



GOBIERNO DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD  
EJR/HRL/VEY/PCS



INSTITUTO DE SALUD  
PÚBLICA DE CHILE

**APRUEBA ANEXO A LA GUÍA DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD CON LISTADO DE PRINCIPIOS ACTIVOS RESISTENTES Y LÁBILES A LA DEGRADACIÓN POR EFECTO DE LA TEMPERATURA Y HUMEDAD.**

**RESOLUCION EXENTA N°**

Santiago,

25.04.2007\*003294

**VISTO:** la Resolución exenta N° 1773/06 que aprobó la Guía para la realización y presentación de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos en Chile; el documento de la Organización Mundial de la Salud: "Accelerated stability studies of widely used pharmaceutical substances under simulated tropical conditions" que da a conocer los resultados de un estudio realizado a 296 sustancias de uso farmacéutico para conocer su resistencia o labilidad frente a condiciones extremas de temperatura y humedad;

**CONSIDERANDO:** lo señalado en la resolución N° 1773/06, en el sentido de que el Instituto de Salud Pública daría a conocer los principios activos que han demostrado resistencia a la degradación por efecto de la temperatura y la humedad y que, por lo tanto, para los productos farmacéuticos que los incluyen, se puede proyectar un período de eficacia provisorio de 24 meses con un estudio de estabilidad acelerado por un tiempo total de 3 meses; y

**TENIENDO PRESENTE:** lo dispuesto en los artículos 102° del Código Sanitario, y en los artículos 39° letra i), 111° del decreto supremo N° 1876, de 1995, del Ministerio de Salud, y las facultades que me confieren los artículos 59° letra b) y 61° letras b) del D.F.L. N° 1, de 2005, dicto la siguiente:

**RESOLUCION**

1. **APRUEBASE** el anexo adjunto que da a conocer los principios activos que demostraron ser resistentes y los que fueron degradados frente a condiciones de stress de temperatura y humedad.
2. Para los productos farmacéuticos que contienen sólo principios activos del listado de estables, se considera suficiente un estudio de estabilidad acelerado por 3 meses, según las condiciones descritas en la Guía, para proyectar un período de eficacia provisorio de 24 meses en las condiciones determinadas por el estudio de estabilidad a tiempo real.
3. Para los productos farmacéuticos que contienen sólo principios activos del listado de menos estables (degradables), es necesario un estudio de estabilidad acelerado por 6 meses, según las condiciones descritas en la Guía, para proyectar un período de eficacia provisorio de 24 meses en las condiciones determinadas por el estudio de estabilidad a tiempo real.



GOBIERNO DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD

**ISP**

INSTITUTO DE SALUD  
PÚBLICA DE CHILE

4. Para incluir otros principios activos a estos listados, el interesado debe demostrar la resistencia a la degradación frente a la temperatura y humedad, mediante las mismas pruebas descritas en el documento de la OMS y resumidas en el anexo. El Instituto de Salud Pública evaluará los resultados de dichas pruebas y publicará los principios activos para los cuales se forme la convicción que son lo suficientemente estables para avalar un período de eficacia provisorio con estudios de estabilidad acelerados por sólo 3 meses.
5. La frecuencia de oficialización mediante resolución de nuevos listados por parte del Instituto de Salud Pública, dependerá de la cantidad de ellos para los que se demuestre su condición de estables.
6. La presente Resolución regirá a partir de la fecha de su publicación en el Diario Oficial.

ANOTESE, PUBLIQUESE Y COMUNIQUESE



*Ingrid Heitmann Ghigliotto*

**DRA. INGRID HEITMANN GHIGLIOTTO**  
**DIRECTORA**  
**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

**DISTRIBUCIÓN:**

- Sub.-Secretaría de Salud Pública
- Sub.-Secretaría de Redes Asistenciales
- Unidad de Farmacia Ministerio de Salud
- Subsecretarías Regionales Ministeriales de Salud
- Direcciones de Servicios de Salud
- Subdepto. Profesiones Médicas-Farmacia Región Metropolitana y Oficinas Territoriales
- Dirección de la Central de Abastecimiento
- Gerentes de Empresas Farmacéuticas
- Directores Técnicos de Establecimientos Farmacéuticos
- Colegio Médico de Chile A.G.
- Colegio de Químicos Farmacéuticos A.G.
- Cámara de la Industria Farmacéutica A.G.
- ASILFA
- UNFACH
- ANACAF
- CAMEVED
- Dirección Instituto de Salud Pública de Chile
- Asesoría Jurídica ISP
- Depto. Control Nacional
- Subdepto. Registro
- Subdepto. Q.A.
- Subdepto. Dispositivos Médicos
- Sección Inspección
- Sección Estupefacientes y Psicotrópicos
- Unidad de Productos Nuevos
- Unidad de Modificaciones
- Unidad de Similares
- Unidad de Informática
- Unidad Metodología Analítica
- Cenimef
- Oficina de Partes
- Archivo



*[Signature]*  
Transcrito Fielmente  
Ministro de Fe



GOBIERNO DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD



INSTITUTO DE SALUD  
PÚBLICA DE CHILE

### LISTADO DE PRINCIPIOS ACTIVOS ESTABLES (RESISTENTES A LA DEGRADACIÓN POR EFECTO DE LA TEMPERATURA Y HUMEDAD)

Los principios activos de los productos farmacéuticos son susceptibles de degradación por efecto de diversos factores que, en términos generales pueden dividirse en aquellos dependientes de la propia naturaleza del principio activo y en aquellos del ambiente.

Los factores ambientales incluyen: calor, humedad, luz, oxígeno y otras formas de stress físico como vibración o congelamiento. (1)

Para proyectar una vida útil de al menos 24 meses en condiciones normales de temperatura y humedad, se debe demostrar que el producto mantiene una potencia mínima del 90% cuando se mantiene por 6 meses a 40°C y 70% HR. Condiciones calculadas asumiendo energías de activación de las reacciones de degradación de alrededor de 10 a 20 Kcal/mol. Dichas energías de activación son tal vez conservadoras, pero necesarias para incluir los principios activos más lábiles a la temperatura y humedad. (2)

A continuación se presenta un listado de principios activos que han demostrado ser resistentes a la degradación por efecto de la temperatura y humedad, mediante pruebas estandarizadas realizadas por un grupo de expertos a solicitud de la OMS. (3) Este listado, es el primero que el Instituto de Salud Pública asume y publica con el fin de dar a conocer los principios activos considerados estables como para permitir proyectar un período de eficacia de 24 meses con resultados de sólo 3 meses en condiciones aceleradas de temperatura y humedad. (4)

Este listado incluye todos los principios activos de la publicación de la OMS, aunque algunos de ellos puedan ser de poco o ningún uso en nuestro país. (3)

Acetazolamida	Aminofenazona
Ácido aminocaproico	Amobarbital
Ácido benzoico	Amodiaquina clorhidrato
Ácido fólico	Atropina sulfato
Ácido láctico	Azatioprina
Ácido nicotínico	Barbital
Ácido salicílico	Beclometasona dipropionato
Acriflavina clorhidrato	Bencil benzoato
Ajmaline	Benzocaína
Alopurinol	Betametasona
Aluminio diacetato	Betametasona valerato
Aluminio hidróxido	Bromuro de potasio
Amikacina	Bromuro de sodio
Amilorida clorhidrato	Bupivacaina clorhidrato



GOBIERNO DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD



INSTITUTO DE SALUD  
PÚBLICA DE CHILE

Busulfán  
Cafeína  
Carbamazepina  
Carbón activado  
Carbonato ácido de sodio  
Carbonato de litio  
Cetrimida  
Cianocobalamina  
Clofazimina  
Clofibrato  
Clomifeno citrato  
Cloranfenicol  
Cloranfenicol palmitato  
Clorhexidina diacetato  
Clorhexidina diclorhidrato  
Cloroquina fosfato  
Clorotiazida  
Clorproguanil clorhidrato  
Clortalidona  
Cloruro de cetilpiridinio  
Cloruro de Edrofonio  
Cloruro de magnesio  
Cloruro de potasio  
Cloruro de sodio  
Cloruro de tubocurarina  
Codeína monohidrato  
Colchicina  
Cromoglicato de sodio  
Dexametasona  
Dexametasona acetato  
Diazepam  
Diazoxida  
Dicumarol  
Dietilestilbestrol  
Difenhidramina clorhidrato

Digitoxina  
Digoxina  
Diloxanida furoato  
Dimercaprol  
Dopamina clorhidrato  
Edetato de sodio  
Efedrina clorhidrato  
Eritromicina  
Eritromicina estearato  
Eritromicina etilsuccinato  
Espironolactona  
Estreptomicina sulfato  
Etambutol clorhidrato  
Etinilestradiol  
Etinodiol diacetato  
Fenacetina  
Fenitoína  
Fenitoína sódica  
Fenobarbital  
Fenolftaleína  
Fentolamina clorhidrato  
Fisostigmina salicilato  
Fitomenadiona  
Fludrocortisona  
Fludrocortisona acetato  
Fluoresceína sódica  
Fluorouracilo  
Fluoruro de sodio  
Furosemida  
Glibenclamida  
Glucosa  
Griseofulvina  
Haloperidol  
Hexaclorofeno  
Hexobarbital



GOBIERNO DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD



INSTITUTO DE SALUD  
PÚBLICA DE CHILE

Hidroclorotiazida	Noretisterona acetato
Hidrocortisona	Óxido de magnesio liviano
Hidrocortisona acetato	Óxido de magnesio pesado
Homatropina bromhidrato	Óxido de zinc
Ibuprofeno	Papaverina clorhidrato
Indometacina	Paracetamol
Isoniazida	Pentamidina isetionato
Lactosa	Pentetrazol
Levodopa	Piperazina adipato
Levonorgestrel	Piperazina citrato
Lidocaína	Pirazinamida
Lindano	Piridostigmina bromuro
Lobelina clorhidrato	Primetamina
Manitol	Prednisolona
Mebendazol	Prednisolona acetato
Mepacrina clorhidrato	Primaquina difosfato
Meprobamato	Probenecid
Metaperiodato de sodio	Progesterona
Metildopa	Proguanil clorhidrato
Metiltestosterona	Propiltiouracilo
Metiltiouracilo	Propranolol clorhidrato
Metoclopramida clorhidrato	Protionamida
Metronidazol	Quinidina sulfato
Miconazol nitrato	Quinina diclorhidrato
Morfina clorhidrato	Quinina sulfato
Neostigmina bromuro	Reserpina
Neostigmina metilsulfato	Riboflavina
Niclosamida	Rifampicina
Nicotinamida	Salicilato de sodio
Nifurtimox	Sucrosa
Niketamida	Sulfadiazina
Niridazol	Sulfadimidina
Nitrofurantoína	Sulfadoxina
Nitroprusiato de sodio	Sulfametoxazol
Noretisterona	Sulfametoxipiridazina



GOBIERNO DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD



INSTITUTO DE SALUD  
PÚBLICA DE CHILE

Sulfasalazina	Tiosulfato de sodio
Sulfato de bario	Triamtereno
Suramina sódica	Trihexifenidil clorhidrato
Teobromina	Trimetadiona
Teofilina	Trimetoprima
Testosterona enantato	Undecilenato de zinc
Testosterona propionato	Yoduro
Tiabendazol	Yoduro de potasio
Tioacetazona	

Todos los tests fueron realizados al abrigo de la luz; por lo tanto, el carácter de resistentes a la degradación sólo fue probado frente a la temperatura y humedad. Varios de los principios activos de este listado son lábiles a la luz, por lo tanto, sus estudios, así como sus determinaciones analíticas deben hacerse bajo protección frente a la luz

La determinación fue realizada de la siguiente forma:

Todos los principios activos fueron inicialmente expuestos durante 30 días al aire a una temperatura de 50°C y 100% de humedad. Si no se demostró degradación, la temperatura se incrementó hasta los 70°C por un período de 3 a 7 días. La degradación fue demostrada en la mayoría de los casos mediante cromatografía en capa fina y se utilizó un método semi-cuantitativo para determinar el porcentaje de sustancia inalterada.

Basado en las mismas pruebas, a continuación se presenta el listado de principios activos considerados menos estables, al haber mostrado degradación por efecto de la temperatura y humedad. (1) (3)

Ácido acetilsalicílico	Ampicilina trihidrato
Ácido ascórbico	Bacitracina
Ácido undecilénico	Bacitracina zinc
Amfotericina B	Bencilpenicilina potásica
Aminofilina	Bencilpenicilina procaínica
Amitriptilina clorhidrato	Bencilpenicilina sódica
Ampicilina sódica	Benzatina bencilpenicilina



GOBIERNO DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD



INSTITUTO DE SALUD  
PÚBLICA DE CHILE

Carbencilina sódica	Fenoximetilpenicilina potásica
Cefalexina	Fentolamina mesilato
Cloral hidrato	Flufenazina clorhidrato
Cloranfenicol succinato sódico	Flufenazina decanoato
Clorfenamina maleato	Formaldehído solución
Clorpromazina clorhidrato	Gentamicina sulfato
Clortetraciclina clorhidrato	Gluconato de calcio
Cloruro de amonio	Guanetidina sulfato
Cloruro de suxametonio	Hexilresorcinol
Cloxacilina sódica (monohidrato)	Hidralazina clorhidrato
Codeína fosfato	Hidrocortisona succinato sódico
Colecalciferol	Hidronaftoato de befenio
Cresol	Hidroxocobalamina
Dapsona	Hiosciamina sulfato
Dexametasona fosfato sódico	Hojas de senna
Dicloxacilina sódica (monohidrato)	Imipramina clorhidrato
Dietilcarbamazina citrato dihidrogenado	Ipecacuana polvo
Doxiciclina hielato	Isoprenalina clorhidrato
Edetato sódico de calcio	Isoprenalina sulfato
Efedrina	Lactato de sodio
Efedrina sulfato	Lidocaína clorhidrato
Emetina clorhidrato	Melarsoprol
Epinefrina	Metrifonato
Epinefrina tartrato hidrógeno	Naloxona clorhidrato
Ergocalciferol	Neomicina sulfato
Ergometrina maleato hidrógeno	Nistatina
Ergotamina maleato	Nitrato de plata
Ergotamina tartrato	Nitrito de sodio
Estibogluconato de sodio	Orciprenalina sulfato
Etilmorfina clorhidrato	Óxido de mercurio amarillo
Etosuximida	Oxitetraciclina clorhidrato
Fenilbutazona	p-aminosalicilato de calcio
Fenobarbital sódico	p-aminosalicilato de sodio
Fenoximetilpenicilina	Paromomicina sulfato
Fenoximetilpenicilina cálcica	Penicilamina



GOBIERNO DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD



INSTITUTO DE SALUD  
PÚBLICA DE CHILE

Petidina clorhidrato  
Pilocarpina clorhidrato  
Pilocarpina nitrato  
Piridoxina clorhidrato  
Procaína clorhidrato  
Procainamida clorhidrato  
Procarbazina clorhidrato  
Promazina clorhidrato  
Prometazina clorhidrato  
Quinina bisulfato  
Quinina diclorhidrato  
Retinol  
Salbutamol sulfato

Sulfacetamida sódica  
Sulfadiazina sódica  
Sulfadimidina sódica  
Sulfato ferroso  
Tartrato sódico de antimonio  
Tetracaína clorhidrato  
Tetraciclina clorhidrato  
Tiamina clorhidrato  
Tiamina mononitrato  
Tiopental sódico  
Tolbutamida  
Warfarina sódica

### **Bibliografía**

- 1.- Quality Assurance of Pharmaceuticals, Vol. 1, Geneva, WHO, 1997, Chap. 2.
- 2.- Connors K, Amidon G, Kennon LI., Chemical stability of pharmaceuticals. A handbook for pharmacists, John Wiley & Sons, 1978
- 3.- Accelerated stability studies of widely used pharmaceutical substances under simulated tropical conditions, Geneva, WHO, 1986.
- 4.- Res. Ex. N° 1773/06 que aprobó la "Guía para la realización y presentación de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos en Chile".