagina y glutamina. El residuo de asparagina, dentro de la proteína terapéutica, puede producir la deamidación durante el proceso de producción y almacenamiento. Las especies deamidadas pueden conducir a cambios estructurales de proteínas, agregación, cambios en su farmacocinética, pérdida de la actividad y potencial inmunogenicidad²².

d) Excipientes: los excipientes pueden contribuir a la degradación de las proteínas. La adición de algunos estabilizantes puede llevar a la glicolisación y a otras reacciones que puedan afectar a la eficacia del producto. Por ello, es muy importante realizar un análisis previo de los posibles excipientes con la sustancia activa²².

e) Procesos de degradación: incluso aquellos que parecen pequeños en comparación con el tamaño relativamente grande de la molécula, pueden originar un gran cambio a la estructura secundaria o terciaria de una proteína. A fin de monitorear todas estas posibilidades, son necesarios múltiples métodos analíticos en los estudios de estabilidad para biológicos y biotecnológicos²².

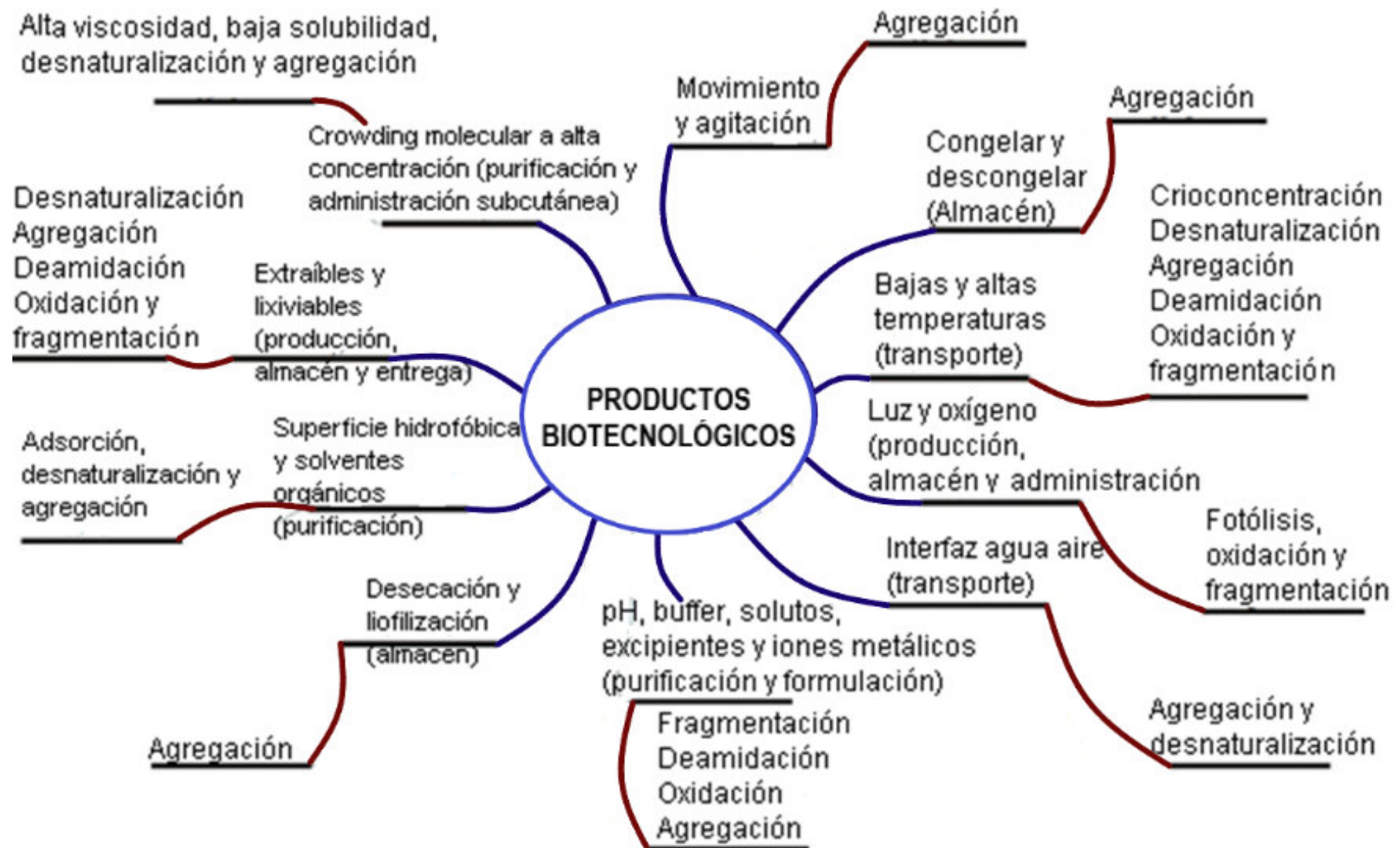


Figura 3: Problemas de los medicamentos biotecnológicos durante las etapas de producción, transporte, almacenamiento, administración y sus consecuencias (círculo exterior de barras) ²².

Fuente Libro Developability of biotherapeutics. Kumar Sandeep., Kumar Satish.

2.6. Marco internacional

Se encuentra la OMS y la ICH, ambos organismos internacionales que brindan normas y guías de recomendación.

2.6.1. Organización mundial de la salud⁷

Se debe desarrollar un protocolo detallado para la evaluación de la estabilidad del IFA y producto terminado, en apoyo de las condiciones de almacenamiento y periodo de expiración propuesto.

Cada producto debe permanecer dentro de sus especificaciones de estabilidad indicando los atributos y la potencia a lo largo de la vida útil propuesta. Las especificaciones deben derivarse de toda la información disponible usando métodos estadísticos apropiados en el momento de la solicitud del registro. No hay solo un ensayo o parámetro indicador que profile las características de estabilidad de los productos biotecnológicos. En consecuencia, el fabricante debe desarrollar un programa indicador de estabilidad que garantice que los cambios en la calidad y potencia del producto serán detectados.

La información primaria para apoyar un periodo de almacenamiento propuesto del IFA y producto terminado se debe basar en un estudio a largo plazo o tiempo real y a condiciones reales. Además, estos deben ser apoyados por estudios de estabilidad a condiciones aceleradas y de estrés, según esté disponible, para justificar la vida útil reclamada. Este estudio debe incluir todos los productos intermedios almacenados, o una selección de los más sensibles, según sea apropiado. Los estudios de estabilidad deben incluir una evaluación del impacto de todas las combinaciones del sistema

envase/cierre en la formulación de los productos biotecnológicos derivados del ADN recombinante.

La información de estabilidad debe ser proporcionada por al menos tres lotes, los cuales sean representativos de la producción y almacenamiento. Cuando se propone una vida útil de un año o menos, los estudios de estabilidad en tiempo real deben ser realizados mensualmente por los tres primeros meses y después en intervalos de tres meses. Para productos con vida útil propuesta de más de un año, los estudios deben ser realizados cada tres meses durante el primer año de almacenamiento, cada seis meses durante el segundo año y después de eso anualmente. Un mínimo de seis meses de información en el momento de la solicitud del registro debe ser presentada en casos donde el periodo de almacenamiento sea más de seis meses, al menos que se justifique de otra manera. Para periodos de almacenamiento menores a seis meses, la cantidad mínima de información de estabilidad al inicio de la solicitud debe ser determinada caso por caso. Se recomienda que los estudios de estabilidad bajo condiciones aceleradas y de estrés, incluyendo el impacto del envase/sistema cierre, se realicen en el producto terminado.

2.6.2. Conferencia internacional para la armonización²¹

En el caso que el material a granel deba almacenarse después de su fabricación, pero antes de la formulación y fabricación final, se deben proporcionar datos de estabilidad de al menos tres lotes cuya fabricación y almacenamiento sean representativos de la escala de

fabricación. Para los casos en los que se solicitan más de seis meses de almacenamiento, debe suministrarse, al momento de la presentación, un mínimo de datos de seis meses de estabilidad. Para fármacos con periodos de almacenamientos menores a seis meses, la cantidad mínima de datos de estabilidad para la presentación inicial se determinará basándose en cada caso en particular. Los datos de partidas realizadas, a escala piloto, correspondientes a un fármaco producido a una escala reducida de fermentación y purificación podrán proporcionarse en el momento en que se presente el expediente ante las agencias reguladoras, con el compromiso de colocar los primeros tres lotes de escala de fabricación en el programa de estabilidad a largo plazo después de su aprobación, y debe ser elaborado mediante un proceso y almacenado bajo condiciones representativas de aquellas usadas para la escala industrial. El fármaco ingresado en el programa de estabilidad debe ser almacenado en envases que sean representativos de aquellos usados para contener la sustancia durante la fabricación.

a) Productos intermedios: durante la fabricación de productos biotecnológicos o biológicos, la calidad y el control de ciertos productos intermedios puede ser fundamental para el producto final. En general, el fabricante debe identificar los productos intermedios y generar datos internos y límites de procesos que aseguren su estabilidad, dentro de los parámetros del proceso desarrollado.

Se permite el uso de datos a escala piloto; sin embargo, el fabricante debe establecer la conformidad de tales datos utilizando el proceso a escala de fabricación.

b) Producto terminado: deberá proporcionarse información sobre la estabilidad de al menos tres lotes del producto en el envase final, representativos de aquellos que se usarán a escala de fabricación. Cuando sea posible, los lotes del producto en el envase final, incluidos en la prueba de estabilidad, deben provenir de distintos lotes del material a granel. Para los casos en los que se solicitan más de seis meses de almacenamiento para el producto terminado, se debe suministrar al momento de la presentación del expediente un mínimo de datos de seis meses de estabilidad.

Para productos farmacéuticos con periodos de almacenamiento menores a 6 meses, la cantidad mínima de datos de estabilidad en la presentación inicial se determinará caso por caso. La fecha de caducidad del producto debe basarse en datos reales presentados como aval de la solicitud de registro. Deben efectuarse actualizaciones continuas de los datos de estabilidad inicial durante los procesos de revisión y evaluación.

La calidad del producto en el envase final, sometido a los estudios de estabilidad, debe ser representativa de la calidad del material utilizado en los estudios preclínicos y clínicos. Los datos de los lotes a escala piloto del producto farmacéutico podrán proporcionarse en el momento en que se presente el expediente

ante las agencias reguladoras, con el compromiso de incluir los primeros tres lotes a escala industrial en el programa de estabilidad a largo plazo después de su aprobación.

2.6.3. Colombia²⁵

La Guía de estabilidad de productos biológicos de Colombia, publicada en setiembre del 2016, considera los estudios de estabilidad para el IFA, productos intermedios, producto terminado, producto reconstituido, estudios de estabilidad para modificación del registro sanitario y para el seguimiento de buenas prácticas de manufactura. La guía indica lo siguiente, en relación a los estudios de estabilidad: estudios de estabilidad del IFA, los datos de estabilidad se deben obtener a partir de no menos de tres lotes para los que el proceso de producción, las condiciones de almacenamiento y los materiales del sistema envase/cierre deben ser representativos de la escala industrial. Para IFAs, con vida útil mayor a seis meses, los estudios se deben realizar por el tiempo de vida útil solicitado y, aquellos con vida útil menor a seis meses, deben ser los equivalentes al tiempo de muestreo que permita soportar la vida útil solicitada y serán determinados caso a caso.

Los datos de estudios realizados con lotes a escala piloto, del IFA y del producto terminado, podrán proporcionarse en el momento en que el expediente se presente al INVIMA, con la obligación de colocar en el programa de estabilidad a largo plazo los tres primeros lotes a escala industrial.

En los casos en los que la manufactura del producto biológico involucre la obtención de productos intermedios, la estabilidad se debe probar experimentalmente para dichos productos y se debe proporcionar la documentación por cada una de las etapas mencionadas para el producto en consideración.

Los datos de estabilidad que deben presentarse con la solicitud de registro sanitario para los productos farmacéuticos terminados, con períodos de almacenamiento menores a seis meses, deben ser los equivalentes al tiempo de muestreo que permita soportar la vida útil solicitada y estarán determinados caso a caso. Los lotes de productos biológicos que entren al programa de estabilidad se deben almacenar en envases que representen adecuadamente los contenedores que se utilizarán durante la fabricación a escala industrial.

El estudio de estabilidad que se realice para el producto terminado debe ser uno de los soportes para concluir respecto a las condiciones de almacenamiento y transporte para el mismo. En el caso de las renovaciones, se deben presentar los estudios de estabilidad de los últimos tres lotes que demuestren y hayan culminado el tiempo de vida útil otorgada o los estudios de estabilidad en proceso que posea a la fecha, siempre y cuando no exista un cambio sustancial previo que afecte la eficacia, la seguridad y calidad del producto.

Se debe demostrar la estabilidad de los medicamentos productos después de su reconstitución o dilución en las condiciones indicadas

por el fabricante. En el estudio de estabilidad de estos productos se deben incluir los tiempos de muestreo que cubran toda la vida útil propuesta del producto farmacéutico terminado.

Se deben presentar los estudios de estabilidad en los casos en que el laboratorio fabricante efectúe modificaciones en cualquier etapa del proceso de fabricación o cambio de proveedores de IFAs u otros materiales de partida, material de envase, cambios en la formulación, cambio en el lugar de fabricación y otros que impacten la estabilidad del producto, con el fin de asegurar el mantenimiento de las características inicialmente otorgadas (eficacia, seguridad y calidad).

2.6.4. Cuba²⁶

El Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos (CECMED), en la regulación N° 25-2000, establece los requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos biológicos y biotecnológicos. Esta regulación considera los estudios de estabilidad para el IFA, productos intermedios o intermediarios y para el producto terminado. En los estudios de estabilidad del producto terminado, la calidad del sistema envase/cierre debe ser representativo de la calidad del material empleado en los estudios preclínicos y clínicos.

El periodo de validez de los productos biológicos/biotecnológicos puede ser desde días hasta varios años. Se basa en los estudios de estabilidad a largo plazo. También considera como necesarios los estudios de estabilidad acelerados y de estrés, debido a que aportan

información sobre el perfil de degradación del IFA y el producto, y sobre el comportamiento del producto ante periodos cortos fuera de las condiciones de almacenamiento establecidas respectivamente. Para los productos liofilizados la estabilidad se debe demostrar después de la reconstitución en las condiciones y el máximo periodo de almacenamiento especificado en el etiquetado.

Cuando se propone un plazo de validez de un año o menos, los estudios de estabilidad deben tener una frecuencia de muestreo mensual durante los tres primeros y después cada tres meses (0, 1, 2, 3, 6, 9 y 12 meses).

Cuando se propone un plazo de validez de más de un año, los estudios deben realizarse cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente.

2.7. Marco peruano

Actualmente, en el Perú no existe un reglamento que regule los estudios de estabilidad de productos biotecnológicos. Solo contamos con regulación para los medicamentos obtenidos por síntesis química.

Directiva Sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos obtenidos por síntesis química²⁷.

a) Selección de lotes

- Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en no menos de tres 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, 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. 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.

b) 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 primario.

c) 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 (Anexos 1, 2, 3 y 4).

d) Rotulado

Los productos deben incluir en su rotulado las condiciones de almacenamiento (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Consideraciones para el rotulado²⁷

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

Fuente²⁷: Directiva Sanitaria que Reglamenta los Estudios de estabilidad de estabilidad de medicamentos. Resolución 805/2009 de 25 de noviembre. Directiva Sanitaria, n° 031, (25-11-2009).

Tabla 4. Consideraciones adicionales para el rotulado²⁷

Factores limitantes	Indicaciones adicionales en el rotulado
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	Almacenar y transportar a temperatura no mayor (...) °C
Medicamentos higroscópicos	Almacenar en lugar seco

Fuente²⁷: Directiva Sanitaria que Reglamenta los Estudios de estabilidad de estabilidad de medicamentos. Resolución 805/2009 de 25 de noviembre. Directiva Sanitaria, n° 031, (25-11-2009).

e) Otras consideraciones específicas en el registro sanitario

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 OCH/CPMP Note for Guidance on Bracketing an Matrixing designs for stability testing of Drug substances and

drugs productos (CPMP/ICH/4104/00)"-ICH Q1D".

Por considerar que en el Perú existe una región que califica dentro de los climas cálidos y húmedos (zona tropical) y, con el fin de garantizar en las regiones la estabilidad de los productos aprobados para circular en el mercado del país, los estudios de estabilidad deben realizarse bajo las condiciones que corresponde a la zona climática IVa como mínimo.

Cuando se trate de productos formulados para ser reconstituidos antes de utilizarse 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 inserto las condiciones de almacenamiento establecidas después de ser reconstituido.

Cuando un producto se autorice para ser utilizado con diferentes disolventes, se deberá presentar un estudio de estabilidad para cada caso.

Si el producto se utiliza inmediatamente después de reconstituido no es necesario presentar reportes de estudio de estabilidad del medicamento reconstituido. 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 varía de cero a 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. Si un producto es envasado en dos o más sistemas de envase-cierre se presentarán los estudios de estabilidad para cada uno.

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).

El protocolo de estudios de estabilidad debe incluir la siguiente información:

- Información de principios activos, excipientes y materiales de empaque; tamaño, tipo y número de lotes empleados para el estudio.
- Parámetros a evaluar, especificaciones y métodos analíticos
- Plan de muestreo, condiciones y forma de almacenamiento.
- Parámetros a evaluar

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

2.8. Fundamento técnico del reglamento a proponer

a) **Ingrediente farmacéutico activo:** las proteínas adquieren una conformación estable definida por su secuencia aminoacídica. La estabilidad de las proteínas se puede estudiar por experimentos de equilibrio plegado-desplegado. El desequilibrio puede ser por factores como alta temperatura, variaciones de pH ocasionando formación o ruptura de enlaces dentro de la proteína^{23, 28}. En consecuencia, los IFAs deben ser considerados siempre como nuevos, ya sean estos totalmente desconocidos o se cuente con información preliminar sobre su estabilidad. Otro aspecto a tener en cuenta es la fecha de reanálisis del IFA, fecha en la que se debe realizar un nuevo análisis para verificar que el IFA aún es apropiado para su uso²⁹.

b) **Producto intermedio:** es el material producido antes del IFA, que debe someterse a un cambio o procesamiento molecular adicional antes de convertirse en el IFA³⁰.

Durante la fabricación de los productos biotecnológicos, la calidad y el control de ciertos productos intermedios (cosechas, antígenos a granel purificados, granel de antígenos adsorbidos y graneles finales) son críticos para la producción del producto final. Estos productos intermedios, por lo general, no se procesan inmediatamente y pueden ser almacenados durante varios años. Por ello, es muy importante identificar a los productos intermedios, generar datos internos y límites de proceso que aseguren su estabilidad dentro de los límites del proceso desarrollado³¹. Generalmente, un producto intermedio es cuantificable y

se establecen las especificaciones antes de continuar con el proceso de producción³².

- c) **Estudios de estabilidad a largo plazo:** la vida útil del producto biotecnológico se estima utilizando estudios de estabilidad a largo plazo. Esto se debe a que las alteraciones y mecanismos de degradación que afectan al producto biotecnológico ocurren en momentos finales al tiempo de vida útil propuesto. Durante el almacenamiento a largo plazo, los grupos sulfhidrilo libres pueden oxidarse a la forma de disulfuro. Un ejemplo notorio de esto es la formación de enlaces disulfuro en los residuos Cys dentro de una proteína. Con el fin de minimizar la reactividad de los residuos de Cys en las proteínas, a menudo se incluye una etapa de oxidación en el proceso de fabricación para convertir estos residuos a la forma de disulfuro menos activa³³.

En pruebas de estabilidad acelerada, un producto se almacena en condiciones de estrés elevado (como temperatura, humedad y pH). La temperatura es el factor de aceleración más común utilizado, porque su relación con la tasa de degradación se caracteriza por la ecuación de Arrhenius³⁴.

- d) **Sistema envase/cierre:** el sistema envase/cierre que se considera aceptable para un producto biotecnológico no es automáticamente apropiado para otro. Cada propuesta de sistema envase/cierre tiene que demostrar una adecuada protección, compatibilidad y seguridad para usar con la forma farmacéutica y la vía de administración. Si el envase no protege adecuadamente al producto biotecnológico, este podría quedar expuesto a la luz, pérdida de disolvente, absorción de vapor de agua y

contaminación microbiana. Los componentes que son compatibles con el producto biotecnológico no deberán interactuar a tal grado de causar cambios inaceptables en la calidad del producto³⁶.

Entre las interacciones más frecuentes encontramos: pérdida de la potencia por absorción o adsorción del IFA, o la degradación del IFA inducida por un componente del envase; reducción en la concentración de los excipientes ocasionada por la absorción o adsorción; precipitación y cambios en el pH³⁶.

Los componentes del sistema envase/cierre deben ser materiales que no formarán cantidades indeseables de sustancias que ocasionen daño a la salud del paciente. Nuevos materiales pueden resultar en nuevas sustancias o en un cambio de la cantidad de sustancias residuales. Cambios en el material polimérico o una sustancia de origen biológico conlleva a cambios críticos porque los polímeros y las sustancias naturales son mezclas complejas. En consecuencia, el material para envasado, debe cubrir la necesidad de protección del producto biotecnológico³⁷.

Por lo tanto, cada aplicación debe contener suficiente información para demostrar que cada sistema de envase/cierre propuesto y sus componentes sean adecuados para el uso previsto.

- e) **Especificaciones:** los criterios de aceptación del período de vida útil se determinan considerando toda la información de estabilidad disponible. Estas especificaciones y límites se derivan de toda la información disponible usando los métodos estadísticos adecuados. Aunque los productos biotecnológicos pueden estar sujetos a pérdidas significativas

de actividad, cambios fisicoquímicos, o degradaciones durante el almacenamiento, las regulaciones internacionales y nacionales han proporcionado pocas guías respecto a las diferentes especificaciones de liberación y término de vida útil. No se han desarrollado recomendaciones para las pérdidas máximas aceptables de actividad, límites para cambios fisicoquímicos, o degradación durante la vida útil propuesta para clases individuales o grupos de productos biotecnológicos, ya que los productos biotecnológicos son diferentes entre sí, por lo tanto, se consideran caso por caso³⁸.

- f) **Perfil de estabilidad:** en general, no existe un solo ensayo o parámetro indicador de estabilidad que dé el perfil de las características de estabilidad de un producto biotecnológico. Como consecuencia, el fabricante propone un perfil indicador de estabilidad que debe de dar la certeza de que se detectarán los cambios en la identidad, pureza y potencia del producto³⁸.
- g) **Frecuencia de ensayo:** en las pruebas de estabilidad en tiempo real, un producto se almacena en las condiciones de almacenamiento recomendadas y se supervisa durante un período de tiempo. La frecuencia de ensayo para los productos biotecnológicos es más estrecha que para los productos de síntesis debido al alto grado de susceptibilidad a factores ambientales y la formación/ruptura de enlaces dentro de la proteína. El producto se podría degradar por debajo de su especificación en algún momento. Por ello, se necesita un buen diseño experimental y prácticas para minimizar el riesgo de sesgos y reducir la cantidad de errores aleatorios durante la recopilación de datos. También se requiere

que se utilicen al menos tres lotes de material en las pruebas de estabilidad para capturar la variación de lote a lote, una fuente importante de variabilidad del producto³⁹.

h) **Modificaciones pos registro:** en el desarrollo de productos biotecnológicos existen tres áreas que deben ser cuidadosamente consideradas: estabilidad, comparabilidad y actividad biológica en estudios de pre-formulación y de formulación³².

Los cambios en el proceso de fabricación son de suma importancia, por lo que de producirse se deberá establecer la comparabilidad entre los productos antes y después del cambio, en los aspectos relacionados con la eficacia, seguridad y calidad del mismo^{40,41}.

Los estudios de comparabilidad dependerán de los siguientes factores:

- La complejidad de la estructura molecular.
- El tipo de cambio introducido en el proceso de fabricación.
- El impacto sobre la eficacia del producto, seguridad y calidad.

La determinación de la comparabilidad está basada en una combinación de test analíticos, ensayos biológicos y, en algunos casos, datos preclínicos y clínicos. La realización de estos últimos estudios se reserva a los casos en los que la relación entre la calidad del producto y la seguridad no está bien establecida y se han observado cambios en el producto tras la variación del proceso de fabricación⁴¹.

Fundamentos y características de los estudios preclínicos y clínicos: estos se realizan cuando los estudios físico-químicos y biológicos, por si solos, no son suficientes para establecer la comparabilidad pre y post cambios

en el proceso de fabricación. La comparabilidad de los productos pre y post cambio se realiza de forma concurrente en el mismo estudio³².

Necesidad y tipos de estudios clínicos: dependerán del estado de desarrollo, el tipo de cambio introducido durante el desarrollo y el impacto sobre las propiedades del producto³².

Estudios farmacocinéticos: son esenciales en la prueba de comparabilidad, son necesarios los datos de absorción, disponibilidad y eliminación.

Estudios farmacodinámicos: deben ser evaluados como parte de los estudios de comparabilidad farmacocinética³².

- i) **Condiciones de almacenamiento:** la normativa peruana de estabilidad de medicamentos indica que para productos de almacenamiento a temperatura ambiente, se deben realizar estudios de estabilidad en las condiciones climáticas de la zona IVa (temperatura 30 +/- 2°C y humedad relativa 65 +/- 5%)²⁷. Esto es diferente para los productos biotecnológicos, ya que es el fabricante quien sustenta las condiciones de almacenamiento, debido a que los productos biotecnológicos están expuestos a muchos factores que pueden acelerar su degradación química o generarle cambios físicos que afecten la eficacia, seguridad y calidad del producto.

La etapa de almacenamiento puede aportar factores adicionales de inducción de la respuesta inmune. La presencia de agregados proteicos o de polisacáridos puede contribuir desfavorablemente en este aspecto, por lo que resulta crítico el mantenimiento de la estabilidad en todo momento⁴².

Los productos biotecnológicos pueden sufrir cambios químicos como: procesos de oxidación, desaminación, ruptura de puentes disulfuro, hidrólisis, etc.). Además, pueden también sufrir cambios físicos como: agregación, adsorción, precipitación, etc.). A su vez puede haber interacción de la proteína con los componentes de la formulación⁴².

- j) **Productos biosimilares:** un biosimilar es un medicamento biológico equivalente en eficacia, seguridad y calidad a un producto biológico innovador, llamado producto biológico de referencia⁴³.

Debido a la variabilidad natural de la fuente biológica y al proceso de fabricación exclusivo de cada fabricante, pueden ocurrir pequeñas diferencias entre el biosimilar y el producto biológico de referencia. El rango de variabilidad permitido para un biosimilar es el mismo que el permitido entre lotes del producto biológico de referencia⁴³.

Se establece que los biosimilares sean aprobados según los mismos estrictos estándares de eficacia, seguridad y calidad que se aplican a cualquier otro producto biotecnológico. Además debe incluirse los estudios de comparabilidad, para establecer la biosimilaridad con el producto biotecnológico de referencia⁴³.

En relación a los estudios de estabilidad de los biosimilares, estos deben de realizarse bajo los mismos ensayos, frecuencia de muestreo, metodología y las mismas condiciones de almacenamiento que el producto biológico de referencia⁴³.

Por lo tanto, el reglamento que regule los estudios de estabilidad de los productos biotecnológicos también será válido para los estudios de estabilidad de los biosimilares.

III. METODOLOGÍA

3.1 Diseño del estudio: descriptivo transversal prospectivo. Para este tipo de diseño se utilizó el método de análisis bibliográfico.

3.2 Procedimiento

(1) Búsqueda de información científica relacionada con los estudios de estabilidad de productos biotecnológicos.

Se revisaron y eligieron fuentes bibliográficas acorde con el tema de estudios de estabilidad de productos biotecnológicos las cuales brinden un soporte técnico para el desarrollo de la propuesta de reglamento. Se utilizaron los siguientes artículos y libros:

- Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs-A review. Blessy M, Ruchi P, Prajesh P, Agrawal Y
- Biotecnología aplicada a la medicina. Tresguerres JA
- Rate of protein folding near the point of thermodynamic equilibrium between the coil and the most stable chain fold, Finkelstein A. Bradetdinov A.
- Factors affecting short-term and long-term stabilities of proteins, Arakawa T. Prestrelski S. Kenney W. Carpenter J.
- Assesing shelf life using real time and accelerated stability tests. Biopharm
- Desarrollo y Regulación de Medicamentos Biotecnológicos. Iglesias M, Gonzales J, Moreno U, Tejerina T.

- Stability Studies Needed to Define the Handling and Transport Conditions of Sensitive Pharmaceutical or Biotechnological Products. Ammann C.
- Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics. FDA.

(2) Análisis comparativo de las normativas y guías internacionales sobre los estudios de estabilidad de productos biotecnológicos.

Se realizó un análisis comparativo entre la normativa peruana vigente que regula los estudios de estabilidad con las guías de estabilidad productos biotecnológicos de las siguientes Instituciones:

- Organización Mundial de la Salud
- Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos de Cuba
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia
- Conferencia Internacional para la Armonización

(3) Propuesta de reglamento peruano que regule los estudios de estabilidad de productos biotecnológicos.

Se siguieron los lineamientos dispuestos en la Guía Técnica Legislativa para elaboración de Proyectos Normativos de las Entidades del Estado y, como resultado de la investigación, se desarrolló una propuesta de reglamento peruano que regule los estudios de estabilidad de productos biotecnológicos.

IV. RESULTADOS

Del análisis comparativo entre la normativa peruana vigente que regula los estudios de estabilidad de medicamentos y las normativas y guías internacionales sobre los estudios de estabilidad de productos biotecnológicos, se llegó a los resultado descritos en las (Tablas 5, 6,7 y 8).

Tabla 5. Comparación entre requisitos recomendados por la OMS y la normativa peruana, para medicamentos de síntesis química, vigente^{7, 27}.

Ítems	OMS	DIGEMID
Estudios de estabilidad requeridos	Estudios de estabilidad del IFA, producto intermedio (en caso sea necesario) y del producto terminado.	Estudios de estabilidad del producto terminado.
Vida útil del producto terminado	Basada en estudios de estabilidad a largo plazo, en tiempo y condiciones reales, que deberán respaldarse con datos de estabilidad acelerada y de estrés.	Basado en estudios de estabilidad a largo plazo o los estudios de estabilidad acelerados.
Frecuencia de ensayo	Si la vida útil es mayor a un año, la frecuencia es cada tres meses durante del primer año, en el segundo año es cada seis meses y luego del tercero anualmente. Si es menos de un año, durante los tres primeros meses es mensual y luego es cada tres meses.	Si los productos contienen principios activos estables: tiempo inicial y cada seis meses durante el primer año y después una vez al año. Productos con principios activos inestables: cada tres meses el primer año, cada seis meses el segundo año y después una vez al año.
Condiciones de almacenamiento	Se utilizan las propuestas por el fabricante.	Establecidas para cada tipo de estudio de estabilidad.
Ensayos generales	Determinados por el perfil de estabilidad propuesto por el fabricante.	Determinados según la forma farmacéutica del producto.
Sistema envase-cierre	incluir una evaluación del impacto del sistema de cierre del recipiente	Realizar en el producto empacado en el sistema envase-cierre propuesto.
Cambios en el registro sanitario	Realizar un estudio de comparabilidad* para determinar si existe diferencia significativa en los atributos de calidad.	Presentar un nuevo estudio de estabilidad a largo plazo en el envase que circula en el mercado bajo las condiciones establecidas.

***Comparabilidad:** está relacionada con la producción del mismo producto por el mismo fabricante. Se establece sobre la base de un cambio incremental en un proceso de fabricación establecido por un fabricante concreto. Este cambio podría afectar la eficacia, seguridad y calidad del producto comercializado tras la modificación del producto en mención.

Tabla 6: Comparación entre los requisitos exigidos por CECMED – Cuba para estudios de estabilidad de productos biotecnológicos y la normativa peruana, para medicamentos de síntesis química, vigente^{26, 27}.

Ítems	CECMED	DIGEMID
Estudios de estabilidad del IFA	Antes de la formulación y fabricación del producto terminado.	No existe ninguna exigencia regulatoria.
Estudios de estabilidad de los productos intermedios	Se deben de realizar cuando sean críticos en la producción final de productos biotecnológicos.	No existe ninguna exigencia regulatoria.
Estudios de estabilidad del producto terminado	Realizar a tres lotes en el envase final representativo a escala industrial. Si no se cuenta con estos lotes, se presentan lotes a escala piloto, con el compromiso de incluir en el programa de estabilidad a largo plazo, los tres primeros lotes a escala industrial e informar los resultados a la ANM.	Deben llevarse a cabo en no menos de tres lotes del producto que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción. Se pueden realizar estos estudios en tres lotes industriales, en tres lotes pilotos o una combinación de ambos.
Vida útil del producto	Estudios a tiempo y temperatura real, durante la evaluación por CECMED, seguir actualizando la información de estabilidad inicial.	Estudios de estabilidad a largo plazo o los estudios de estabilidad acelerados.
Frecuencia de ensayo	Si el plazo de validez es de un año a menos, la frecuencia de muestreo es mensual durante los tres primeros meses y luego cada tres meses. Si el plazo de validez es mayor a un año, los estudios deben realizarse cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses el segundo año y después anualmente.	Para IFAs estables, se realiza en el tiempo inicial y cada seis meses durante el primer año y después una vez al año. Para IFAs inestables, cada tres meses el primer año, cada seis meses el segundo año y después una vez al año.
Condiciones de almacenamiento	Estudios a largo plazo en las condiciones propuestas utilizadas por el fabricante.	Establecidas para los estudios de estabilidad a largo plazo.

Tabla 7. Comparación entre los requisitos exigidos por INVIMA-Colombia para estudios de estabilidad de productos biotecnológicos y la normativa peruana, para medicamentos de síntesis química, vigente^{25, 27}.

Ítems	INVIMA	DIGEMID
Estudios de estabilidad del IFA	Para IFAs con períodos de almacenamiento menores a seis meses, los datos deben ser equivalentes al tiempo de muestreo que permita soportar la vida útil solicitada.	No existe ninguna exigencia regulatoria.
Estudios de estabilidad de los productos intermedios	Se debe probar experimentalmente y se debe proporcionar la documentación por cada una de las etapas de elaboración del producto.	No existe ninguna exigencia regulatoria.
Estudios de estabilidad del producto terminado	Estudios de estabilidad a largo plazo de tres lotes, elaborados a partir de tres lotes de diferentes IFAs, cuyas condiciones de fabricación sean representativas de las utilizadas a escala industrial.	Deben llevarse a cabo en no menos de tres lotes que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción. Se pueden realizar estos estudios en tres lotes industriales, en tres lotes pilotos o una combinación de ambos.
Estudios de estabilidad para producto reconstituido o diluido	Después de su reconstitución en las condiciones especificadas en los envases, empaques e insertos.	En polvos, realizar los ensayos una vez reconstituidos, durante el periodo y condiciones de uso indicados.
Estudios de estabilidad para modificación del registro sanitario	Modificaciones en cualquier etapa del proceso de fabricación o cambio de proveedores de ingredientes farmacéuticos activos u otros materiales de partida, material de envase, cambios en la formulación, cambio en el lugar de fabricación y otros.	Se presenta un nuevo estudio a largo plazo cuando se solicite uno o más de los siguientes cambios: <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en el registro sanitario. • Cambios en el excipiente. • Cambios de envase inmediato • Cambio en la forma de presentación.

Tabla 8. Comparación entre los requisitos recomendados por la ICH para estudios de estabilidad de productos biotecnológicos y la normativa peruana, para medicamentos de síntesis química, vigente^{21, 27}.

Ítems	ICH	DIGEMID
Estudios de estabilidad del IFA	Antes de la formulación y fabricación de por lo menos tres lotes. El IFA debe almacenarse en envases que sean representativos de los envases que serán usados durante la fabricación.	No existe exigencia regulatoria.
Estudios de estabilidad de los productos intermedios	Identificar y generar los datos internos y límites de proceso que aseguren su estabilidad.	No existe exigencia regulatoria.
Estudios de estabilidad del producto terminado	Información de estabilidad de por lo menos tres lotes del producto en el envase final representativo del que será usado en el tamaño comercial.	Deben llevarse a cabo en no menos de tres lotes del producto que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción. Se pueden realizar estos estudios en tres lotes industriales, en tres lotes pilotos o una combinación de ambos.
Selección de muestra	En cada una de las concentraciones de los productos al menos que se aplique los estudios de estabilidad de extremos o estudio de estabilidad por matrices	En cada una de las concentraciones de los productos al menos que se aplique los estudios de estabilidad de extremos o estudio de estabilidad por matrices.
Perfil indicador de estabilidad	No existe un solo ensayo o parámetro de estabilidad. Debe ser propuesta por el fabricante.	Incluir ensayos para las características mencionadas a cada una de las formas farmacéuticas. Cuando el estudio de estabilidad no incluya algunos de los ensayos indicados, se deberá sustentar técnicamente su exclusión.
Condiciones de almacenamiento	Para estudios de estabilidad a largo plazo confinarse a la temperatura de almacenamiento propuesta. Si	Precisada de acuerdo a las características del producto terminado.

	los envases propuestos proporcionan una protección suficiente contra la humedad, se pueden omitir las pruebas de estabilidad a diferentes humedades relativas.	
Frecuencia de análisis	Para una vida útil de un año o menos, los estudios de estabilidad a tiempo real realizarlos cada mes durante los primeros tres meses y posteriormente a intervalos de tres meses. Para productos con vida útil mayor a un año, realizarlos cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año, y posteriormente de manera anual.	Para estabilidad acelerada, establecer una frecuencia de análisis que incluya el inicio, final y un punto intermedio como mínimo. En el caso de 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.
Especificaciones	Mantenerlas dentro de los límites establecidos para la seguridad y la pureza a lo largo de la vida útil propuesta.	Deben ser las mismas que las especificaciones del estudio de estabilidad.
Etiquetado	Se recomiendan temperaturas de almacenamiento definidas con precisión. Las recomendaciones específicas deben estar señaladas, particularmente para los fármacos y medicamentos que no puedan tolerar el congelamiento.	Incluir en el rotulado las condiciones de almacenamiento (temperatura rotulada y factores limitantes)

PROPUESTA DE REGLAMENTO QUE REGULA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN EL PERÚ

1. FINALIDAD

Garantizar que los productos biotecnológicos y biosimilares autorizados en el mercado peruano reúnan las condiciones de eficacia, seguridad y calidad durante su periodo de vida útil, bajo las condiciones de almacenamiento establecidas. Esta directiva no es aplicable a productos biológicos como las vacunas, hemoderivados y antivirales.

2. OBJETIVO

- Establecer las normas que regulen la presentación de estudios de estabilidad requeridos para la inscripción y reinscripción de productos biotecnológicos.
- Establecer la información que deben contener los estudios de estabilidad requeridos para la inscripción y reinscripción de productos biotecnológicos.

3. ÁMBITO DE APLICACIÓN

El reglamento es de cumplimiento obligatorio para:

- Titulares de registro sanitario que 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), soliciten la inscripción o reinscripción en el registro sanitario de productos biotecnológicos.
- Cuando se solicite modificación del registro sanitario por aspectos de estabilidad.

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 N° 055-99-SA/DM, que aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos
- Resolución Ministerial N° 585-99-SA/DM, que aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Almacenamiento de Productos Farmacéuticos y Afines
- Resolución Ministerial N° 805-2009/MINSA, que aprueba la Directiva Sanitaria N° 031-MINSA/DIGEMID-V.01 “Directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos”
- Decreto supremo N° 011 2016-SA, que aprueba el Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de productos biológicos: productos biotecnológicos
- Decreto supremo N° 013 2016-SA, que aprueba el Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de productos biológicos que opten por la vía de similitud.

5. DEFINICIONES OPERATIVAS

Para efecto del presente reglamento se adoptan las siguientes definiciones:

- **Comparabilidad:** está relacionada con la producción del mismo producto por el mismo fabricante. Se establece sobre la base de un cambio incremental en un proceso de fabricación establecido por un fabricante concreto. Este cambio podría afectar la eficacia, seguridad y calidad del producto comercializado tras la modificación del producto en mención.
- **Compromiso de estabilidad:** documento en el cual se establece que la empresa se compromete a entregar los estudios completos de estabilidad a largo plazo cuando estos finalicen y la fecha en el cual estos serán entregados a la ANM.
- **Diseño de análisis de extremos (bracketing):** diseño de un programa de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (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.
- **Diseño de análisis de matriz (matrixing):** diseño de un programa 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.
- **Estabilidad:** capacidad de un principio activo o de un producto farmacéutico terminado de mantener sus propiedades originales, en

relación a su eficacia, seguridad y calidad, dentro de las especificaciones establecidas a través del tiempo

- **Estudios de estabilidad a largo plazo en tiempo y condiciones reales:** estudios sobre las características químicas, físicas, biológicas, inmunológicas, microbiológicas y toxicológicas de un producto biotecnológico durante el periodo de vigencia bajo condiciones controladas de almacenamiento propuestas para el producto.
- **Estudios de estabilidad acelerada:** estudios diseñados para lograr el incremento de la velocidad de degradación química o física de un producto mediante condiciones de almacenamiento extremas en su envase original con el propósito de proporcionar datos de apoyo útiles para establecer las especificaciones de liberación; pero, este estudio no debe ser el único realizado para la el pronóstico de la estabilidad de un producto biotecnológico.
- **Fecha de expiración o vencimiento:** dato señalado en el rotulado de los envases mediano e inmediato del producto terminado que indica el mes y el año calendario más allá del cual no puede esperarse que el producto conserve su estabilidad y eficacia.
- **Impureza:** cualquier componente del fármaco o producto terminado, el cual no es una entidad química definida como el fármaco, excipiente, u otros aditivos del producto farmacéutico terminado.
- **Inmunogenicidad:** capacidad de una sustancia para producir una respuesta o reacción inmunitaria.
- **Lote:** cantidad específica de cualquier material que haya sido manufacturado bajo las mismas condiciones de operación y durante un

periodo determinado, que asegura características y calidad uniforme dentro de ciertos límites especificados y es producido en un ciclo de manufactura.

- **Lote industrial:** lote destinado para fines de venta.
- **Lote piloto:** lote producido para fin experimental, siguiendo el mismo método general de manufactura y empleando equipos que sean representativos del proceso o los mismos que se utilizan a escala industrial.
- **Producción a escala piloto:** producción del fármaco o producto terminado mediante un procedimiento totalmente representativo de la producción a escala industrial. Los métodos de expansión celular, cosecha y purificación del producto deben ser idénticos con excepción del tamaño comercial.
- **Producción a escala industrial:** fabricación del producto terminado en las condiciones definidas para su comercialización.
- **Potencia:** medida de la actividad biológica, usando un ensayo biológico cuantificable, basado en un atributo del producto que se cree puede estar relacionado con las propiedades biológicas relevantes.
- **Producto biológico similar:** es un producto biológico, que en términos de eficacia, seguridad y calidad es similar a un producto biológico de referencia.
- **Producto biológico de referencia (PBR):** Es un producto biológico registrado y comercializado en el Perú o en países de alta vigilancia sanitaria o en la EMA, con datos completos de eficacia, seguridad y calidad, que es utilizado como comparador en los estudios de

comparabilidad en igualdad de condiciones con el producto biológico similar, a fin de demostrar la similaridad. El PBR no se refiere a patrones de medición tales como los patrones internacionales, nacionales o farmacopeicos o estándares de referencia.

- **Producto biotecnológico:** aquellos productos biológicos producidos por técnicas de biotecnología moderna como la técnica del ADN recombinante y tecnología de hibridoma (anticuerpos monoclonales).
- **Producto intermedio:** material producido durante un proceso de manufactura, que es crítico para el éxito del producto terminado. Generalmente un producto intermedio puede ser cuantificable, por lo que se deben establecer las especificaciones y la vida útil para determinar el término satisfactorio del paso de fabricación para continuar con el siguiente. Esto incluye el material que puede sufrir una modificación molecular o puede mantenerse por un periodo prolongado antes del procesamiento posterior.
- **Producto de degradación:** molécula resultante de un cambio en el fármaco surgido con el tiempo. Para productos biotecnológicos algunos productos de degradación pueden ser activos. Los cambios pueden presentarse como resultado del procesamiento o del almacenamiento.
- **Producto terminado:** producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el empaclado en su envase final y el etiquetado.
- **Protocolo de estudios de estabilidad:** plan detallado que describe la forma de cómo se generan y analizan los datos de estabilidad para sustentación de un periodo de validez. Debe incluir entre otras cosas: especificaciones de principios activos, excipientes y materiales de

empaque, tamaño, tipo y número de lotes empleados para el estudio, métodos de ensayo, especificaciones y criterios de aceptación para el producto terminado, plan de muestreo y condiciones de almacenamiento. Además, incluirá las pautas a seguir para el análisis estadístico y evaluación de datos.

- **Sistema envase/cierre:** es la suma de los componentes de envasado que contienen y protegen la forma farmacéutica. Esto incluye envase inmediato y su tapa o sistema de cierre, puede incluir al envase mediato cuando éste ejerce una protección adicional al producto.
- **Vida útil:** periodo durante el cual se espera que un producto almacenado correctamente, satisfaga las especificaciones establecidas.
- **Zona climática:** comprende los sectores que se distinguen en el mundo por sus características prevalentes en condiciones climáticas anuales, con base en el concepto de W. Green. Para Perú le corresponde Zona climática IV A: cálida/húmeda. Condiciones de almacenamiento temperatura 30 +/- 2°C y humedad relativa 65 +/- 5%.

6. DISPOSICIONES GENERALES

6.1. Para la solicitud de inscripción en el registro sanitario

- 6.1.1. El plazo de validez del producto terminado debe ser determinado en base a los estudios de estabilidad a largo plazo.
- 6.1.2. Pueden ser aceptados los estudios parciales de estabilidad a largo plazo para la determinación del periodo de validez en el momento de la solicitud del registro con la condición de hacer entrega de un compromiso de estabilidad (Anexo 5).

- 6.1.3. El periodo de validez concedido para el producto no excederá dos veces el tiempo por el cual el estudio parcial de estabilidad a largo plazo ha sido realizado.
- 6.1.4. Cuando se solicite el uso de un nuevo tipo de envase primario, se deberá presentar un estudio de estabilidad que avale que el producto mantiene sus atributos de calidad dentro de los límites especificados en el nuevo envase.
- 6.1.5. Toda la información generada en los estudios de estabilidad (cromatogramas, cálculos, etc.) debe estar a disposición de la Autoridad Sanitaria para su verificación cuando sea requerida.

6.2. Selección de lotes

6.2.1. Principio activo

- (1) Los datos obtenidos del estudio de estabilidad del ingrediente farmacéutico activo deben ser parte del soporte de las condiciones de almacenamiento para el mismo.
- (2) Se deberá presentar los estudios de estabilidad de por lo menos tres lotes, los cuales deben ser representativos de la escala industrial.
- (3) Se podrán utilizar lotes a escala piloto con el compromiso de poner en un programa de estabilidad a largo plazo los tres primeros lotes a escala industrial después de la aprobación.
- (4) Los lotes seleccionados deben ser representativos de la calidad del material utilizado en los estudios preclínicos, clínicos, de desarrollo del producto, fabricación de lotes piloto o industriales.

- (5) El principio activo debe almacenarse en envases o contenedores que sean representativos a los usados en el producto terminado.
- (6) Podrán aceptarse envases o contenedores de menor tamaño, siempre y cuando estén elaborados del mismo material y contengan el mismo sistema envase/cierre que se empleará durante la producción.
- (7) Siempre que se soliciten periodos de validez para el almacenamiento menor a seis meses, los datos de estabilidad que deben presentarse con la solicitud de registro sanitario, deben ser los equivalentes al tiempo de muestreo que permita soportar la vida útil solicitada y estarán determinadas caso a caso.
- (8) Siempre que se soliciten períodos de validez para el almacenamiento mayor a seis meses, deben presentarse los resultados de los estudios de estabilidad de seis meses como mínimo, con el compromiso del solicitante que, durante el transcurso de la evaluación, se completarán los estudios para el período de validez propuesto.

6.2.2. **Producto intermedio**

Si en el proceso de fabricación del producto terminado se generan productos intermedios, el fabricante debe identificarlos y realizar el control de datos internos dentro de los límites que aseguren la estabilidad del proceso. Se debe proporcionar la información de estabilidad de por lo menos tres lotes del producto

en el envase final representativo del que será usado en el tamaño comercial.

6.2.3. **Producto terminado**

- (1) Se deberá presentar los estudios de estabilidad de por lo menos tres lotes del producto en el envase final que será usado en la escala industrial.
- (2) Los lotes utilizados en el estudio de estabilidad deben provenir de diferentes lotes de principios activos.
- (3) Si menos de tres lotes se usan en un estudio, se debe justificar en el protocolo de estabilidad, quedando a decisión de la Autoridad Sanitaria si estos son aceptados o no.
- (4) Los lotes de productos biotecnológicos que entren al programa de estabilidad se deben almacenar en envases que representen adecuadamente a los que se utilizaron durante la fabricación a escala industrial.
- (5) En caso no se disponga de lotes comerciales, al momento de la solicitud del registro, el fabricante podrá utilizar en su defecto lotes a escala piloto o una mezcla de lotes industriales con lotes a escala piloto con la obligatoriedad de colocar los primeros tres lotes a escala industrial en el programa de estabilidad a largo plazo después de la obtención del registro sanitario y cuando se cuente con los resultados de los estudios de lotes a escala industrial, éstos deben ser anexados al registro sanitario.

6.3. Selección de muestras

Los dos métodos de muestreo más empleados y aceptados para los programas de estudios de estabilidad son: matricial y de corchetes.

6.3.1. El diseño matricial debe ser aplicado solamente cuando existe suficiente documentación confirmatoria que la estabilidad de las muestras ensayadas es representativa de la estabilidad de todas las muestras. Se debe realizar la combinación de todos factores (tamaño del envase, concentración y en algunos casos el sistema envase/cierre) en algunos momentos del estudio.

6.3.2. El diseño de corchetes debe ser aplicado cuando se emplea la misma concentración y el mismo sistema contenedor/cierre para tres o más contenidos de llenado. Se debe realizar la combinación de algunos factores (tamaño del envase, concentración y en algunos casos el sistema envase/cierre) en todos los momentos del estudio (frecuencia).

6.4. Frecuencia de los estudios de estabilidad

6.4.1. Cuando la vida útil es de un año o menos, los estudios de estabilidad deben ser realizados cada mes durante los tres primeros meses y luego cada tres meses. (0, 1, 2, 3, 6,9 y 12 meses).

6.4.2. Para productos con vida útil mayor a un año, los estudios de estabilidad deben de realizarse cada tres meses durante el primer año de almacenamiento, cada seis meses durante el segundo año y luego anualmente (0, 3, 6, 9,12, 18,24, 36, 48 y 60 meses).

- 6.4.3. En caso que el último mes de análisis no esté contemplado en éste intervalo, todas las pruebas del protocolo deben de ser realizadas en el último mes de validez.
- 6.4.4. El solicitante puede entregar un protocolo que sustente la eliminación de intervalos de prueba específicos (por ejemplo, el análisis a nueve meses) para los estudios a largo plazo posteriores a la aprobación/licencia, siempre que exista evidencia que indique que la estabilidad de un producto no está comprometida.

6.5. Especificaciones

- 6.5.1. Se deben realizar las consideraciones caso por caso. No se han desarrollado recomendaciones generales para las pérdidas máximas aceptables de actividad, límites para cambios fisicoquímicos y degradación del producto biotecnológico durante la vida útil propuesta por el fabricante.
- 6.5.2. Cada producto debe mantener sus especificaciones dentro de los límites establecidos por el fabricante para la seguridad, la pureza y la potencia a lo largo de su vida útil propuesta.
- 6.5.3. El uso de diferentes especificaciones para la liberación y la caducidad debe sustentarse por datos suficientes para demostrar que el desempeño clínico no se vea afectado.
- 6.5.4. Tanto las especificaciones como los métodos se derivan de toda la información disponible y del empleo de métodos estadísticos apropiados.

6.6. Condiciones de almacenamiento

6.6.1. Temperatura

- (1) Las condiciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad a tiempo y temperatura real pueden confinarse a la temperatura de almacenamiento propuesta por el fabricante.
- (2) Los productos biotecnológicos que requieran de cadena de frío (2 a 8 °C), deben presentar los documentos que soporten la validación de la cadena de frío.

6.6.2. Humedad

- (1) Los productos biotecnológicos deben distribuirse en envases que los protejan de la humedad.
- (2) Cuando se pueda demostrar que los envases propuestos cumplen con una protección suficiente contra la humedad alta y baja, se pueden omitir las pruebas de estabilidad a diferentes humedades relativas. Esta demostración debe estar basada en el ensayo de permeabilidad al vapor de agua en descrito en farmacopeas de referencia o por técnica propia del fabricante.
- (3) Cuando no se usen envases protectores contra la humedad como el polietileno de alta y baja densidad, se deberán proporcionar resultados que demuestren la protección contra la humedad.

6.7. Sistema envase/cierre

- 6.7.1. Se debe indicar el material del sistema envase-cierre usado en los lotes sometidos a estudios de estabilidad. Estos envases deben cumplir con las pruebas de protección (exposición a la luz, humedad), compatibilidad (componentes del material utilizado), seguridad (componentes del material utilizado) y funcionamiento.
- 6.7.2. Cuando no se pueda excluir la falta de interacciones de los productos líquidos con el envase, los estudios de estabilidad deben incluir muestras mantenidas en posición invertida u horizontal (en contacto con la tapa), así como en posición vertical, para determinar los efectos de la tapa sobre la calidad del producto.
- 6.7.3. Si un producto es envasado en dos o más sistemas de envase/cierre, se presentarán los estudios de estabilidad para cada uno de ellos.
- 6.7.4. Para los estudios de estabilidad del ingrediente farmacéutico activo, los sistemas envase-cierre empleados deben ser representativos de los que se usan durante la producción. Podrán ser aceptados los envases de tamaño reducido con la condición de que sean del mismo material y utilicen el mismo tipo de sistema envase/cierre utilizado durante la fabricación.
- 6.7.5. En caso de los envases multidosis, se debe asegurar que el sistema envase/cierre sea capaz de resistir las inserciones y retiradas repetidas de aguja, manteniendo inalteradas la potencia, pureza, esterilidad y calidad del producto por el

periodo máximo en uso a las condiciones propuestas por el fabricante.

6.8. Etiquetado

6.8.1. Las recomendaciones específicas deben estar señaladas por el fabricante, particularmente para los principios activos y productos terminados que no puedan tolerar el congelamiento.

6.8.2. Las recomendaciones para la protección contra la luz y humedad deben aparecer en los envases y empaques

6.9. Producto reconstituido o diluido

6.9.1. Cuando se trate de un producto que debe diluirse o reconstituirse antes de administrarlo al paciente (por ejemplo, un polvo inyectable o un concentrado para suspensión oral), se deben presentar los datos de estabilidad en condiciones de uso para respaldar el tiempo y las condiciones de almacenamiento que se recomiendan para esas formas farmacéuticas.

6.9.2. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad de largo plazo del solvente o diluyente del producto terminado.

6.9.3. Los estudios de estabilidad del producto en uso, reconstituido o diluido, deben ser realizados en por lo menos dos lotes del producto terminado.

6.9.4. Se debe incluir en la etiqueta el tiempo de vida útil del producto terminado, antes y después de ser reconstituido o diluido, en el solvente o diluyente empleado.

6.9.5. Si el producto se utiliza inmediatamente después de ser reconstituido no es necesario presentar reportes del estudio de estabilidad del producto reconstituido.

6.10. Perfil indicador de estabilidad

En general, no existe un ensayo o parámetro que profile las características de estabilidad de los productos biotecnológicos. Por este motivo, se debe cumplir con lo siguiente:

- a) El fabricante debe proporcionar un perfil indicativo de estabilidad que permita asegurar la detección de alteraciones de identidad, pureza y potencia del producto.
- b) El perfil indicativo de estabilidad debe contener pruebas físico químicas, biológicas, microbiológicas, evaluación de los excipientes según corresponda y de conformidad con los requerimientos del producto específico.
- c) El solicitante debe presentar la solicitud junto con la validación de los métodos comprometidos con la evaluación del perfil de estabilidad. Además, deben estar disponibles los datos de la misma para su revisión.

6.11. Requisitos para la presentación del diseño, protocolo e informe del estudio de estabilidad

6.11.1. El diseño de los estudios de estabilidad de los ingredientes de los productos biotecnológicos debe contener como mínimo la siguiente información:

- a) Identificación del producto
 - Nombre

- Concentración
 - Forma farmacéutica
 - Dosis
- b) Antecedentes de los lotes
- Lugar de fabricación
 - Fecha de fabricación
 - Número de serie
 - Tamaño de la serie (unidades)
 - Material de envase
- c) Condiciones del estudio
- Temperatura y margen de tolerancia
 - Humedad y margen de tolerancia (para envases no impermeables)
 - Otras, como, por ejemplo: luz, disposición del producto (derecho, invertido), etc.
- d) Características a evaluar
- Organolépticas (cuando corresponda)
 - Físicas
 - Químicas
 - Biológicas
 - Microbiológicas
- e) Tiempos de análisis
- Muestreo proyectado

6.11.2. El protocolo debe describir el ensayo de estabilidad realizado.

6.11.3. Un protocolo de estabilidad debe incluir de manera secuencial todas las pruebas realizadas para demostrar la vida útil del producto biotecnológico (Anexos 6, 7 y 8).

6.11.4. En el informe se debe consignar la siguiente información:

- Propósito del estudio
- Nombre completo
- Información de los lotes (identificación, tamaño y tipo)
- Método del muestreo
- Plan de muestreo
- Frecuencia del muestreo
- Metodologías analíticas
- Perfil indicativo de estabilidad
- Fórmula cuali-cuantitativa
- Tamaño de lote
- Material de envase/cierre
- Condiciones de almacenamiento
- Fecha de fabricación y de vencimiento
- Nombre del fabricante y lugar de fabricación
- Número de unidades de dosificación
- Interpretación de los datos y resultados
- Conclusiones del estudio respecto a la vida útil, condiciones de almacenamiento y material del envase/cierre definido

6.12. Para la solicitud de reinscripción en el registro sanitario

- 6.12.1. Para la reinscripción del registro sanitario el solicitante debe presentar el reporte del estudio de estabilidad a largo plazo finalizado en caso haya enviado el estudio de forma parcial.
- 6.12.2. Se debe presentar un nuevo estudio de estabilidad cuando se hayan realizados cambios o modificaciones que lo ameriten (ítem 6.13.4). El nivel de incertidumbre debe ser definido por cada fabricante, el cual no debe afectar la eficacia, seguridad y calidad del producto biotecnológico. Un estudio de comparabilidad será necesario para demostrar que el cambio no altera la eficacia, seguridad y calidad del producto biotecnológico.

6.13. Modificaciones post registro

- 6.13.1. Cuando se realice un cambio de proveedor con impacto en la formulación, deberá presentarse estudios de estabilidad de 3 lotes de principio activo, producto intermedio y producto terminado.
- 6.13.2. Cuando los cambios son hechos en el proceso de producción, una prueba de comparabilidad debe ser realizada para evaluar el impacto de los cambios en la eficacia, seguridad y calidad.
- 6.13.3. En caso que haya diferencias significativas en los atributos de calidad, y se pueda determinar que los productos pre y pos alterado no son altamente similares, se debe solicitar un nuevo registro.

6.13.4. Se deben presentar los estudios de estabilidad en los casos en que el laboratorio fabricante efectúe modificaciones en cualquier etapa del proceso de fabricación, cambio de proveedores (ingredientes farmacéuticos activos, otros materiales de partida, material de envase), cambios en la formulación, cambio en el lugar de fabricación, cambio de equipo, tamaño de lote y otros que impacten la estabilidad del producto, con el fin de asegurar el mantenimiento de las características inicialmente otorgadas (eficacia, seguridad y calidad), de sustentar las especificaciones de vida útil y perfeccionar el perfil de estabilidad del producto biológico.

6.14. Otras consideraciones específicas en el registro sanitario

6.14.1. Los estudios de estabilidad deben realizarse bajo las condiciones que corresponden a la zona climática IVa como mínimo.

6.14.2. El estudio de estabilidad debe ser emitido por el laboratorio fabricante. Se aceptará estudio de estabilidad emitido por otro laboratorio siempre que éste posea experiencia en el manejo de productos biotecnológicos y esté avalado por la ANM en el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio o buenas prácticas de manufactura.

6.14.3. En el caso de tener más de un sitio de fabricación involucrado en el proceso, se debe presentar la información relacionada a las medidas tomadas, ya sea para el traslado del material o los

estudios de estabilidad que sustenten que el producto se mantiene en condiciones óptimas para su uso.

6.14.4. El protocolo de estudio 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 ANM.

7. RESPONSABILIDADES

En el informe de estabilidad se debe señalar claramente quién es la o quienes son las personas que realizaron los estudios de estabilidad y elaboraron los correspondientes informes técnicos, así como la entidad a la que pertenecen. Estos informes deben estar firmados por el personal responsable autorizado para ello.

V. DISCUSIÓN

En el 2016 los productos biológicos representaban el 3,5% del total de productos farmacéuticos registrados en el Perú³. Hasta octubre del 2017 estaban registrados 474 productos biológicos en el Perú; dentro de este número se encuentran los productos biotecnológicos que son aquellos productos biológicos producidos por técnicas de ADN recombinante o tecnología de hibridoma (anticuerpos monoclonales). Esta cantidad, es menor que los otros productos farmacéuticos registrados en el Perú; no obstante, esto no implica que su impacto sea menor en comparación con los demás⁴. El principal problema de estos productos es la inmunogenicidad, debido a que pueden ocasionar problemas en la efectividad del medicamento y resultar en respuestas inmunes variadas, desde la generación de anticuerpos sin aparente manifestación clínica hasta casos en los que se pueden tener efectos adversos muy graves⁶. Actualmente las investigaciones de productos biotecnológicos van en crecimiento en una proporción mayor que los medicamentos de síntesis. En este sentido, las Autoridades Regulatoras de Medicamentos de cada país han creado y modificado las normativas de control y regulación de medicamentos con la finalidad de asegurar que estos productos sean seguros, eficaces y de calidad. En Perú, inicialmente los productos biotecnológicos fueron regulados bajo la misma normativa que los productos farmacéuticos tradicionales. En el 2016 se publicó el Decreto Supremo 011 2016-SA, que aprobó el reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de productos biológicos: productos biotecnológicos y el Decreto Supremo 013 2016-SA que aprobó el reglamento que regula la presentación y

contenido de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de productos biológicos que optan por la vía de la similaridad.

Dentro del plano de regulación ejercida por la DIGEMID, uno de los requisitos exigidos para el registro de los productos farmacéuticos son los estudios de estabilidad. Los estudios de estabilidad tienen una relación directa con el mantenimiento de la eficacia, seguridad y calidad del producto farmacéutico.

En la legislación nacional, se cuenta con la Directiva Sanitaria de estudios de estabilidad de medicamentos publicada en 2009, la cual está vigente para todos los productos farmacéuticos que se comercializan dentro del territorio peruano²⁷. Como no se han elaborado normas específicas para los productos biotecnológicos que sean complementarias con el Decreto Supremo 011 2016-SA, siguen siendo evaluados por el mismo reglamento de estudios de estabilidad que los productos farmacéuticos tradicionales y en algunos casos estos no son presentados.

Esto genera problemas a los titulares, al tener dudas sobre cómo deben de presentar los estudios de estabilidad y, trae como consecuencia demoras en la obtención de los registros sanitarios. Otro aspecto importante es el impacto en la salud pública, ya que al no tener la certificación de si los productos biotecnológicos tienen estudios completos de estabilidad, se estaría afectando a los pacientes.

Para establecer la necesidad de una nueva normativa, se realizó una comparación entre la normativa vigente y los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud, ICH, INVIMA y CECMED para los estudios de estabilidad de los productos biotecnológicos (Tablas 5, 6, 7 y 8).

Como se observa en la tabla 5, existen grandes diferencias entre los lineamientos de la OMS sobre los estudios de estabilidad de productos biotecnológicos versus la normativa peruana de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos, este notable contraste indica que existe riesgo en la eficacia, seguridad y calidad del medicamento, por no contar con una normativa alineada con las exigencias internacionales.

En la regulación N° 25 – 2000 de los requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos biológicos y biotecnológicos, CECMED-Cuba, se establece que las sustancias y productos farmacéuticos biológicos o elaborados por técnica del ADN recombinante deben ser considerados siempre como nuevos, desarrollándose el requerimiento de los estudios de estabilidad para el registro de los mismos, ya sean estos productos totalmente desconocidos u otros de los que se dispone de conocimientos o informes preliminares sobre la estabilidad; este requerimiento exige estudios de estabilidad del ingrediente farmacéutico activo (IFA), antes de su formulación y fabricación del producto²⁶. Sin embargo, en la normativa establecida por DIGEMID, los estudios de estabilidad del IFA y del producto intermedio no son una exigencia regulatoria^{26,27}.

Los productos biológicos y biotecnológicos son particularmente sensibles a los factores ambientales; por ello, se debe continuar realizando actualizaciones de la información de estabilidad inicial.

En relación a los requisitos establecidos por el comité guía tripartita armonizada de la ICH Q5C, en la producción, el fabricante debe identificar y generar datos internos y límites de procesos que aseguren la estabilidad del proceso. Los productos biotecnológicos/biológicos tienen características perceptibles que se

deben considerar en cualquier diseño de programa de análisis bien definido para confirmar su estabilidad durante el periodo de almacenamiento diseñado. Dichos productos, donde sus componentes activos son típicamente proteínas o polipéptidos, son particularmente sensibles a factores ambientales. Para poder asegurar el mantenimiento de la actividad biológica y evitar la degradación, generalmente se necesitan condiciones exigentes para su almacenamiento²⁹. La normativa peruana vigente está enfocada para productos de síntesis más no para productos cuyos componentes son proteínas o polipéptidos, que requieren condiciones de almacenamiento más exigentes^{21,27}.

La presente propuesta de reglamento considera los estudios de estabilidad de los principios activos para el registro del producto terminado en concordancia con los Decretos Supremos 011 2016-SA y 013 2016-SA, debido a que estos estudios son necesarios para el control de reanálisis del ingrediente farmacéutico activo cuando va a ser almacenado después de su producción pero antes de la formulación y fabricación del producto, por lo tanto, permite verificar si la calidad de éstos se encuentra en óptimo estado para seguir utilizándose en la producción del producto terminado^{44,45}.

Las pruebas de estabilidad se deben realizar en diferentes etapas de la producción es decir en la recolección, en los graneles monovalentes, en los graneles polivalentes y en el granel final como en la manufactura del producto biológico; la estabilidad se debe probar experimentalmente y proporcionar la documentación para cada una de las etapas de producción para el producto en consideración³⁰. Debido a lo mencionado, la presente propuesta de reglamento considera los estudios de estabilidad de los productos intermedios cuando estos sean considerados críticos para la elaboración del producto terminado. Estos

deberán de someterse a las mismas condiciones de los estudios de estabilidad del ingrediente farmacéutico activo para asegurar que el medicamento cumpla con la eficacia, seguridad y calidad en contraste con el Decreto Supremo 011 2016-SA^{23,26,33}.

En las normativas emitidas por la OMS, INVIMA, CECMED, entre otras Agencias Reguladoras, se consideran como estudios necesarios para la determinación de la vida útil los estudios de estabilidad a largo plazo (a condiciones reales y tiempo) y, se sugieren los estudios acelerados y de estrés, como medida de determinar de forma más rápida los productos de degradación del producto terminado o alteraciones^{7,26,46}.

Por otra parte, en la normativa que regula la inscripción de medicamentos emitida por el Instituto Nacional de Salud Pública de Chile, en el capítulo de estabilidad indica lo siguiente “*se deben presentar los estudios de estabilidad a largo plazo, acelerado y de estrés de los IFAS, intermedios y productos terminados*”⁴⁷; esto, tiene una gran ventaja, la cual es que al presentarse variaciones accidentales de las condiciones de almacenamiento de los medicamentos se podrá determinar el grado de impacto que estos tendrán en la vida útil del medicamento y concluir si estos aún se pueden utilizar en los pacientes. Cabe mencionar que no todas las compañías farmacéuticas realizan los estudios acelerados y de estrés a sus productos; la gran mayoría de países se han acogido a las guías internacionales de la ICH, OMS y Red PARF, las cuales sugieren que se realicen estos estudios para complementar a los estudios de estabilidad a largo plazo, mas no es obligatorio realizarlos^{7, 21, 48}.

Las proteínas, a diferencia de los fármacos tradicionales, son muy sensibles a cambios de la temperatura; a temperaturas altas las proteínas pueden

desnaturalizarse y por lo tanto verse afectada su actividad. En la guía de la OMS, la ICH y el INVIMA la temperatura de almacenamiento de los estudios de estabilidad acelerados no están definidos, por lo tanto, se pueden utilizar las temperaturas de referencia aplicadas para los fármacos de síntesis tradicional, pero pueden no aplicarse siempre para los biotecnológicos, en todo caso el fabricante tiene la potestad de utilizar las condiciones de temperatura que considere adecuada siempre y cuando estas sean justificadas^{7, 21, 25}.

La humedad no es crítica para formas farmacéuticas líquidas, la mayoría de productos biotecnológicos se presentan en envases herméticos; por ello, si el fabricante demuestra que el envase cumple con la hermeticidad la humedad no es un factor a controlar^{21, 49}. Los ensayos requeridos para realizar los estudios de estabilidad se deben basar en aquellos que se utilizan para la liberación de lote^{21, 46}.

Respecto al sistema envase/cierre, se debe demostrar que no existe intercambio de material entre el envase y el producto ni que se queda el producto en el envase³⁵.

Para el número de lotes, se consideran significativos a partir de un mínimo de tres, aunque si los productos terminados son conocidos, es decir, tienen muchos años de comercialización, se puede pedir que la cantidad de lotes aumente para tener una mayor seguridad²⁶.

La comparabilidad es un tema muy importante al momento de realizar cambios en el registro de los productos farmacéuticos. Estos se realizan con la finalidad de evaluar el impacto en los atributos de calidad del producto biotecnológico

producido por los cambios durante el proceso de producción, formulación, excipientes, etc⁴¹.

VI. CONCLUSIONES

1. Se propone una normativa peruana que regule los estudios de estabilidad de los productos biotecnológicos tomando como referencia a las Agencias Reguladoras de Cuba, Colombia, de la Organización Mundial de la Salud y de la ICH.
2. Las diferencias entre los lineamientos internacionales de estudios de estabilidad de productos biotecnológicos revisados (ICH, OMS, CECMED y el INVIMA) y la normativa peruana que regula los estudios de estabilidad de medicamentos son la presentación de los estudios de estabilidad del principio activo y producto intermedio, la determinación de la vida útil a través del estudio de estabilidad a largo plazo, la frecuencia de ensayo, el perfil de estabilidad y las condiciones de almacenamiento del producto biotecnológico.
3. La regulación peruana en la actualidad no garantiza que los productos biotecnológicos registrados sean eficaces, seguros y de calidad debido a que no está alineada con los criterios normalizados internacionalmente para la evaluación de los estudios de estabilidad.

VII. RECOMENDACIONES

1. La Autoridad Sanitaria (DIGEMID) debe evaluar con mayor rigurosidad los estudios de estabilidad que se presentan al momento de que los laboratorios farmacéuticos y droguerías solicitan la inscripción de productos biotecnológicos.
2. La Autoridad Sanitaria (DIGEMID) debe adoptar una propuesta de estudios de estabilidad de productos biotecnológicos para la inscripción y reinscripción de los mismos, para así garantizar su eficacia, seguridad y eficacia.
3. Tener en cuenta los lineamientos internacionales para los estudios de comparabilidad emitidos por la ICH y Agencias Reguladoras Internacionales al realizar cambios o modificaciones en los estudios de estabilidad.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization: Biotechnology and related topics [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2011 [consultado 01 octubre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/biotechnology/en/>
2. Universidad de Buenos Aires. ADN recombinante y sus aplicaciones en la medicina [Internet]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 2017. [Consultado 01 octubre 2017]. Disponible en: <http://www.fmed.uba.ar/depto/bioqhum/Seminario%2017%20Biologia%20Molecular.pdf>
3. Maldonado Y. Registro Sanitario en el Perú [internet]. Lima: Equipo de productos biológicos/DIGEMID; 2016. [Consultado 02 octubre 2017]. Disponible en: <http://docplayer.es/26260148-Registro-sanitario-en-peru-q-f-yanira-maldonado-malpica-equipo-de-productos-biologicos-digemid.html>
4. World Health Organization: Biologicals [internet]. Ginebra: World Health Organization; 2013 [Consultado 02 octubre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/biologicals/vaccines/biotherapeutic-products/en/>
5. Taylor J. Recommendations on the control and monitoring of storage and transportation temperatures of medicinal products. Pharm J. Jul 2001; (267):3-4.
6. Harikesh S, Alok J, Chetan K. Intellectual Property Issues in Biotechnology [libro electrónico]. Wallingford: CAB International; 2016. [Consultado 03 octubre 2017]. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?hl=es&lr=&id=KPI-DQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR3&dq=Intellectual+Property+Issues+in+Biotech>

[nology&ots=jGe1bcdUa4&sig=PyJeABDSOmoD_CMYT8WOPaaHNcs#v=onepage&q=Intellectual%20Property%20Issues%20in%20Biotechnology&f=false](#)

7. World Health Organization. Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. [Internet]. Ginebra: Comité de expertos de WHO; 2016. [Consultado 03 octubre 2017]. Disponible en:
http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf
8. Franco ML, Savio E. Medicamentos biotecnológicos Conceptos básicos y relevancia en el contexto clínico. [Internet]. Montevideo: Tendencias en medicina; 2008. [Consultado 04 octubre 2017]. Disponible en:
http://www.tendenciasenmedicina.com/imagenes/imagenes33/art_03.pdf
9. Raviña RE. Medicamentos. [Internet]. La Coruña: Universidad de Santiago de Compostela; 2008. [Consultado 04 octubre 2017]. Disponible en:
<https://books.google.com.pe/books?id=nxw4hNOLpgIC&pg=PA750&dq=biotecnologia+medicamentos&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwith7qb6tvRAhWM4SYKHSvNDHEQ6AEIKjAD#v=onepage&q&f=true>
10. Machado NP, Tellez GA, Castaño JC. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. Infectio. Mar 2006; 10(3): 2.
11. Biotech. Medicamentos biotecnológicos, un desafío para los sistemas sanitarios [internet]. Madrid: Biotech; 2012. [Consultado 05 octubre 2017]. Disponible en: <http://www.biotechmagazine.es/noticias-biotech/7los-medicamentos-biotecnologicos-un-desafio-para-los-sistemas-sanitarios201/>

12. Hospira. Biosimilares en comparación con fármacos genéricos [internet]. Madrid: Hospira; 2016. [Consultado 05 octubre 2017]. Disponible en: https://www.hospira.es/es/about_hospira/biologics/biosimilars_generic_drugs
13. Bhupinder S, Vikrant S. Biosimilars: an overview. Biosimilars. Mar 2011; 1:2.
14. Hansel T, Kropshofer H, Singer T, Mitchell J, George A. The safety and side effects of monoclonal antibodies. Nat Rev Drug Discov. Abr 2010;9(4):1.
15. Asociación Nacional de Laboratorios Farmacéuticos. ¿Qué son los medicamentos biológicos? [internet]. Lima: ALAFARPE; 2017 [Consultado 06 octubre 2017] Disponible en: <http://alafarpe.org.pe/que-son-los-medicamentos-biologicos/>
16. Organización Mundial de la Salud. Anexo 5: Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes. Comité de expertos. Ginebra: OMS; 2008. Serie de informes técnicos. 2-3.
17. Suarez Y, Almirall I, Gonzales H, Bilbao O, Nieto O. Metodología para estudios de estabilidad química en formulaciones de quitina. Rev Cubana Farm. Abr 2000. 34(1): 10-12.
18. AMGEN. Biotecnología [internet]. Barcelona: AMGEN; 2017. [Consultado 09 octubre 2017]. Disponible en: <http://www.amgen.es/profesionales/biotecnologia/produccion>
19. Baertschi S, Alsante K, Reed R. Pharmaceutical Stress Testing. [Internet]. Indiana: Informa healthcare; 2011. [Consultado 10 octubre 2017]. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?hl=es&lr=&id=sQnMBQAAQBAJ&oi=fnd>

[&pg=PP1&dq=accelerated+stability+study+guide&ots=jiPWnxK6sd&sig=g-1Nw2UBc_7PaFTHJo9Zs8LrS4U#v=onepage&q=accelerated%20stability&f=false](#)

20. Walsh G. Biopharmaceuticals [libro electrónico]. Limerick: Wiley; 2003. [Consultado 11 octubre 2017]. Disponible en:
<https://pharmareview.files.wordpress.com/2015/03/biopharmaceuticals-biochemistry-and-biotechnology-walsh-wiley-2e-2003.pdf>
21. International Conference on Harmonization. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products. Ginebra: ICH; 1995. Serie de informe Técnico: Q5C.
22. Kumar S. Developability of biotherapeutics. [Libro electrónico]. Boca Ratón, FL: CRC Press; 2015. [Consultado 11 octubre 2017]. Disponible en:
https://books.google.com.pe/books?id=Fl_wCgAAQBAJ&pg=PA67&lpg=PA67&dq=biotherapeutic+stability&source=bl&ots=L-APNxZbFo&sig=9dNhpfk7zDdD6dSVbBPnpKgqICs&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiW3aPXyJ_SAhVK8GMKHTeuCA44ChDoAQgsMAM#v=onepage&q=biotherapeutic%20stability&f=false
23. Arakawa T, Prestrelski S, Kenney W, Carpenter J. Factors affecting short-term and long-term stabilities of proteins. *Adv Drug Deliv Rev.* Jul 2001; 46:15-16.
24. Kim H-BA. Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development. New York: Springer; 2009. [Consultado 13 octubre 2017]. Disponible en:
https://books.google.com.pe/books?id=HwIJGj6uN84C&pg=PA354&lpg=PA354&dq=stability+biotechnology+pharmaceutical+products&source=bl&ots=eEbboye7Za&sig=6rg2_iUn1g1ZN5CPFW81G5PYIPY&hl=es&sa=X&ved=0

[ahUKEwipyJ6csYbRAhUE4yYKHbxoAJg4ChDoAQguMAM#v=onepage&q&f=false](#)

25. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. Guía de Estabilidades de Medicamentos Biológicos. Colombia: INVIMA; 2016. Serie de informe Técnico: 3690.
26. Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos biológicos y biotecnológicos. La Habana: CECMED; 2000. Regulación: 25.
27. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Directiva Sanitaria que Reglamenta los Estudios de estabilidad de medicamentos. Resolución 805/2009 de 25 de noviembre. Directiva Sanitaria, n° 031, (25-11-2009).
28. Sancho J. Estabilidad y plegamiento de las proteínas [internet]. Zaragoza: Universidad Zaragoza; 2018. [Consultado 14 octubre 2017]. Disponible en: <http://www.bifi.es/~jsancho/estructuramacromoleculas/8estabilidadyplegamiento/8estabilidadyplegamiento.htm>
29. International Conference of Harmonization. Stability Testing of New Drug Substances and Products. [Internet] Ginebra: 2003. [Consultado 15 octubre 2017]. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf2003
30. Sahr R. The Biologics price competition and innovation act: innovation must come before price competition. Boston College. Jul 2009;1:3

31. Registrar Corp. U.S. FDA Drug definitions. [Internet] Virginia: Registrar Corp; 2018. [Consultado 18 octubre 2017] Disponible en: <https://www.registrarcorp.com/fda-drugs/definitions/>
32. Iglesias M, Gonzales J, Moreno U, Tejerina T. Desarrollo y Regulación de Medicamentos Biotecnológicos. Cuad Farmacol. Dic 2013; 11(4):224-227.
33. Biopharm. Assesing shelf life using real time and accelerated stability tests. [Internet]. New Jersey: Biopharm; 2018. [Consultado 19 octubre 2017]. Disponible en: <http://www.biopharminternational.com/assessing-shelf-life-using-real-time-and-accelerated-stability-tests?id=&sk=&date=&&pageID=1>
34. Blessy M, Ruchi P, Prajesh P, Agrawal Y. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs-A review. J Pharm Anal. Jun 2014;4(3):163-165.
35. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics [monografía en internet]. Maryland: FDA; 1999. [Consultado 20 octubre 2017] Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070551.pdf>
36. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Diccionario del catálogo estándar de productos farmacéuticos [monografía en internet]. Lima: DIGEMID; 2015. [Consultado 21 octubre 2017]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Catalogacion/DIGEMID/Productos_Farmacuticos/Diccionarios/D_Material_Envase.pdf
37. Tresguerres JA, Fernández V, Navas V. Biotecnología aplicada a la medicina [libro electrónico]. Madrid: Díaz de Santos; 2013. [Consultado 21 octubre 2017]. Disponible en:

https://books.google.com.pe/books?id=DR8BAQAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=biotecnologia+en+la+medicina&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwj9uOi_h9XVAhXHOiYKHfmTC7oQ6AEISzAI#v=onepage&q&f=false

38. Finkelstein A, Bradetdinov A. Rate of protein folding near the point of thermodynamic equilibrium between the coil and the most stable chain fold. Institute of Protein Research. Fold Des. 1997; 2(2):115–121.
39. Manning M, Patel K, Borchardt R. Stability of protein pharmaceuticals. J Pharm Res. Nov 1989;6(11):1.
40. Josan J. Comparabilidad y similaridad [internet]. Lima: Medicamentos Biologicos y Biosimilares. 2017. [Consultado 22 octubre 2017]. Disponible en: <http://medicamentosbiologicos.org/comparabilidad-y-similaridad/>
41. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Comparability Protocols for Human Drugs and Biologics: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information – Guidance [monografía en internet]. Silver Spring: Comité de expertos de la FDA; 2016. [Consultado 01 noviembre del 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM496611.pdf>
42. Ammann C. Stability Studies Needed to Define the Handling and Transport Conditions of Sensitive Pharmaceutical or Biotechnological Products. PharmaScitech: [Internet]. 2011 Sep [Consultado 23 octubre 2017]; 12(4): Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225534/>
43. European Medicines Agency: Biosimilars in the EU [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2017 [Consultado 24 octubre 2017]. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp&mid=WC0b01ac0580bb8fda

44. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de productos biológicos: biotecnológicos. Decreto Supremo N° 011-2016-SA. (27-02-2016)
45. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de productos biológicos que opten por la vía de la similaridad. Decreto Supremo N° 013-2016-SA. (01-03-2016)
46. Food and Drug Administration. Guidances. U.S.: FDA; 2018. [Consultado 24 octubre 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidancecomplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
47. Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud de Chile. Norma técnica de registro sanitario de productos Biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinantes. Santiago de Chile; 2006. Serie de informe técnico: 1773.
48. Organización Panamericana de Salud. VII conferencia de la Red Panamericana Para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica [internet]. Washington D.C: OPS; 2013. [Consultado 26 octubre 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8469%3Avii-conference-of-the-pan-american-network-for-drug-regulatory-harmonization-cpandrh&catid=1156%3Ahss-pan-american-network-for-drug-re&Itemid=1685&lang=es&limitstart=2.

49. Torres SA, Gil AM. Globalización de los requisitos para la comercialización de medicamentos: Importancia de la humedad ambiental en el diseño de los estudios de estabilidad. An. R. Acad. Nac. Farm. Ene 2005; 71:125-126.

IX. ANEXOS**Anexo 1. Ensayos para sólidos exigidos por DIGEMID**

	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	SÍ	SÍ	SÍ
Valoración	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Desintegración	SÍ (3)	SÍ (3)	N.A	N.A	N.A	N.A
Disolución	SÍ	SÍ	SÍ (2)	N.A	N.A	N.A
Humedad	SÍ (2)	SÍ (2)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
pH	N.A	SÍ (1)	SÍ (5)	SÍ (5)	N.A	N.A
Productos de degradación	SÍ (2,6)	SÍ (2,6)	SÍ (2,6)	SÍ (2,6)	N.A	SÍ (2,6)
Tamaño de partícula	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	SÍ
Límite microbiano	SÍ (4)	SÍ (4)	SÍ (4)	N.A	SÍ (4)	SÍ (4)
Esterilidad	N.A	N.A	N.A	SÍ (4)	N.A	N.A
Endotoxinas bacterianas	N.A	N.A	N.A	SÍ (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 periodo y condiciones de uso indicados en los rotulados.
- (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.
- (7) N.A: No aplica

Anexo 2. Ensayos para semisólidos exigidos por DIGEMID

	Supositorio y óvulo	Gel crema y ungüento tópico	Gel crema y ungüento ótico u oftálmico
Aspecto	SÍ	SÍ	SÍ
Valoración	SÍ	SÍ	SÍ
pH	N.A	SÍ (1)	SÍ (1)
Material particulado	N.A	N.A	SÍ (1)
Esterilidad (inicial y final)	N.A	N.A	SÍ
Desintegración y/o temperatura de fusión (inicio y final)	SÍ	N.A	N.A
Límite microbiano (inicio y final)	SÍ	SÍ	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.

Anexo 3: Ensayos para líquidos exigidos por DIGEMID

	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	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
pH	SÍ	SÍ	SÍ (1)	SÍ (1)	SÍ (1)	SÍ (1)
Valoración	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Partículas extrañas	N.A	SÍ (2)	N.A	SÍ (1)	N,A	SÍ (1)
Productos de degradación	SÍ (1,4)	SÍ (1,4)	SÍ (1,4)	SÍ (1,4)	SÍ (1,4)	SÍ (1,4)
Límite microbiano	SÍ (3)	N.A	SÍ	N.A	SÍ	N,A
Esterilidad	N.A	SÍ	N.A	SÍ	N.A	SÍ
Endotoxinas bacterianas	N.A	SÍ (2)	N.A	SÍ	N.A	SÍ (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.
- (3) Cuando aplique en caso de soluciones tópicas.
- (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.

Anexo 4. Ensayos para otras formas farmacéuticas exigidos por DIGEMID

	Aerosol para inhalación	Spray nasal: solución o suspensión	Aerosol tópico	Transdérmicos	Implantes de aplicación subcutánea, dispositivos vaginales e intrauterinos que liberan fármaco
Aspecto	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
pH	SÍ (1)	SÍ (1)	SÍ (1)	N.A	N.A
Valoración	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Adhesividad	N.A	N.A	N.A	SÍ	N.A
Velocidad de liberación	N.A	N.A	N.A	SÍ (1)	SÍ
Tamaño de partícula	SÍ	SÍ (1)	SÍ (1)	N.A	N.A
Productos de degradación	SÍ (1,2)	SÍ (1,2)	SÍ (1,2)	SÍ (1,2)	SÍ (1,2)
Límite microbiano	SÍ	SI	SÍ	SÍ	N.A
Esterilidad	N.A	N.A	N.A	N.A	SÍ

- (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 ésta prueba para los estudios de largo plazo a partir de los 24 meses.

Anexo 5.**COMPROMISO DE ESTABILIDAD PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS
BIOTECNOLÓGICOS**

Solicitante:

En mi carácter de:

A nombre de (Institución):

Asumo los siguientes compromisos:

De incorporar los 3 primeros lotes industriales del producto en referencia en los estudios de Estabilidad a Largo Plazo. Estos estudios se realizarán siguiendo el mismo protocolo que se apruebe con el registro.

Nombre	
Forma farmacéutica	
Concentración	

Además de informar a DIGEMID sobre los resultados de este estudio una vez disponibles y como máximo a la fecha de Renovación del Registro del producto.

Fecha: _____

Firma: _____

Anexo 6. Modelo uno del diseño del estudio de estabilidad

Conc.	Numeración de lote	Tipo/tamaño de lote	Envase	Condiciones del estudio	Tiempo proyectado
1	1				
	2				
	3				
2	1				
	2				
	3				
3	1				
	2				
	3				

Anexo 7. Modelo dos del diseño del estudio de estabilidad

Ensayos	Numeración de lote	Meses					
		0	3	6	12	24	36
1							
2							
3							
4							

Anexo 8. Resultados de estabilidad del producto terminado (protocolo)

Nombre del producto:

Forma farmacéutica y dosificación:

Titular:

Lote:

Fecha de fabricación:

Tipo de envase:

Condiciones de almacenamiento:

Nombre del profesional responsable:

Nombre del laboratorio que realizó el estudio:

Meses de almacenamiento	Ensayos	1	2	3	4	5	6	7	8
	Criterio de Aceptación	1	2	3	4	5	6	7	8
0									
3									
6									
9									
12									
18									
24									
36									

* Número de meses dependiendo del tiempo de vida útil propuesto por el fabricante

**Ensayos mínimos de realización