

## Legislación Nacional

var disURL = '1292390/1292665/1838937/de\_202\_2003\_5.htm' ;document.write("");]]>DECRETO 202/2003

**FARMACIA Farmacopea Argentina. Primer volumen de la séptima edición. Aprobación. Uso obligatorio** Continuación del 12/06/2003; publ. 17/06/2003 *Filtración de productos farmacéuticos que no pueden ser esterilizados en su envase final* 17.78. Siempre que sea posible, los productos deben ser esterilizados en el envase final, preferiblemente por esterilización térmica. Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en el envase final, pueden ser filtrados a través de un filtro estéril con poros de tamaño nominal de 0,22 mm (o menos), o de uno que tenga características equivalentes de retención de microorganismos, y cargados en envases previamente esterilizados. Mediante tales filtros pueden eliminarse bacterias y hongos, pero no todos los virus y micoplasmas. Se debe tener en cuenta la posibilidad de complementar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico. 17.79. Debido a los potenciales riesgos adicionales que podría significar el empleo del método de filtración, a diferencia de otros métodos de esterilización; sería aconsejable emplear un filtro de doble capa de filtración o efectuar una segunda filtración con otro filtro que retenga microorganismos, inmediatamente antes del llenado. La filtración final esterilizante debe llevarse a cabo lo más cerca posible al punto de llenado. 17.80. No deben emplearse filtros que desprenden fibras. El uso de filtros que contienen asbestos debe descartarse totalmente. 17.81. Debe controlarse la integridad del filtro empleando un método apropiado, tal como la prueba de punto de burbujeo, inmediatamente después de cada uso (también sería conveniente verificar el filtro de esta manera antes del uso). El tiempo requerido para filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión a ser empleada a lo largo de la filtración deben determinarse durante la validación y si existen diferencias significativas, éstas deben consignarse en el registro del lote. 17.82. No debe usarse el mismo filtro durante más de un día de trabajo, a menos que se compruebe la inocuidad del uso adicional. 17.83. El filtro debe ser de naturaleza tal que no afecte al producto adsorbiendo alguno de sus ingredientes o cediendo sustancias. *Acabado de productos estériles* 17.84. Los recipientes deben ser cerrados mediante métodos debidamente validados. Se debe verificar la integridad de algunas muestras empleando procedimientos adecuados. 17.85. Los recipientes cerrados herméticamente al vacío deben verificarse mediante el control de muestras de los mismos, para establecer si el vacío se ha mantenido después de transcurrido un tiempo predeterminado. 17.86. Los envases de productos parenterales llenos deben inspeccionarse individualmente. Si la inspección es visual, debe efectuarse bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación. Los inspectores deben someterse a controles regulares de vista, con anteojos puestos si los usan normalmente, y durante las inspecciones deben tener descansos frecuentes. Si se utilizan otros métodos de inspección éstos deben validarse y los aparatos empleados deben ser controlados a intervalos regulares. *Control de calidad* 17.87. En la prueba de esterilidad deben incluirse no sólo muestras representativas de todo el lote, sino también muestras tomadas de las partes del lote consideradas como más expuestas al riesgo de contaminación, como por ejemplo: a. En el caso de productos que han sido llenados asépticamente, entre las muestras se deben incluir las provenientes de envases llenados al inicio y al final del lote y luego de alguna interrupción importante del trabajo; b. Si se trata de productos que han sido esterilizados en sus envases finales, deben obtenerse muestras de la parte que potencialmente sea la más fría de la carga. 17.88. La prueba de esterilidad a la que se somete el producto terminado debe ser considerada sólo como la última de una serie de medidas de control mediante las cuales se asegura la esterilidad, y sólo puede interpretarse como parte de un conjunto que incluya los registros de las condiciones ambientales y el procesado de los lotes. 17.89. Los lotes que no pasan la prueba de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación del tipo de organismo encontrado y de los registros sobre las condiciones ambientales y el procesado de los lotes y como resultado de la misma se demuestre que la prueba original no era válida. 17.90. Cuando se trata de productos inyectables, se debe considerar el control del agua y de los productos semielaborados y terminados para verificar si no contienen endotoxinas, empleando el método establecido por la Farmacopea Argentina. Para las soluciones de infusión de gran volumen, el control del agua o de los productos semielaborados debe efectuarse en todos los casos, además las pruebas exigidas para obtener la autorización de comercialización del producto terminado. Cuando una muestra no pasa la prueba, debe investigarse la causa y adoptarse las medidas correctivas necesarias. 18. *Buenas prácticas de fabricación para farmoquímicos* Explicación: Debido a que existen diferencias fundamentales entre la producción de farmoquímicos y la formulación de productos farmacéuticos, no siempre es conveniente ni necesaria la estricta aplicación de las B.P.F.C., como se indica en la parte principal de esta norma. Las presentes normas complementarias describen los procedimientos y prácticas que los fabricantes deben poner en práctica para asegurar que los métodos, instalaciones y controles empleados en la producción de farmoquímicos sean operados o manejados de tal forma que los productos posean la calidad y la pureza apropiadas para su uso en los productos farmacéuticos terminados. *Generalidades* 18.1. Para asegurar la calidad en la fabricación de los farmoquímicos, es esencial el control general de las operaciones. No puede permitirse el descuido en la fabricación de sustancias que pueden emplearse para salvar vidas, restaurar o promover la salud. 18.2. Más adelante se detallan las

prácticas recomendadas para la fabricación de farmoquímicos. La observación de esas prácticas, que complementan las pruebas de control efectuadas desde el inicio hasta el final del ciclo de producción, contribuirán sustancialmente a la producción permanente de lotes uniformes de ingredientes farmacéuticos activos de alta calidad.18.3. El fabricante tiene la obligación de asumir la responsabilidad por la calidad de los farmoquímicos que produce. Solamente el fabricante puede evitar errores y prevenir contratiempos mediante la imposición del cuidado necesario tanto en el proceso de producción como en los procedimientos de control. El fabricante debe ofrecer pruebas fehacientes de haber cumplido con las B.P.F.C., a partir de la etapa en que el proceso o los materiales de partida empleados influyen de manera significativa en la calidad del ingrediente farmacéutico en cuestión. Este paso debe determinarse en cada caso individual mediante un acuerdo entre la autoridad sanitaria y el fabricante.18.4. Las prácticas adecuadas descritas más adelante deben ser tomadas como orientaciones generales. Siempre que sea necesario, pueden modificarse para adaptarlas a las necesidades individuales, toda vez que se logren los patrones de calidad establecidos para los farmoquímicos. La intención es que dichas prácticas adecuadas se apliquen a los procesos de fabricación (incluyendo el envasado y el rotulado) empleados en la producción de farmoquímicos.18.5. Existen casos en que varias compañías colaboran en la producción de un farmoquímico (incluyendo el envasado y el rotulado). Puede ocurrir también que un farmoquímico, envasado y rotulado sea reenvasado y/o rerotulado y designado con un nuevo nombre. Dado que tales procedimientos constituyen parte de una operación de fabricación, deben someterse a las normas pertinentes descritas a continuación.18.6. El objetivo de las prácticas descritas a continuación es que sean aplicadas a los ingredientes farmacéuticos activos tanto para preparaciones de uso humano como veterinario.*Personal*18.7. Cada compañía debe contratar personal que posea las calificaciones y la competencia apropiadas para la producción y control de calidad de los ingredientes farmacéuticos activos. Cada una debe contar con el número adecuado de empleados que posean la educación, los conocimientos técnicos y la experiencia práctica para llevar a cabo la tarea que les corresponda.18.8. Cada compañía debe poseer una organización bien definida que esté representada en un organigrama. Las responsabilidades de cada empleado deben estar asentadas por escrito para asegurar que no existan superposiciones o actividades sin un responsable. Las responsabilidades asignadas a un sola persona no deben ser tan vastas como para poner en peligro la calidad del producto.18.9. El personal de todos los niveles debe estar adecuadamente capacitado para llevar a cabo las tareas y responsabilidades que se le asigna.18.10. Deben adoptarse medidas para asegurar que ninguna persona afectada por una enfermedad contagiosa o que tenga lesiones abiertas en las partes expuestas del cuerpo esté involucrada en alguna etapa de la producción en la que esté en contacto directo con los ingredientes farmacéuticos que se elaboran.*Instalaciones*18.11. Todas las instalaciones, incluyendo las áreas que contengan tanques abiertos, deben estar construidas apropiadamente. Así mismo deben ofrecer un ambiente adecuado para efectuar las operaciones de producción y ser suficientemente amplias y aptas para el uso a que están destinadas. Las instalaciones no deben constituir factores que contribuyan a la confusión o contaminación real o potencial de los farmoquímicos. Además, deben estar planificadas de tal forma que permitan un ordenamiento lógico de las operaciones.18.12. Para fines especiales, tal como la fabricación de productos estériles y de ciertos antibióticos, hormonas y sustancias citostáticas, la compañía debe contar con áreas separadas, diseñadas específicamente, cerradas y dotadas de sistemas independientes de provisión de aire.18.13. A fin de mantener condiciones laborales higiénicas, la compañía debe ofrecer instalaciones apropiadas para el cambio de vestimenta, aseo personal y baños, como también lugares especiales para comer, beber y fumar.*Equipos*18.14. El diseño, construcción, ubicación y mantenimiento de los equipos destinados a la fabricación de productos deben realizarse de tal forma que dichos equipos:a. Sean apropiados para el uso a que están destinados;b. Puedan limpiarse debidamente sin dificultad;c. Faciliten la reducción al mínimo del riesgo de contaminación de productos y envases durante el proceso de producción;d. Permitan una operación eficiente y, si corresponde, validada y confiable.18.15. Los equipos destinados a la producción y a la realización de pruebas deben limpiarse, esterilizarse en caso necesario, usarse y mantenerse de conformidad con instrucciones específicas consignadas por escrito. Los equipos de uso múltiple deben ser sometidos a limpieza e inspección de limpieza antes de iniciar la fabricación de otro producto. Deben mantenerse registros de tales procedimientos.18.16. De ser necesario, debe verificarse de antemano que los equipos destinados a la producción y a la realización de pruebas son aptos para estos fines.18.17. En caso necesario se debe contar con equipos de control del proceso de producción. Los equipos destinados a la medición, registro y control deben calibrarse y verificarse a intervalos regulares y empleando métodos adecuados. Deben mantenerse registros adecuados de estas operaciones.18.18. Los equipos defectuosos deben marcarse inmediatamente con etiquetas alusivas y repararse o retirarse lo más pronto posible. Las operaciones de mantenimiento técnico y reparación deben documentarse debidamente.*Saneamiento*18.19. Se debe contar con programas escritos de saneamiento. Estos deben incluir procedimientos validados de limpieza de las instalaciones y los equipos, normas de calidad para el agua, instrucciones referentes a la higiene en la fabricación y manipulación de productos, e instrucciones relacionadas con la salud, prácticas higiénicas, vestimenta del personal y procedimientos de disposición de materiales desechados y residuos no utilizables.18.20. Dichos programas deben ser puestos en práctica, como asimismo ponerse a conocimiento del personal

involucrado y destacarse su importancia en las sesiones de capacitación.18.21. Las personas deben usar ropas de protección y otros artículos de protección apropiados para las operaciones respectivas.18.22. En las áreas donde se efectúan las operaciones de producción no se debe permitir comer, fumar, ni desarrollar actividades antihigiénicas.*Documentación Fórmulas maestras:*18.23. Es necesario contar con instrucciones escritas acerca de cada una de las etapas de fabricación, almacenamiento y control de calidad de los productos. Dichas instrucciones deben ser actualizadas en la medida que sea necesario.18.24. Se debe preparar una fórmula maestra, con instrucciones escritas relacionadas con las materias primas y los materiales de envasado (con referencia a la calidad y a la cantidad), como también detalles acerca de los procedimientos de fabricación y control de calidad para cada farmoquímico. De ser posible, la fórmula maestra debe prepararse para los tamaños de lotes normalizados.18.25. El contenido y la distribución de las instrucciones y de las fórmulas maestras dentro de la compañía deben estar a cargo de personas competentes que posean suficiente experiencia en la producción y el control de calidad. Tanto las instrucciones como las fórmulas maestras deben estar debidamente firmadas y fechadas.18.26. Las fórmulas maestras desactualizadas deben ser retiradas y guardadas para referencia. Deben prepararse copias de las fórmulas maestras, de tal forma que se elimine la posibilidad de error en la transcripción.18.27. En algunas circunstancias, como por ejemplo en los primeros lotes de producción, tal vez no sea necesario modificar la fórmula maestra. Cualquier modificación debe ser autorizada y firmada por la persona autorizadas. El documento modificado debe ser reemplazado lo antes posible por una nueva fórmula maestra.*Documentación de los lotes:*18.28. Durante la producción de cada lote de productos semielaborados y de ingredientes farmacéuticos activos debe completarse un registro de fabricación. El registro debe contener las partes pertinentes de la fórmula maestra, e incluir los siguientes datos:a. El nombre del producto (y la denominación común internacional, si corresponde) o etapa y el tamaño y número de lote;b. Las fechas de las distintas etapas de producción;c. Los detalles de la producción, incluso una referencia a los principales equipos utilizados y los rendimientos;d. El número de lote o el de referencia (o el número del análisis de control), si lo hubiere, de las materias primas empleadas en la producción;e. Un registro de los controles efectuados durante el proceso y de los resultados obtenidos;f. Los detalles de cualquier desviación de la fórmula maestra y autorización firmada para la misma (o bien de cualquier desviación no prevista que haya sido sometida a investigación en lo que respecta a la calidad del producto);g. Información sobre los materiales recuperados y sobre los procedimientos empleados;h. Las iniciales de los operadores y la firma de la persona responsable de las operaciones de producción y la fecha de la firma;i. Todos los registros analíticos relacionados con el lote o una referencia que permita obtenerlos;j. La decisión de autorizar o rechazar el lote en cuestión, con la fecha y la firma de la persona responsable de la decisión;k. Información sobre el examen de los registros de producción (ver la secc. 16.15).18.29. En caso de que haya sido necesario llevar a cabo la producción y el control bajo contrato, debe incluirse esta información en el registro del lote.18.30. Toda la información puede ser registrada por medio de sistemas de procesamiento de datos o bien por medios fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos operativos normalizados relacionados con el sistema deben estar disponibles y debe verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja por sistemas de procesamiento electrónico de datos, solamente las personas autorizadas deben tener la posibilidad de ingresar o modificar datos computarizados y se debe llevar un registro de las modificaciones y supresiones; el acceso a los datos debe estar protegido por códigos u otros medios y el ingreso de datos importantes debe controlarse independientemente. Los datos referentes a los lotes que se registren electrónicamente deben estar protegidos por archivos de seguridad grabados en cinta magnética, microfilme, impresos u otros medios de protección. Es sumamente importante que, durante el período de retención, sea fácil el acceso a los datos.*Archivo de registros y muestras de referencia*18.31. Los registros deben mantenerse de tal forma que puedan recuperarse los datos sobre las actividades relacionadas con la producción y el control de calidad de los farmoquímicos.18.32. Los registros y las muestras de referencia de los ingredientes farmacéuticos activos y, si es necesario, de los productos semielaborados, deben retenerse por lo menos por un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado o por un tiempo específico si el producto no tiene fecha de vencimiento.*Producción Procedimientos de procesado:*18.33. El proceso debe efectuarse de conformidad con la fórmula maestra.18.34. Deben definirse los pasos que son de importancia crítica para la calidad de los farmoquímicos y deben comprobarse los procedimientos aplicados.18.35. El proceso debe ser supervisado y llevado a cabo por personas competentes.18.36. Durante el proceso, los envases, recipientes y equipos importantes deben ser rotulados en forma inequívoca o identificados con el nombre del producto y el número del lote.18.37. Además de la documentación relacionada con el lote, debe estar disponible la información concerniente a las actividades diarias de cada departamento involucrado.*Materias primas:*18.38. Una vez recibidas, las materias primas deben ser sometidas a cuarentena y muestreo, examinadas para verificar si se han cumplido las especificaciones establecidas, como también autorizadas o rechazadas, almacenadas, rotuladas y despachadas, todo conforme a instrucciones escritas.18.39. Es posible que algunos materiales no sean sometidos a las pruebas de cumplimiento, debido a los peligros que ello involucra (como por ejemplo, el pentacloruro fosforoso y el sulfato de dimetilo). Esto es aceptable cuando se dispone de un certificado de análisis de lote expedido por el vendedor, y cuando hay una razón basada en la seguridad u otras

consideraciones válidas.*Productos semielaborados*:18.40. Siempre que sea necesario, los productos semielaborados deben someterse a prueba, de conformidad con las especificaciones correspondientes; además, deben estar visiblemente identificados, rotulados y almacenados.*Farmo-químicos*:18.41. Cada lote terminado de principio activo debe cumplir con las especificaciones establecidas con respecto a la calidad, pureza, identidad y potencia, incluyendo, cuando corresponda, las especificaciones para pruebas y límites de residuos de solventes y otros reactivos.18.42. En lo que respecta a la producción de farmoquímicos, es posible que la secc. 17 Productos farmacéuticos estériles sea aplicable a aquellas etapas del procedimiento que puedan ejercer una influencia de importancia crítica en los aspectos cualitativos del producto farmacéutico terminado.*Envasado*:18.43. Se debe tener sumo cuidado en la selección de los materiales de envasado para los principios activos. Esos materiales no deben ejercer ninguna influencia negativa sobre las sustancias y deben protegerlas de los factores externos y la contaminación. Se debe contar con especificaciones apropiadas consignadas por escrito.18.44. En todas las etapas de la producción se debe prestar atención especial a la prevención de errores de envasado. Deben establecerse procedimientos validados para proteger la calidad del producto en la etapa de envasado y para asegurar que se apliquen los rótulos correctos a los envases.18.45. Los recipientes deben estar marcados en forma visible con los siguientes datos:a. El nombre del producto;b. Su calidad, si se especifica;c. El número del lote;d. La fecha de vencimiento o de nueva prueba, si se especifica;e. Advertencias, de ser necesario;f. Condiciones de almacenamiento, si se especifican;g. El nombre del fabricante y el del proveedor.*Control de calidad*:18.46. Cada fabricante debe contar con una unidad independiente de control de calidad. El jefe de dicha unidad depende directamente de la gerencia de la compañía. Las principales atribuciones de la unidad de control de calidad son las siguientes:a. Aprobar:I. Las especificaciones y métodos de prueba de las materias primas, productos semielaborados, materiales de envasado y, si corresponde, de los principios activos;II. Los procedimientos de muestreo;III. Las instrucciones referentes al saneamiento y a la higiene;IV. Los métodos de reprocesado de los lotes rechazados o de los materiales recuperados;V. Otras instrucciones referentes a la calidad de los productos;b. Autorizar o rechazar las materias primas, los farmoquímicos, los materiales de envasado y, de ser necesario, los productos semielaborados;c. Asegurar que la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos sea controlada;d. Investigar los reclamos referentes a la calidad de los farmoquímicos.18.47. Cada fabricante debe tener acceso a un laboratorio de control de calidad. Este laboratorio debe contar con personal y todos los equipos necesarios para efectuar todas las pruebas de control de calidad requeridas, las cuales deben efectuarse de conformidad con procedimientos escritos validados. Todos los instrumentos deben calibrarse a intervalos adecuados y los reactivos deben ser de calidad apropiada.18.48. Si las circunstancias exigen el uso de laboratorios independientes, este hecho debe consignarse en los registros de análisis.*Estudios de estabilidad*:18.49. Debe establecerse un programa escrito de prueba de la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos. Deben emplearse métodos indicadores de la estabilidad.18.50. Las muestras deben almacenarse en recipientes adecuados y en recipientes comerciales simulados, a temperatura ambiente o a la temperatura recomendada y bajo condiciones exigentes.18.51. Por lo general no es necesario establecer fechas de vencimiento para los farmoquímicos. Si las pruebas no indican un período razonable de conservación, como por ejemplo dos años o más en las condiciones previstas de almacenamiento, entonces se puede rotular el producto con una fecha arbitraria apropiada de vencimiento, sometiéndolo a una prueba en esa fecha o antes.*Autoinspección y auditorías de calidad*:18.52. Con el fin de cumplir estrictamente con las B.P.F.C., y todos los procedimientos y controles previstos, es recomendable que una compañía designe a un experto o a un grupo de expertos que efectúen regularmente inspecciones independientes de sus procedimientos de producción e inspección. Dichos expertos deben actuar con la mayor independencia posible en su labor de inspección de los procedimientos de producción e inspección.18.53. Las autoinspecciones y las auditorías deben registrarse (ver la secc. 9).*Almacenamiento*:18.54. Los ingredientes farmacéuticos activos deben almacenarse en las condiciones establecidas por el fabricante sobre la base de estudios de estabilidad.18.55. Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un ingrediente farmacéutico activo, con el propósito de facilitar el retiro del lote si fuere necesario, conforme a procedimientos escritos.*Reclamos y defectos*:18.56. El fabricante debe establecer procedimientos escritos para la atención de los reclamos y defectos relacionados con la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos.18.57. Todas las acciones correspondientes deben adoptarse inmediatamente, como también investigarse a fondo todos los reclamos y registrarse toda la información respectiva.18.58. El fabricante debe establecer un sistema que contemple la inspección de todos aquellos productos que hayan podido ser objeto de errores o fallas repetidas en los procedimientos de la compañía.*Materiales rechazados*:18.59. El fabricante debe establecer instrucciones por escrito acerca de la forma como deben manejarse los materiales rechazados, sean éstos materias primas, productos semielaborados, materiales de envasado o principios activos. Los materiales rechazados deben ser claramente identificados como tales y almacenados bajo estricto control hasta su eliminación, reprocesamiento, o devolución al proveedor.1040. ESTUDIOS DE ESTABILIDADLos estudios de estabilidad se efectúan para determinar el período de tiempo y las condiciones de almacenamiento en los cuales las materias primas y las preparaciones oficiales se mantienen dentro de las especificaciones sobre identidad, potencia, calidad y pureza, establecidas en las

monografías de esta farmacopea. La estabilidad de los productos farmacéuticos, en su envase primario final, debe ser demostrada mediante el empleo de métodos apropiados. Los procedimientos analíticos empleados deben permitir determinar la sustancia en presencia de sus productos de degradación. Deben considerarse los cambios en sus propiedades físicas a lo largo del tiempo. La estabilidad de una sustancia o un producto farmacéutico puede verse afectada por las condiciones de almacenamiento (temperatura, luz, aire y humedad), así como por su interacción con el envase. Las condiciones bajo las cuales se ha fijado la fecha de vencimiento deben figurar en el rótulo. Estas condiciones de almacenamiento deben mantenerse durante la distribución de la sustancia o producto farmacéutico, es decir desde el momento de la entrega por parte del elaborador hasta la fecha de vencimiento. A los fines mundiales, son definidas cuatro zonas climáticas. Los estudios de estabilidad deben orientarse para la región donde serán destinados considerando la zona climática estipulada; nuestro país se encuentra en Zona III.

**Objetivo** El propósito de un estudio de estabilidad es establecer el período de tiempo en el cual las propiedades de las sustancias y/o productos farmacéuticos se mantienen dentro de sus especificaciones bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como temperatura, humedad y luz, los demás componentes de la formulación y sus envases, permitiendo determinar las condiciones de almacenamiento, períodos de reanálisis y un período de vida útil.

**Definiciones** Datos primarios de estabilidad: Son los datos analíticos obtenidos de la sustancia o el producto farmacéutico en estudio, almacenado en el envase primario definitivo bajo condiciones de almacenamiento fijadas, que permiten fijar la frecuencia de los controles o el período de vida útil propuesto.

Degradación forzada: Estos estudios se llevan a cabo para obtener datos sobre los productos y mecanismos de descomposición de la sustancia y verificar la aptitud de los métodos analíticos propuestos. Su naturaleza depende del tipo de sustancia y producto farmacéutico. Los ensayos pueden realizarse sobre un único lote de material e incluir el efecto de temperaturas superiores a las condiciones elegidas para el estudio acelerado, por ej., en incrementos de 10° C (50, 60, etc.), el efecto de la humedad (por ej., 75% o mayor), oxidación y fotólisis y su susceptibilidad a la hidrólisis a distintos valores de pH.

Escala piloto: Procedimiento representativo y simulado al que se aplica en escala de producción.

Lote piloto: Lote producido para fines experimentales, generalmente de menor tamaño que el lote de producción. Puede elaborarse para destinarlo a estudios de estabilidad, desarrollo, etc.

Estudio de estabilidad acelerado: Estudio diseñado para aumentar la velocidad de degradación química o cambios en las propiedades físicas de una sustancia o un producto farmacéutico, empleando condiciones de almacenamiento extremas. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir la vida útil del producto farmacéutico en condiciones normales de almacenamiento. Los resultados de los estudios acelerados deben ser complementados por los estudios de estabilidad de larga duración. Estos datos pueden también emplearse para evaluar efectos químicos a largo plazo en condiciones no aceleradas y para evaluar el impacto de desviaciones de corta duración de las condiciones de almacenamiento declaradas en el rótulo, como las que pueden ocurrir durante el transporte y distribución. Los resultados de estudios acelerados no siempre predicen los cambios físicos.

Estudio de larga duración (en tiempo real): Estudio diseñado para la evaluación de las características de estabilidad física, química, biológica y microbiológica de un producto farmacéutico o una sustancia bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas, que cubre todo el período de vida útil o el período de reanálisis propuesto.

Fecha de reanálisis: Fecha en que se debe realizar un nuevo análisis para verificar que la sustancia o producto farmacéutico es aún apropiado para su uso.

Fecha de vencimiento: Fecha proporcionada por el elaborador basada en los estudios de estabilidad del producto farmacéutico después de la cual el mismo no debe emplearse. El producto debe cumplir durante todo este período con las especificaciones dadas en esta Farmacopea.

Zonas climáticas: Se refiere al concepto de dividir al mundo en cuatro zonas para las cuales se definen las condiciones climáticas que prevalecen.

**Estudios de estabilidad sobre sustancias**

Procedimientos y criterios: Los ensayos deben cubrir todas las características y propiedades que puedan modificarse durante el almacenamiento, además de aquellas que tengan influencia sobre la identidad, potencia, seguridad y pureza de la sustancia. Los estudios de estabilidad deben cubrir las características físicas, químicas y microbiológicas de la sustancia. Deben aplicarse métodos indicadores de estabilidad validados. Los estudios de estabilidad acelerados se llevan a cabo sobre un lote piloto y, el de larga duración, sobre por lo menos tres lotes pilotos debiendo cubrir un mínimo de doce meses.

Especificaciones: Los límites de aceptación deben definirse a partir del material empleado en los ensayos preclínicos, clínicos o los utilizados en el desarrollo del producto. Se deben incluir límites máximos individuales y totales para productos de degradación e impurezas. En la tabla se indican las condiciones de estudios de larga duración, acelerados y tiempos mínimos. En caso de que se exija el estudio de estabilidad de una sustancia, debe presentarse un estudio de larga duración de no menos de doce meses sobre por lo menos tres lotes y se deben tomar, luego de la presentación hecha para el registro, los datos que cubran todo el período que se solicita para el reanálisis, para remitirlos a la autoridad sanitaria si es que ésta lo solicita. El estudio de estabilidad acelerado es optativo.

Condiciones de almacenamiento durante el estudio: La duración del estudio y las condiciones de almacenamiento deben ser suficientes para cubrir la distribución, almacenamiento y período de uso subsiguiente de la sustancia. La aplicación de las mismas condiciones de almacenamiento empleadas para el estudio del producto farmacéutico facilita la evaluación y revisión comparativa de los resultados. Cuando se

producen cambios significativos durante los seis meses de almacenamiento bajo las condiciones del estudio acelerado, deben realizarse estudios adicionales en condiciones intermedias (por ej., 30 +/- 2° C/60 +/- 5% HR). Un cambio significativo a 40° C/75% HR o a 30° C/60% HR se define como la falta de cumplimiento de las especificaciones. Los datos (de estudios acelerados o en condiciones intermedias) pueden emplearse para evaluar el impacto de las variaciones en las condiciones de almacenamiento declaradas en el rótulo, que pueden producirse durante la distribución y el almacenamiento. Frecuencia de los ensayos: Para los estudios de larga duración, la frecuencia de ensayo debe ser suficiente para establecer las características de estabilidad de la sustancia. Para estudios de sustancias con un período de reanálisis de por lo menos doce meses, en el ensayo de larga duración se establece un ensayo cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y luego anualmente. Se recomienda, para los estudios acelerados de seis meses, un mínimo de tres puntos que incluyan los puntos inicial y final. Envases: Los envases que se empleen en los estudios de estabilidad de larga duración deben ser iguales a los envases a emplear para la distribución y fraccionamiento de la sustancia. En el caso de envases de gran capacidad, pueden emplearse envases de las mismas características pero de menor tamaño. Evaluación: El grado de variabilidad de los lotes individuales compromete las extrapolaciones que deban hacerse sobre los lotes de producción futuros con respecto al cumplimiento de las especificaciones hasta la fecha de reanálisis. Una aproximación aceptable para los atributos cuantificables, que disminuyen con el tiempo, consiste en determinar el tiempo al cual el límite inferior del intervalo de confianza ( $p = 95\%$ ) para la curva de degradación media se intercepte con el límite inferior del intervalo de aceptación. Si se trata de una propiedad cuantificable que aumenta con el tiempo, se determina el tiempo al cual el límite superior del intervalo de confianza ( $p = 95\%$ ) para la curva de degradación media se intercepta con el límite de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad lote a lote es pequeña, resulta ventajoso combinar los datos en una estimación total; esto puede realizarse aplicando ensayos estadísticos apropiados. Si no es apropiado combinar datos de varios lotes, el período de reanálisis puede determinarse a partir del lote que se mantenga dentro de las especificaciones del tiempo menor. La naturaleza de las degradaciones determina la necesidad de una transformación de los datos para el análisis de regresión lineal. Comúnmente, la relación puede ser representada por una función lineal, cuadrática o cúbica sobre una escala aritmética o logarítmica. Es aconsejable emplear métodos estadísticos para ensayar la bondad del ajuste de los datos sobre todos los lotes y lotes combinados (cuando corresponda) de las curvas o rectas obtenidas. En algunos casos, es posible extrapolar los datos del estudio de larga duración más allá del período de observación, para extender el período de reanálisis, particularmente cuando los datos del estudio acelerado apoyan esta posibilidad, la bondad del ajuste de cualquier modelo matemático, el tamaño del lote, la existencia de otros datos de estabilidad, el conocimiento del mecanismo de degradación, etc. En estos casos se supone que las características cinéticas de la degradación permanecen invariables más allá de los datos observados, esta circunstancia debe demostrarse al justificar cualquier extrapolación. Rotulado: En base a la evaluación de la estabilidad de la sustancia, debe establecerse un intervalo de temperaturas de almacenamiento de acuerdo con los requisitos establecidos. Cuando corresponda, deben establecerse requisitos específicos particularmente para sustancias que no admiten el congelamiento. Como resultado de la información obtenida a partir del estudio de estabilidad, debe indicarse la fecha de reanálisis. **Estudios de estabilidad sobre productos farmacéuticos** Procedimientos y criterios: El diseño del programa de estabilidad para un producto farmacéutico debe hacerse sobre la base de la información obtenida durante los estudios de preformulación y formulación. Se deben estimar los cambios que pueden ocurrir durante el almacenamiento y sobre esta base seleccionar las variables de la formulación a estudiar durante el ensayo. La información de estabilidad tanto en los estudios de estabilidad acelerado como en los de larga duración debe obtenerse sobre tres lotes piloto de la misma formulación y concentración en los envases primarios definitivos. Los lotes del producto terminado deben elaborarse empleando lotes diferentes de sustancia. Los ensayos deben cubrir todos los atributos que puedan modificarse durante el almacenamiento y aquellos que tengan influencia sobre la calidad, seguridad y/o eficacia. Los procedimientos analíticos deben validarse y ser indicadores de la estabilidad. La necesidad y el grado de las repeticiones dependen de los resultados de los estudios de validación. Los ensayos a realizar durante el estudio deben cubrir no solamente la estabilidad química y biológica sino también los cambios en las propiedades físicas y características órgano-lépticas, atributos microbiológicos y ensayos funcionales. Deben determinarse además, el mantenimiento de la concentración y eficacia de los conservantes mediante ensayos y valoraciones apropiadas. Especificaciones: Los criterios de aceptación del período de vida útil deben determinarse considerando toda la información de estabilidad disponible. Cuando corresponda, se deben incluir los límites máximos para los productos de degradación y para otras determinaciones, como por ejemplo, límites máximos o mínimos para tamaño de partícula o velocidad de disolución. En la tabla se indican las condiciones de estudios de larga duración, acelerados y tiempos mínimos. Los estudios de larga duración son obligatorios. Deben tener un mínimo de doce meses de duración para su presentación para el registro aunque deben continuarse hasta cubrir el período de vida útil propuesto y quedar a disposición de la autoridad sanitaria. El estudio de estabilidad acelerado y los de condición intermedia son optativos, pero pueden emplearse para evaluar el efecto de períodos de no cumplimiento de las condiciones de almacenamiento

fijadas (por ej., durante la distribución). Puede ser necesario aplicar consideraciones especiales para los productos que cambien física o químicamente a bajas temperaturas, por ej., las suspensiones o emulsiones que pueden sedimentar o separarse, los aceites y las preparaciones semisólidas que pueden aumentar su viscosidad. Cuando se emplean bajas temperaturas, el ensayo acelerado de seis meses deberá efectuarse a una temperatura por lo menos 15° C por encima de la temperatura designada para el estudio de larga duración, junto con condiciones apropiadas de humedad relativa para esa temperatura. Por ej., para un producto que debe ser almacenado bajo refrigeración, el ensayo acelerado deberá realizarse a 25 +/- 2° C/60 +/- 5% HR. Condiciones de almacenamiento durante el estudio: La duración del estudio y las condiciones de almacenamiento deben ser suficientes para cubrir la distribución, almacenamiento y período de uso subsiguiente (por ej., la reconstitución o la dilución según se indique en el rótulo). En el caso de productos que deben ser reconstituídos para su administración, se deben establecer las condiciones de almacenamiento y las correspondientes fechas de vencimiento para el producto antes y después de reconstituído. El almacenamiento bajo condiciones de humedades relativas altas se aplica particularmente a productos farmacéuticos sólidos. Para productos tales como soluciones, suspensiones, etc., contenidos en envases diseñados para proveer una barrera permanente a la pérdida de agua, el almacenamiento específico bajo condiciones de humedad relativa alta no es necesario, pero debe aplicarse el mismo intervalo de temperaturas. La humedad relativa baja (por ej., 10 a 20% HR) puede afectar adversamente a productos envasados en envases semipermeables (por ej., soluciones en bolsas plásticas, gotas nasales en envases plásticos pequeños, etc.) y debe considerarse la realización del ensayo bajo tales condiciones. Cuando se producen cambios significativos durante el estudio acelerado deben realizarse estudios adicionales en condiciones intermedias (por ej. 30 +/- 2° C/60 +/- 5% HR). Un cambio significativo en un estudio acelerado puede definirse como: 1. Una pérdida del 5% de potencia del valor inicial de valoración de un lote; 2. Cualquier producto de degradación que exceda los límites establecidos; 3. El producto excede sus límites de pH; 4. Los resultados del ensayo de disolución están fuera de los límites especificados; 5. El producto no cumple con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas como color, se produce separación de fases, suspendibilidad, dureza, etc. Frecuencia de los ensayos: La frecuencia de los ensayos debe ser suficiente para establecer las características de estabilidad del producto. Para estudios de larga duración, se establece un ensayo cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y luego anualmente. Los estudios acelerados deben ensayarse en un mínimo de tres tiempos, incluyendo los puntos iniciales y finales. Envases: El estudio debe efectuarse en el envase primario definitivo. Evaluación: Debe adoptarse un enfoque sistemático para la presentación y la evaluación de la información de estabilidad que debe cubrir, según corresponda, características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, incluyendo propiedades particulares del producto farmacéutico (por ej., velocidad de disolución para las formas sólidas de uso oral). El grado de variabilidad de los lotes individuales compromete en cierta medida las extrapolaciones que deban hacerse sobre los lotes de producción futuros con respecto al cumplimiento de las especificaciones hasta la fecha de vencimiento. Un enfoque aceptable para los atributos cuantificables que se supone deben disminuir con el tiempo, consiste en determinar el tiempo al cual el límite inferior del intervalo de confianza (p = 95%) para la curva de degradación media intercepte el límite inferior del intervalo de aceptación. Para los atributos que aumentan con el tiempo, se determina el tiempo al cual el límite superior del mismo intervalo de confianza intercepta el límite superior del intervalo de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad lote a lote es pequeña, es ventajoso combinar los datos en una estimación total, y esto puede realizarse aplicando ensayos estadísticos apropiados. Si no es apropiado combinar datos de varios lotes, la vida útil puede determinarse a partir del lote que se haya mantenido dentro de las especificaciones durante el menor tiempo. La naturaleza de las degradaciones determinará la necesidad de la transformación de los datos para el análisis de regresión lineal. Comúnmente, la relación puede ser representada por una función lineal, cuadrática o cúbica sobre una escala aritmética o logarítmica. Es aconsejable emplear métodos estadísticos para probar la bondad del ajuste de los datos sobre todos los lotes y lotes combinados (cuando corresponda) de las rectas o curvas obtenidas. En caso de omitir el análisis estadístico, debe proveerse una completa justificación detallada de tal decisión.

**Tabla: Estudios de estabilidad** Tipo de estudio]]> Tipo de estudio Temperatura Humedad Tiempos mínimos Estudios de larga duración 25 +/- 2° C 60 +/- 5% 12 meses Estudios acelerados 40 +/- 2° C 75 +/- 5% 6 meses