

DECRETO EJECUTIVO No.197
(De 14 de abril 2009)
Normas para los Estudios de Estabilidad, señalados en la Ley 1 de 10 de enero de 2001
DOCTOR ERNESTO CEDEÑO ALVARADO

ABOGADO
<http://www.ernestocedeno.com>
abogado@ernestocedeno.com

REPÚBLICA DE PANAMÁ

MINISTERIO DE SALUD

DECRETO EJECUTIVO No.197

(De 14 de abril 2009)

"Por el cual se reglamentan las normas para los estudios de estabilidad, señalados en la Ley 1 de 10 de enero de 2001, se dictan y derogan otras disposiciones".

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA,

en uso de sus facultades constitucionales y legales,

CONSIDERANDO:

Que el numeral 14 del artículo 184 de la Constitución Política, preceptúa que es función del Presidente de la República con la participación del Ministro respectivo, reglamentar las leyes que lo requieran para su mejor cumplimiento, sin apartarse en ningún caso de su texto ni de su espíritu.

Que la Ley 1 de 10 de enero de 2001, regula la materia sobre Medicamentos y otros productos para la salud humana.

Que la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), han adoptado modificaciones sobre las condiciones para realizar los estudios de estabilidad de los productos farmacéuticos para zonas climáticas tropicales, zona IV, en las cuales se definen dos sub-zonas; la sub-zona tropical húmeda como zona IVa y la sub-zona tropical muy húmeda, como zona IVb.

Que Panamá es un país tropical muy húmedo por lo que adoptamos la zona climática IVb, siendo la más crítica en aspectos de humedad y temperatura, lo cual representa un factor de riesgo para la estabilidad de los medicamentos.

Que el artículo 23 del Decreto Ejecutivo 504 de 9 de noviembre de 2005, reglamenta la Ley 1 de 10 de enero 2001 en lo relativo a las normas de estabilidad de productos farmacéuticos, establece que la misma debe ser revisada cada dos años.

Que en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, se reciben notificaciones de fallas farmacéuticas atribuidas a problemas de estabilidad, por lo cual se hace necesario adecuar las disposiciones pertinentes para los estudios de estabilidad que requieran los productos farmacéuticos.

Que se hace necesario incorporar, en forma gradual y programada, los cambios pertinentes sobre las condiciones para los estudios de estabilidad, haciendo énfasis en los productos más susceptibles a las condiciones de elevada humedad.

DECRETA:

ARTICULO 1. El presente Decreto Ejecutivo reglamenta las normas para los estudios de estabilidad, de los productos farmacéuticos señalados en la Ley 1 de 10 de enero de 2001.

El Decreto aplica a los medicamentos y antisépticos de uso en humanos. No incluye gases medicinales como el oxígeno y nitrógeno.

Parágrafo. Se exceptúa de la aplicación del presente Decreto Ejecutivo a los productos clasificados como suplementos vitamínicos, suplementos dietéticos, suplementos alimenticios con propiedades terapéuticas, fitofármacos, los cuales deberán presentar información referente a la conservación y estabilidad biológica del producto, la cual debe ir acompañada de una explicación del método utilizado para determinarla.

En caso que estos productos soliciten una vida útil mayor de 24 meses almacenados a 30 ° C, deberán cumplir con las disposiciones contenidas en el presente Decreto Ejecutivo.

Artículo 2. Este Decreto busca ilustrar los datos esenciales que debe contener un estudio de estabilidad, sin embargo, deja suficiente flexibilidad para abarcar las diferentes situaciones que pueden encontrarse en la práctica debido a consideraciones científicas y características específicas de los productos a evaluar. Soluciones alternativas pueden utilizarse siempre y cuando existan razones científicas u otras establecidas por Ley.

Artículo 3. Para los efectos del presente Decreto, se tendrán las siguientes definiciones:

1. Bracketing: Diseño de muestreo de estabilidad en el que sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño, son analizadas en todos los tiempos de muestreo como se analiza en un diseño completo. El diseño supone que la estabilidad de cualquiera de los niveles intermedios está representada por los datos de estabilidad de los extremos analizados. Este diseño aplica cuando los productos mantienen similitud en la proporcionalidad en su formulación, en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes potencias o concentraciones del fármaco. Este diseño también

DECRETO EJECUTIVO No.197
(De 14 de abril 2009)
Normas para los Estudios de Estabilidad, señalados en la Ley 1 de 10 de enero de 2001
DOCTOR ERNESTO CEDEÑO ALVARADO

ABOGADO

<http://www.ernestocedeno.com>
abogado@ernestocedeno.com

- puede aplicarse a envases de diferentes tamaños o a diferentes contenidos con el mismo sistema de cierre del envase.
2. **Empaque impermeable:** Envase que provee una barrera permanente al paso de gases o solventes. Ejemplo, tubos de aluminio sellados para semisólidos y ampollas de vidrio selladas para soluciones.
 3. **Empaque o envases primarios:** Aquél que contiene un producto farmacéutico y que está en contacto directo con él.
 4. **Especificaciones:** Lista de pruebas, referentes a procedimientos analíticos y criterios de aceptación apropiados, con límites numéricos, rangos u otros criterios para la prueba descrita. Establece un conjunto de criterios que debe cumplir un principio activo o el producto farmacéutico para que sea considerado aceptable para el uso propuesto.
 5. **Estabilidad física y fisicoquímica:** Capacidad que tiene un producto farmacéutico de mantener dentro de los límites especificados el aspecto, color, olor, palatabilidad, textura, uniformidad de dosificación, re-dispersibilidad, humedad, friabilidad, dureza, desintegración, pH, características de disolución y otras, según la forma farmacéutica del producto.
 6. **Estabilidad microbiológica y biológica:** Capacidad que tiene un producto farmacéutico de mantenerse libre de microorganismos o dentro del rango permitido.
 7. **Estabilidad química:** Capacidad que tiene el principio activo de conservar su identidad, pureza, concentración o potencia dentro del rango de las especificaciones oficiales o aquellas establecidas por el fabricante.
 8. **Estudio de estabilidad acelerado:** Diseñado con el fin de aumentar la velocidad de degradación química o física de un producto envasado en su recipiente comercial definitivo, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objeto predecir el periodo de validez del producto farmacéutico y/o determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación, en condiciones reales o naturales de almacenamiento para Panamá. El diseño de estos estudios incluye temperaturas elevadas, humedades altas y exposición a luz intensa. Los resultados de los estudios de estabilidad acelerados, deben ser complementados por estudios de estabilidad efectuados en condiciones de almacenamiento real o natural.
 9. **Estudio de estabilidad real o natural:** Diseñado para determinar, a largo plazo, las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas o biológicas, cuando aplique las 2 últimas, de la formulación envasada en su recipiente comercial definitivo, en las condiciones establecidas o armonizadas para la zona climática IV o en las condiciones especiales de almacenamiento, por ejemplo: refrigeración 5 ± 3 °C. El propósito de tales estudios es la fijación, comprobación o extensión del período de validez de un producto farmacéutico.
 10. **Fecha de expiración, caducidad o vencimiento:** Aquella colocada en el empaque primario y secundario de un producto farmacéutico, para indicar la fecha hasta la cual se espera que el producto satisfaga las especificaciones de calidad. Esta fecha se establece para cada lote, mediante la adición del período de validez a la fecha de fabricación.
 11. **Lote:** Cantidad de materia prima o producto farmacéutico que se procesa en un ciclo o serie de ciclos de fabricación, hasta llegar a su forma definida. La característica esencial del lote es su homogeneidad.
 12. **Lote industrial o de producción:** Aquel destinado para fines usuales de venta o distribución.
- Lote piloto:** Aquel producido siguiendo el mismo método general de fabricación, y empleando equipos que sean representativos del proceso o los mismos que se utilizan a escala industrial. Generalmente de tamaño no menor al 10% del lote de escala industrial de producción.
13. **Materia prima:** Aquella sustancia activa o inactiva que se emplea para la fabricación de productos farmacéuticos, tanto si permanecen inalterados como si experimentan modificaciones, o son eliminados durante el proceso de fabricación. Se exceptúan, los materiales de acondicionamiento.
 14. **Matrixing:** Es el diseño de un muestreo de estabilidad en el cual, en un tiempo de muestreo definido, se analiza un sub-grupo de todas las posibles muestras que resultan de la combinación de todos los factores. En el siguiente periodo se analiza otro sub grupo de todas las posibles muestras. El diseño asume que la estabilidad de cada sub-grupo analizado, representa la estabilidad de todas las muestras a un tiempo definido. Los factores de combinación deben ser identificados como; diferentes lotes, diferentes potencias, diferentes tamaños de envase con el mismo sistema de cierre, y en algunos casos diferentes tipos de sistema de envase-cierre.
 15. **Período de validez comprobado:** Tiempo, en años o meses, de vida útil de un producto determinado mediante estudios de estabilidad natural o real, o realizados en las condiciones de almacenamiento armonizadas para la zona climática IV, adoptadas por Panamá o condiciones especiales de almacenamiento, por ejemplo: refrigeración 5 ± 3 °C.
 16. **Período de validez tentativo:** Período de vida útil, establecido con carácter provisional, estimado por extrapolación o proyecciones de datos provenientes de estudios de estabilidad acelerados a corto plazo, mínimo de 6 meses, efectuado con el producto envasado en el recipiente para la comercialización. Este período de validez está sujeto a comprobación, y permite la aprobación de hasta veinticuatro (24) meses de vida útil.

DECRETO EJECUTIVO No.197
(De 14 de abril 2009)
Normas para los Estudios de Estabilidad, señalados en la Ley 1 de 10 de enero de 2001
DOCTOR ERNESTO CEDEÑO ALVARADO

ABOGADO

<http://www.ernestocedeno.com>
abogado@ernestocedeno.com

17. Producto Farmacéutico: Preparado que contiene uno o varios principios activos y excipientes, formulado en una forma farmacéutica o de dosificación. Incluye también dispositivos médicos.

18. Producto terminado: Producto farmacéutico que ha pasado por todas las fases de producción, incluyendo su acondicionamiento en el envase final y las etiquetas. El producto terminado constituye el medicamento que se pone a la venta.

19. Sistema envase - cierre: Conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen a la forma farmacéutica propuesta para la venta. Incluye tanto el envase primario como al secundario, si este último cumple la función de proporcionar protección adicional al producto.

20. Vida útil: Capacidad que tiene un producto o un principio activo para mantener sus propiedades originales, dentro de las especificaciones establecidas, en relación a su identidad, concentración o potencia, calidad, pureza y apariencia física, durante un determinado período de tiempo.

21. Zona climática IV: Área o región tropical en donde prevalecen condiciones ambientales calientes y húmedas. La zona climática IV se subdivide en: zona caliente y húmeda (IVa), donde las condiciones de almacenamiento para efectos de los estudios de estabilidad real o natural, son 30 ± 2 °C de temperatura y $65 \pm 5\%$ de humedad relativa y zona caliente y muy húmeda (IVb) con 30 ± 2 °C de temperatura y $75 \pm 5\%$ de humedad relativa.

Artículo 4. Los productos farmacéuticos que soliciten registro sanitario por primera vez, deben presentar estudios de estabilidad del producto en su sistema envase-cierre, para la fijación del período de validez y fecha de expiración, de acuerdo con las disposiciones establecidas en el presente Decreto. Para los productos innovadores además, debe presentar estudios de estabilidad del principio activo.

Artículo 5. Los estudios de estabilidad deben realizarse como mínimo en tres lotes, a menos que se utilicen diseños Bracketing y / o Matrixing; dos deben ser de escala industrial y/o piloto y el tercero puede ser de menor tamaño (experimental), siempre y cuando sea representativo con respecto a los procesos críticos de fabricación. Estos lotes deben ser elaborados con la misma fórmula, proceso de fabricación y el mismo sistema envase-cierre propuesto para su comercialización.

Los lotes empleados en el estudio de estabilidad deben provenir del país de origen o fabricación y lugar de acondicionamiento primario.

Parágrafo. se aceptarán lotes de productos cuyo empaque primario se haya realizado en un sitio diferente al declarado en la solicitud de registro, presentando una certificación en la que el titular del producto declare que estos lotes fueron elaborados con la misma fórmula cuali-cuantitativa, el mismo tipo y material de empaque primario, proceso y lugar de manufactura del producto a registrar. En estos casos, se recomienda que el titular del producto realice los estudios naturales por lo menos, con un lote del empaquetador primario propuesto para Panamá.

Artículo 6. Los estudios de estabilidad del producto terminado deben incluir información sobre:

- a. La estabilidad física o fisicoquímica
- b. La estabilidad química
- c. La estabilidad biológica y microbiológica, cuando aplique.

Artículo 7. Los estudios de estabilidad de los principios activos innovadores, deben incluir información sobre la estabilidad física, química, biológica y microbiológica, las dos últimas cuando aplique. Debe incluirse la información relativa a los productos de degradación y de otros subproductos, así como los mecanismos de degradación del principio activo, identificación, cuantificación y límites permisibles de los productos de degradación.

Artículo 8. Deben presentarse estudios de estabilidad, si posterior al registro sanitario, se han producido cambios en:

1. El material del envase-cierre, tipo envase-cierre y/o del sistema del envase-cierre.
2. La formulación cuali-cuantitativa del producto.
3. El proceso de manufactura para la fabricación del producto.
4. La vida útil del producto.
5. Otros cambios que pueden afectar la estabilidad del producto, cuando la Autoridad de Salud lo determine mediante resolución.

DECRETO EJECUTIVO No.197
(De 14 de abril 2009)
Normas para los Estudios de Estabilidad, señalados en la Ley 1 de 10 de enero de 2001
DOCTOR ERNESTO CEDEÑO ALVARADO

ABOGADO
<http://www.ernestocedeno.com>
abogado@ernestocedeno.com

Parágrafo. No será necesario presentar los estudios de estabilidad del producto, cuando la fórmula se modifique cuantitativamente en cantidades que no excedan del 10% de excipientes con respecto al peso total de la misma. En el caso de los líquidos, esta modificación puede ser con respecto al peso o al volumen total de la fórmula.

Adicionalmente, no se requerirán estudios de estabilidad, cuando el fabricante o titular, justifique que el cambio efectuado no altera la calidad del producto ni su estabilidad.

Artículo 9. Se aceptarán los siguientes tipos de estudios de estabilidad:

1. Estudios de estabilidad real o natural.
2. Estudios de estabilidad acelerados.

Artículo 10. Los estudios de estabilidad real o natural, deben ser realizados bajo condiciones de almacenamiento controladas, a 30 ± 2 °C de temperatura y $75 \pm 5\%$ ó a 30 ± 2 °C de temperatura y $65 \pm 5\%$ de humedad relativa, o las condiciones de almacenamiento armonizadas para la zona climática IVb que Panamá adopte, posterior a lo contemplado en el presente Decreto Ejecutivo.

Las condiciones de estudio para productos farmacéuticos que requieran refrigeración deben ser a 5 ± 3 °C de temperatura.

Las condiciones de estudio para productos farmacéuticos que requieran congelación deben ser de -20 ± 5 °C de temperatura.

Artículo 11. Para los estudios de estabilidad real o natural, se establece una frecuencia mínima de análisis de tres (3) mediciones para el primer año, que incluya un punto de inicio, uno intermedio y uno final y anualmente para los años subsiguientes hasta completar el período de validez propuesto por el fabricante.

Se aceptarán estudios con una frecuencia menor de análisis, siempre y cuando se presenten un mínimo de dos resultados (inicial y final), y el período de validez solicitado deberá ser no mayor al último tiempo de análisis en el cual los parámetros de calidad evaluados en el estudio se encuentren dentro de los límites establecidos de aceptación. Se podrá aceptar cualquier otra modalidad de estudios de estabilidad debidamente diseñados y/o con argumentos sustentados científica o tecnológicamente.

La duración de estos estudios, debe ser igual o mayor al periodo de validez propuesto y estos estudios son los únicos aceptados para otorgar períodos de validez comprobados. El periodo de vida útil máximo que podrá otorgarse es de cinco (5) años, siempre y cuando se presenten los estudios de estabilidad natural o real, contemplados en esta reglamentación.

Artículo 12. El alcance de las pruebas realizadas en cada período de muestreo, deberá permitir determinar la estabilidad química, física, biológica y microbiológica. Deberán considerarse todas las características del producto con probabilidad de resultar afectadas por el almacenamiento.

Artículo 13. Para productos sensibles a las condiciones de almacenamiento para la zona climática IV, que mediante estudios realizados a 30 ± 2 °C y $65 \pm 5\%$ de humedad relativa han demostrado que la calidad del producto es afectada significativamente durante el periodo de vida útil propuesto, se considerará las siguientes alternativas.

1. Reducir la vida útil del producto,
2. Recomendar el uso de un empaque o sistema de envase-cierre que brinde mayor protección al producto.
3. Incluir una advertencia especial en el etiquetado sobre las condiciones de almacenamiento, fundamentado en estudios de estabilidad realizados a 25 ± 2 °C y $60 \pm 5\%$ de humedad relativa.

Artículo 14. Los estudios de estabilidad realizados a 25 ± 2 °C y $60 \pm 5\%$ de humedad relativa, para los productos mencionados en el artículo anterior, deberán cumplir con el resto de los requerimientos descritos en el presente Decreto Ejecutivo. Se otorgará la vida útil que esté respaldada por estudios de estabilidad.

En estos casos, el producto, sólo podrá ser comercializado en los establecimientos que reúnan las condiciones de almacenamiento establecidas para este tipo de productos. El incumplimiento de esta condición, será considerado como una falta grave.

Artículo 15. En el caso de medicamentos de origen biológico y biotecnológico, los estudios de estabilidad natural o real deben ser realizados bajo las condiciones de almacenamiento que señale el fabricante o titular. El producto sólo podrá ser comercializado en los establecimientos que reúnan las condiciones de almacenamiento establecidas para este tipo de productos. El incumplimiento de esta condición, será considerado como una falta grave.

Artículo 16. Los estudios de estabilidad acelerados deben realizarse bajo condiciones controladas a 40 ± 2 °C de temperatura y $75 \pm 5\%$ de humedad relativa o superior, durante seis meses u otras condiciones climáticas, armonizadas a nivel internacional, y adoptadas por Panamá, y que sean de fecha posterior al presente Decreto Ejecutivo.

DECRETO EJECUTIVO No.197
(De 14 de abril 2009)
Normas para los Estudios de Estabilidad, señalados en la Ley 1 de 10 de enero de 2001
DOCTOR ERNESTO CEDEÑO ALVARADO

ABOGADO
<http://www.ernestocedeno.com>
abogado@ernestocedeno.com

Las condiciones de estudios acelerados, para productos farmacéuticos que requieran refrigeración, deben ser de 25 ± 2 °C de temperatura y $60 \pm 5\%$ de humedad relativa, por seis (6) meses.

Artículo 17. Para los estudios acelerados, descritos en el artículo anterior, se aceptarán las frecuencias de análisis establecidas en la Organización Mundial de la Salud o en la Conferencia Internacional de Armonización, o como mínimo, una frecuencia de análisis que incluya un punto de inicio, uno final y uno intermedio.

Artículo 18. Los estudios de estabilidad acelerados permiten la asignación de una vida útil máxima de veinticuatro (24) meses para su comercialización. En estos casos, el fabricante o titular se compromete a presentar los estudios de estabilidad natural o real preferiblemente a 30 ± 2 °C de temperatura y $75 \pm 5\%$ de humedad relativa.

Artículo 19. Los productos contenidos en empaques primarios impermeables, podrán presentar estudios de estabilidad acelerados y naturales a cualquier condición de humedad relativa.

Artículo 20. Si los resultados de los estudios de estabilidad acelerados evidencian cambios significativos del producto, no podrá otorgarse un período de validez tentativo, y en su lugar, debe realizarse un estudio real o natural por el período de validez propuesto.

Artículo 21. Para efecto de lo señalado en el artículo anterior, se considera que ha ocurrido un cambio significativo del producto, cuando los resultados de los estudios de estabilidad acelerados demuestren que:

1. La prueba de contenido o potencia revela una disminución del 5% en comparación con el resultado inicial de un lote.
2. Cualquier producto de degradación que exceda el criterio de aceptación.
3. El pH del producto se encuentra por fuera de los límites fijados.
4. No cumplen con los límites especificados para la disolución de doce (12) unidades de tabletas o cápsulas.
5. Se excede el límite microbiano establecido.
6. No cumplen con los criterios de aceptación para la apariencia, pruebas físicas y pruebas de funcionalidad, por ejemplo el color, separación de fases: resuspensión, endurecimiento, dureza y dosis de liberación modificada, sin embargo pueden presentarse algunos cambios en los atributos físicos, por ejemplo: el reblandecimiento de los supositorios y fundición de cremas, los que son esperados en condiciones aceleradas.

Artículo 22. En la etiqueta del envase secundario deben aparecer impresas las condiciones de almacenamiento, especificando la temperatura y cuando se requiera, señalar la protección de la luz. Si el producto no dispone de envase secundario, toda la información solicitada deberá estar impresa en el empaque primario.

Artículo 23. Para mantener la vida útil aprobada, luego de presentarse alguno de los cambios descritos en el Artículo 8, y la información de estabilidad no cubra el periodo de vida útil aprobada anterior al cambio, el fabricante debe presentar nota a la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, donde se compromete a:

1. Realizar o continuar los estudios naturales durante la vida útil aprobada, en los tres (3) primeros lotes de producción, cuando la información de estabilidad presentada se basa en un estudio de estabilidad acelerado o un estudio de estabilidad natural o real, pero el mismo no completa el período de vida útil asignado en el registro anterior.
2. Continuar los estudios naturales, agregando lotes de producción adicionales, para totalizar por lo menos tres (3), y continuarlos hasta completar la vida útil aprobada, cuando la información de estabilidad presentada se basó en un estudio de estabilidad natural o real, en menos de tres (3) lotes de producción o piloto, posterior al cambio.
3. Realizar los estudios de estabilidad natural o real y presentar los resultados hasta completar la vida útil aprobada, cuando la información de estabilidad presentada se basó en un estudio de estabilidad acelerada de tres (3) lotes de producción o piloto.

En todos los casos se deberán presentar avances de los estudios naturales o reales anualmente, de lo contrario, se suspenderá el registro sanitario hasta tanto se cumpla con el compromiso adquirido.

Artículo 24. Para mantener la vida útil de un producto estable, es decir aquel al que no se le haya comprobado problemas de calidad, relacionadas con la estabilidad del medicamento, durante su período de existencia en el mercado, y en los que se hayan realizado cambios, que requieran de un nuevo registro sanitario, específicamente por cambio en el país o lugar de fabricación y/o cambio de laboratorio de empaque primario, el fabricante debe presentar lo siguiente:

1. Declaración Jurada del fabricante o titular que certifique que se mantienen las mismas condiciones en el proceso de fabricación, la fórmula, el tipo de material de empaque primario y procesos utilizados en el sitio original de fabricación o empaque.

DECRETO EJECUTIVO No.197
(De 14 de abril 2009)
Normas para los Estudios de Estabilidad, señalados en la Ley 1 de 10 de enero de 2001
DOCTOR ERNESTO CEDEÑO ALVARADO

ABOGADO
<http://www.ernestocedeno.com>
abogado@ernestocedeno.com

2. Declaración Jurada del fabricante o titular, de cumplir con uno de los compromisos descritos en el artículo 23 del presente Decreto Ejecutivo.

Artículo 25. En el caso de productos que se presenten con diluyente, adicionalmente, se debe presentar estudios de estabilidad del diluyente, a las mismas condiciones de almacenamiento del medicamento y cumpliendo con lo reglamentado en el presente Decreto Ejecutivo.

El período de validez propuesto debe ser aplicado al conjunto medicamento y diluyente y será determinado por el componente que tenga el menor período de validez.

Artículo 26. Cuando se trate de productos sólidos, que deben ser reconstituidos antes del uso, tales como polvos para suspensión o para soluciones de uso oral, inyectables y otros, deben realizarse estudios de estabilidad con el producto reconstituido, que avale el período de validez después de la reconstitución para las diferentes condiciones de almacenamiento, recomendadas en el etiquetado. En estos casos se deben presentar resultados de al menos dos (2) lotes, correspondientes a dos (2) periodos de muestreo al inicio y final del estudio. Se excluyen los productos que deben utilizarse en su totalidad, inmediatamente después de reconstituidos.

Artículo 27. Para los productos estériles, se entiende que las pruebas de esterilidad y la de límite de pirógenos deben ser efectuadas por el fabricante o titular solamente como pruebas de control de calidad obligatorias para la liberación y aprobación de lotes, no necesariamente como parte del protocolo de estabilidad.

Artículo 28. Los productos registrados que presenten fallas comprobadas de estabilidad, deberán presentar los estudios de estabilidad, cuando la Autoridad de Salud lo requiera, bajo las condiciones establecidas para la sub - zona IV b ($30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75 \pm 5\%$), excepto para los productos refrigerados o congelados.

Artículo 29. La documentación de los estudios de estabilidad debe incluir el protocolo del estudio, un resumen de los resultados y los resultados individuales de cada lote estudiado. Esta información debe ser entregada en idioma español, sin embargo, los cuadros de resultados se podrán aceptar en inglés. A continuación se describen los requisitos mínimos de la antes citada documentación:

1. Protocolo del estudio

a. Nombre del producto, concentración, forma farmacéutica, nombre del fabricante, ubicación y país de fabricación. En caso que el producto sea acondicionado por otro laboratorio, debe indicarse nombre, ubicación y país del laboratorio que acondiciona.

b. Nombre del laboratorio y país donde se llevó a cabo dicho estudio.

c. En el diseño debe describirse, la cámara de estabilidad utilizada y las condiciones controladas de temperatura y humedad, en las que se llevó a cabo el estudio, la frecuencia del muestreo, el número de muestras a analizar y el tipo de pruebas a realizar en cada período de muestreo.

d. Tipo de lote; tal como el experimental, piloto o de producción, número, tamaño y fecha de fabricación de cada lote.

e. Tipo de estudio: real/natural o acelerado.

f. Fecha de inicio y finalización del estudio cuando aplique, especificando el mes y año.

g. El estudio debe ser realizado con cada tamaño de envase, cada sistema de envase-cierre y con cada concentración propuesta para su comercialización, a menos que se estén utilizando técnicas de diseño reducido como bracketing y matrixing, según los lineamientos vigentes de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

h. Los procedimientos de pruebas analíticas no oficiales deben estar validados cabalmente y los resultados de los análisis deben ser indicadores de la estabilidad.

i. Si la metodología analítica y las especificaciones difieren a las presentadas en el dossier de registro, deberán ser descritas detalladamente. Si existen especificaciones de límites permitidos para la estabilidad, la metodología también deberá incluir lo correspondiente a su cuantificación. En caso de sustancia relacionada y/o productos de degradación, ésta se determinará únicamente, si la monografía del producto, así lo establece.

j. Es recomendable describir el tratamiento matemático y estadístico que se va a aplicar a los resultados de concentración o potencia del producto, para el cálculo del período de validez tentativo.

2. Resumen de resultados: Deberá presentarse un resumen del estudio realizado en el que se consigne:

a. Resumen de las características o cambios químicos, físicos, fisicoquímicos, microbiológicos y biológicos encontradas.

DECRETO EJECUTIVO No.197
(De 14 de abril 2009)
Normas para los Estudios de Estabilidad, señalados en la Ley 1 de 10 de enero de 2001
DOCTOR ERNESTO CEDEÑO ALVARADO

ABOGADO
<http://www.ernestocedeno.com>
abogado@ernestocedeno.com

b. Para datos numéricos es recomendable reportar el promedio \pm la desviación estándar relativa o absoluta para cada lote estudiado y en cada periodo de muestreo. Si la variabilidad dentro del lote y entre los diferentes lotes es baja, se podrá aceptar el promedio \pm la desviación estándar de los tres (3) lotes.

c. Nombre, cargo y firma del profesional técnico responsable del estudio o persona asignada por el fabricante.

3. Resultados de cada lote estudiado: En la documentación de cada lote estudiado debe consignarse, como mínimo, la información señalada a continuación y presentar los resultados de las evaluaciones preferiblemente en tablas o cuadros:

a. Nombre del producto, concentración, forma farmacéutica.

b. Tipo de envase-cierre y características del material del envase cierre.

c. Numero de lote, tamaño, fecha de fabricación y tipo de lote.

d. Fecha de inicio y término del estudio del lote respectivo, cuando aplique.

e. Valores de temperatura y humedad relativa en la que se efectuó el estudio.

f. Los resultados individuales de potencia obtenidos, en cada tiempo de muestreo, expresados en términos de valor absoluto o porcentaje, en referencia al contenido declarado. También debe incluirse el promedio \pm desviación estándar de cada tiempo de muestreo.

g. Cuantificación de los productos de degradación, en los mismos términos y unidades empleados para el principio activo, cuando existan especificaciones de límite o en unidades diferentes, siempre y cuando estén claramente especificadas en la documentación. Si las concentraciones no son cuantificables, los resultados deben ser referidos a los límites de sensibilidad del método.

h. El tratamiento matemático y estadístico de los resultados de concentración del producto, para la fijación del periodo de validez, debe ser presentado en forma detallada y gráfica, para los datos absolutos de cada lote. La presentación de esta información solo será obligatoria en caso que la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas lo solicite, como documento necesario para un mayor análisis de los estudios de estabilidad.

i. Resultados de las pruebas físicas y químicas, y sus correspondientes especificaciones.

j. Resultados de los estudios de desafío a los preservantes, con el fin de demostrar que la actividad de los mismos se mantiene al final de la vida útil, en el caso de medicamentos en los cuales la concentración de preservantes(s) es un parámetro crítico, por ejemplo los colirios, inyectables de dosis múltiple y otros.

Artículo 30. Las solicitudes de Registro Sanitario que se encuentren en trámite a la entrada en vigencia del presente Decreto, podrán solicitar que sus estudios de estabilidad sean evaluados bajo la presente disposición.

Artículo 31. La norma de estabilidad regulada bajo el presente Decreto, debe ser revisada cada dos (2) años. Durante este periodo la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas coordinará con otras instituciones públicas o privadas, actividades de investigación que permitan documentar las condiciones reales de almacenamiento y alternativas para su control o adecuación. Adicionalmente, deberá identificar el tipo de producto más sensible a las condiciones locales de almacenamiento y otros aspectos relativos a la problemática de estabilidad de medicamentos y demás productos farmacéuticos.

Artículo 32. En caso de incumplimiento a lo establecido en el presente Decreto Ejecutivo, se aplicarán las sanciones previstas en la Ley 1 de 10 de enero de 2001.

Artículo 33. El presente Decreto Ejecutivo deroga los artículos 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56 del Decreto Ejecutivo 178 de 12 de julio de 2001, el Decreto 504 del 9 de noviembre del 2005 y cualquier otra disposición que le sea contraria.

Artículo 34. El presente Decreto Ejecutivo empezará a regir desde su promulgación en la Gaceta Oficial.

Dado en la Ciudad de Panamá a los catorce (14) del mes de abril de dos mil nueve (2009).

COMUNÍQUESE Y CÚMPLASE

MARTÍN TORRIJOS ESPINO

Presidente de la República

DECRETO EJECUTIVO No.197
(De 14 de abril 2009)
Normas para los Estudios de Estabilidad, señalados en la Ley 1 de 10 de enero de 2001
DOCTOR ERNESTO CEDEÑO ALVARADO

ABOGADO
<http://www.ernestocedeno.com>
abogado@ernestocedeno.com

ROSARIO E. TURNER M.

Ministra de Salud