



UCSF
Universidad Católica
de Santa Fe

Farmacia



Facultad de Ciencias de la Salud

MATERIA: GARANTÍA DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS – AÑO 2022
UNIDAD TEMÁTICA 10: ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Profesores:
Nelson A. Fierro
Mara R. Perezlindo

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Objetivos del curso

- ✓ Entender los conceptos generales de los ensayos de estabilidad y los lineamientos internacionales
- ✓ Revisar la importancia de los ensayos de estabilidad durante el desarrollo de un producto
- ✓ Conocer la información que aportan los ensayos de estabilidad para lotes comercializados



¿Para qué se realizan estudios de estabilidad de medicamentos?



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Introducción

El propósito de las pruebas de estabilidad es **proporcionar evidencia de cómo la calidad de un API o un producto farmacéutico varía con el tiempo bajo la influencia de una variedad de aspectos ambientales.**

Por ejemplo: factores como la temperatura, la humedad y la luz.



Temperatura



Humedad



Luminosidad

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Introducción

El programa de pruebas de estabilidad también incluye el estudio de los factores relacionados con el producto que influyen en su calidad, por ejemplo, **la interacción del API con excipientes, sistemas de cierre de contenedores y materiales de embalaje.**

En la combinación de dosis fijas, la interacción entre dos o más APIs también debe ser considerado.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Introducción (cont...)

La **estabilidad de los productos farmacéuticos, debe ser demostrada en su envase primario final**, mediante el empleo de métodos apropiados.



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Introducción (cont...)

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 es afectada por las **condiciones de almacenamiento** (temperatura, luz, aire y humedad), así como por su interacción con el envase.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Introducción (cont...)

Las condiciones bajo las que 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.

El mundo se halla dividido en **cuatro Zonas climáticas**. Los estudios de estabilidad deben orientarse para la región donde serán destinados considerando la zona climática estipulada.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Normativa

Los lineamientos internacionales están dados por las Normas internacionales ICH

Guía ICH	Contenido
Q1 A (R2)	Pruebas de estabilidad de nuevos medicamentos y sustancias.
Q1 B	Pruebas de fotoestabilidad de nuevas drogas y medicamentos.
Q1 C	Pruebas de estabilidad para nuevas formas de dosificación.
Q1 D	Bracketing y matriz para las pruebas de estabilidad de nuevos medicamentos y sustancias.
Q1 E	Evaluación de los datos de estabilidad.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

ICH Q1 A (R2)

La guía **busca ejemplificar el paquete de datos de estabilidad central para nuevas sustancias farmacológicas y productos**, pero deja suficiente flexibilidad para abarcar la variedad de diferentes prácticas para situaciones que pueden surgir debido a consideraciones y características científicas específicas de los materiales evaluados. Se pueden utilizar enfoques alternativos cuando hay razones científicamente justificables.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

ICH Q1 A (R2) (cont...)

Las pruebas de **estrés de la sustancia farmacológica pueden ayudar a identificar los posibles productos de degradación**, que a su vez, puede ayudar a establecer las vías de degradación y la estabilidad intrínseca de la molécula.

Los lotes deben ser fabricados a un **mínimo de escala piloto**. La materia prima asignada a los estudios formales de estabilidad **debe ser representativa de la calidad utilizada en escala de producción**.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

ICH Q1 A (R2) (cont...)

Los estudios de estabilidad **deben incluir ensayos de los atributos de la sustancia farmacológica que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento** y es probable que influyan en la calidad, la seguridad y / o eficacia.

Las pruebas deben cubrir, según corresponda, los atributos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

ICH Q1 A (R2) (cont...)

Si durante los ensayos acelerados surgen **cambios significativos** (incumplimiento de especificaciones), se deben realizar y evaluar pruebas adicionales en la condición de almacenamiento intermedio.

Si ocurre un cambio significativo dentro de los primeros 3 meses de pruebas en el almacenamiento acelerado, se debe evaluar el efecto de las excursiones a corto plazo por ejemplo, durante el envío o la manipulación.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

ICH Q1 B

Las características intrínsecas de la **fotoestabilidad** de los nuevos medicamentos y productos deben evaluarse para demostrar que, según corresponda, la exposición a la luz no produce cambios inaceptables.

Se recomienda un enfoque sistemático para las pruebas de fotoestabilidad que cubran, según corresponda, estudios como:



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

ICH Q1 B

1. Pruebas sobre la sustancia medicamentosa
2. Pruebas en el producto farmacológico expuesto fuera del envase inmediato; si es necesario
3. Pruebas sobre el producto farmacológico en el envase inmediato
4. Pruebas del medicamento en el paquete de comercialización.

Los **requisitos de etiquetado** formales para sustancias farmacológicas y productos farmacéuticos **fotolábiles** se establecen según los requisitos nacionales / regionales.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

ICH Q1 C

Una nueva forma de dosificación se define como un tipo de **producto farmacéutico diferente, pero que contiene la misma sustancia activa que tiene el producto farmacéutico existente aprobado** por la autoridad reguladora pertinente.

Tales tipos de productos farmacéuticos incluyen productos de **diferentes vías de administración** (por ejemplo, oral a parenteral), **nuevos sistemas** de funcionalidad / administración específicos (por ejemplo, tableta de liberación inmediata a tableta de liberación prolongada) y **diferentes formas de dosificación** de la misma vía de administración (por ejemplo, cápsula a tableta, solución a suspensión).

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

ICH Q1 C

Los protocolos de estabilidad para nuevas formas de dosificación deben seguir la guía de estabilidad de los padres en principio.

Sin embargo, una base de datos de estabilidad reducida en el momento de la presentación (por ejemplo, 6 meses de datos acelerados y 6 meses a largo plazo de estudios en curso) puede ser aceptable en ciertos casos justificados.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

ICH Q1 D

El objetivo de esta guía es abordar las recomendaciones sobre la aplicación de **bracketing y matriz para las situaciones en las que se puede aplicar** a los estudios de estabilidad realizados de acuerdo con los principios descritos en la Guía armonizada ICH Q1A (R) sobre pruebas de estabilidad de sustancias y productos de nuevos medicamentos (en lo sucesivo, la pauta principal).

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

ICH Q1 D

Durante el curso de un estudio de diseño reducido, **se puede considerar un cambio a las pruebas completas o a un diseño menos reducido** si se proporciona una justificación y se siguen los principios de diseños completos y diseños reducidos.

Sin embargo, **se deben realizar ajustes apropiados al análisis estadístico**, cuando corresponda, para tener en cuenta el aumento en el tamaño de la muestra como resultado del cambio.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

ICH Q1 D

El **bracketing** y la **matriz** son diseños reducidos basados en diferentes principios. Por lo tanto, una consideración cuidadosa y una justificación científica deben preceder al uso de los bracketing y matrices en un diseño.



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Bracketing

El diseño de un programa de estabilidad tal que solo muestre los extremos de cierto diseño, ya que cualquier nivel intermedio está representada por la estabilidad de los extremos probados. Cuando se va a probar una variedad de resistencias, se aplica el bracketing si las concentraciones son idénticas o muy relacionadas en composición (por ejemplo, para una gama de comprimidos con diferentes pesos pero de una granulación básica similar,

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Bracketing

o una gama de cápsulas fabricadas por llenado de diferentes pesos de relleno con la misma composición básica en cápsulas de diferentes tamaños. El bracketing se puede aplicar a diferentes tamaños de envase o diferentes rellenos en el mismo sistema de cierre del envase.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Matrices

Es el diseño de un programa de estabilidad tal que un subconjunto seleccionado probaría el total de muestras posibles en un momento específico. En un momento posterior, se probaría otro subconjunto de muestras para todas las combinaciones de factores. El diseño asume que la estabilidad de cada subconjunto de muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras en un momento dado.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Matrices

Las diferencias en las muestras deben identificarse como, por ejemplo, que cubren diferentes lotes, concentraciones, tamaños del mismo sistema de cierre de envases y posiblemente, en algunos casos, diferentes sistemas de cierre de envases. Cada condición de almacenamiento debe tratarse por separado bajo su propio diseño de matrices. No se deben realizar matrices entre los atributos de prueba.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

ICH Q1 D

Durante el curso de un estudio de diseño reducido, **se puede considerar un cambio a las pruebas completas o a un diseño menos reducido** si se proporciona una justificación y se siguen los principios de diseños completos y diseños reducidos.

Sin embargo, **se deben realizar ajustes apropiados al análisis estadístico**, cuando corresponda, para tener en cuenta el aumento en el tamaño de la muestra como resultado del cambio.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

ICH Q1 E

Esta guía tiene como objetivo proporcionar recomendaciones sobre cómo usar los datos de estabilidad de nuevas sustancias y productos farmacéuticos para proponer un período o vida útil en una solicitud de registro. Esta guía describe cuándo y cómo se puede considerar la **extrapolación para proponer la vida útil de un producto farmacéutico** que se extiende más allá del período cubierto por "datos disponibles del estudio de estabilidad bajo la condición de almacenamiento a largo plazo.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Definiciones

Estabilidad:

Es la capacidad que tiene un medicamento o un principio activo de **mantener** por determinado tiempo **sus propiedades originales** dentro de las especificaciones de calidad existentes.

Fecha de caducidad:

Período de tiempo durante el cual el medicamento **mantiene un mínimo del 90% de p.a.** sin que se aprecien modificaciones físicas ni desarrollo microbiano.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Definiciones

Estudios de estabilidad:

Estudios que se efectúan para determinar el periodo de tiempo y las condiciones de almacenamiento en las cuales las materias primas y las preparaciones oficiales **se mantienen dentro de las especificaciones** sobre identidad, potencia, calidad y pureza, establecidas.

Estudio de estabilidad acelerada:

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.**

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Definiciones

Estudio de estabilidad acelerada (cont...):

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.** Los resultados de estudios acelerados no siempre predicen los cambios físicos.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

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 periodo de vida útil propuesto.

Degradación forzada:

Estudios que 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.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

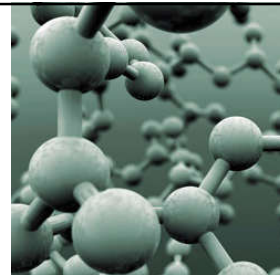
Definiciones

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.**



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

**Factores que
influyen en la
estabilidad de los
productos**



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

1. Químicos:

- Degradación del p.a.
- Pérdida de eficacia terapéutica
- Productos de degradación tóxicos riesgos para el paciente

2. Físicos:

- Alteración de propiedades mecánicas
- Alteración del aspecto de las formas de dosificación

3. Biofarmacéuticos:

- Cambios en la biodisponibilidad

4. Biológicos:

- Desarrollo microbiano

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Causas de Alteración de los Medicamentos



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

1. Incompatibilidad entre componentes de la formulación / pre-formulación

- Sustancia acida con sustancia alcalina
- Sustancia catiónica con sustancia aniónica
- Sustancias oxidantes con sustancias de carácter reductor
- Precipitación
- Formación de complejos



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

2. Condiciones ambientales

- Desarrollo microbiano:

Algunas preparaciones farmacéuticas constituyen medios nutritivos para el crecimiento microbiano.

Puede provenir de:

- Procesos productivos deficientes
- Materiales de partida de baja calidad



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Puede provocar:

- Alteraciones del medicamento
- Toxinas
- Pirógenos

Medidas de Control:

- Mejoras en los procesos

- Humedad

Puede provenir de:

- Proceso de fabricación
- Materias primas
- Medio ambiente
- Sedimentación de fármacos

- Oxígeno

Reacciones de oxidación → Radicales libres

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

- Catalizadas por:
 - Luz
 - Metales pesados
 - Calor

Oxígeno disuelto (+ activo)

- Humedad residual en sólidos
- Oxígeno disuelto en formas líquidas

Medidas de Control:

- Desplazamiento del oxígeno disuelto
- Uso de antioxidantes (ácido ascórbico, tocoferol, BHT, BHA)
- Uso de secuestrantes de metales pesados
- Humedad ambiente
- Envase

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Puede provocar:

- Alteración de formas sólidas
- Acción hidrolizante
- Oxidación
- Crecimiento microbiano
- Temperatura

Acelera los procesos degradativos

Afecta a las características físico-químicas del medicamento:

- Fusión de supositorios
- Evaporación de preparados líquidos
- Luz

Puede provocar:

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022


- Reacciones de fotólisis $\lambda = 200 - 400$
- La catalización de otras reacciones (Ej. Oxidación)

Evitar mediante:

- El almacenamiento al abrigo de la luz
- La utilización de envases opacos
 - Vidrio coloreado (topacio o ámbar)



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022



Mecanismos de degradación de fármacos y algunas formas de evitarlos

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Hidrólisis

- ✓ Modificación de la estructura del principio activo
- ✓ Control del pH

Oxidación

- ✓ Protección de la luz
- ✓ Eliminación del oxígeno
- ✓ Evitar contacto con metales pesados
- ✓ Evitar temperaturas elevadas
- ✓ Adición de distintos tipos de antioxidantes

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Descomposición fotoquímica

- Polimerización
- Descarboxilación
- Reacción de Maillard
- Racemización
- Descomposición enzimática
 - ✓ Utilizar envases opacos
 - ✓ Almacenamiento en la oscuridad
 - ✓ Protección del principio activo por micro encapsulación

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022



El material de acondicionamiento y la estabilidad del medicamento

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Proporciona protección frente a:

- Peligros mecánicos
 - ✓ Daños por golpes o impactos
 - ✓ Compresión
 - ✓ Vibración
 - ✓ Abrasión
 - ✓ Punción o perforación



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Proporciona protección frente a:

Peligros climáticos

- ✓ Humedad
- ✓ Temperatura
- ✓ Presión
- ✓ Luz
- ✓ Gases atmosféricos
- ✓ Contaminación atmosférica sólida (partículas)

Peligros biológicos

- ✓ Microbiológicos
- ✓ Otras formas de infección

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Proporciona protección frente a:

Peligros químicos

- Interacción o incompatibilidad entre el producto y el envase



Cierre del recipiente:

- Funciones
 - ✓ No permitir pérdidas del producto
 - ✓ Impedir el intercambio con los agentes atmosféricos
 - ✓ No interactuar con los componentes del producto

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Estudios de Estabilidad sobre productos farmacéuticos



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

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 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.

Los ensayos **deben cubrir todos los atributos que puedan modificarse** durante el almacenamiento y que tengan influencia sobre la calidad, seguridad y eficacia.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Procedimientos y criterios (cont...)

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 organolépticas, atributos microbiológicos y ensayos funcionales**.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Procedimientos y criterios (cont...)

Deben determinarse además, el mantenimiento de la concentración y eficacia de los conservantes mediante ensayos y valoraciones apropiadas.



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

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, por ejemplo límites máximos o mínimos para tamaño de partícula o velocidad de disolución.

En la Tabla 1 se indican las condiciones y tiempos mínimos de estudios de larga duración y acelerados

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Tabla 1

Tipo de estudio	Temperatura °C	Humedad %	Tiempos Mínimos (meses)
Estudios de larga duración	25 ± 2	60 ± 5	12
	30 ± 2	65 ± 5	12
Estudios intermedios	30 ± 2	65 ± 5	6
Estudios acelerados	40 ± 2	75 ± 5	6

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Productos mantenidos en refrigerador

Tipo de estudio	Temperatura °C	Humedad %	Tiempos Mínimos (meses)
Estudios de larga duración	5 ± 3	--	12
Estudios acelerados	30 ± 2	65 ± 5	6

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Productos mantenidos en freezer

Tipo de estudio	Temperatura °C	Tiempos Mínimos (meses)
Estudios de larga duración	-20°C ± 5	12

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Especificaciones (cont...)

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 periodo de vida útil propuesto y quedar a disposición de la Autoridad Sanitaria**. El estudio de **estabilidad acelerada** y los de condición intermedia son optativos, pero pueden emplearse para evaluar el efecto de períodos cortos de no cumplimiento de las condiciones de almacenamiento fijadas (por ej., durante la distribución).

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Especificaciones (cont...)

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.



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Especificaciones (cont...)

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 y 60 ± 5 % HR por 6 meses.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

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 reconstituidos para su administración, se deben establecer las condiciones de almacenamiento y las correspondientes fechas de vencimiento para el producto antes y después de reconstituido.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Condiciones de almacenamiento durante el estudio (cont...)

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.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Condiciones de almacenamiento durante el estudio (cont...)

La humedad relativa baja (por ej., 10 a 20 % HR) puede afectar adversamente a productos envasados en envases semipermeables (por ej., gotas nasales en envases plásticos pequeños, etc.) y debe considerarse la realización del ensayo bajo tales condiciones.



Condiciones de almacenamiento durante el estudio (cont...)

Deben proporcionarse datos para demostrar que el producto farmacéutico no tendrá una pérdida significativa de agua durante la vida útil propuesta si se almacena en 25 ° C y la humedad relativa de referencia del 40% RH.

Una pérdida de agua del 5% de su valor inicial se considera un cambio significativo para un producto envasado en un recipiente semipermeable después de un almacenamiento equivalente a 3 meses en 40 ° C y 25% RH.

Condiciones de almacenamiento durante el estudio (cont...)

Cuando se producen cambios significativos durante el estudio acelerado, deben realizarse estudios adicionales en condiciones intermedias (por ej. $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ / $60 \pm 5 \text{ \%HR}$).



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Ejemplos de cambios significativos

1. 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. Test de disolución fuera de especificación
5. El producto no cumple con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas como color, se produce separación de fases, suspensión, dureza, etc.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

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 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y luego anualmente. Los estudios acelerados deben ensayarse en un mínimo de tres tiempos, 0, 3 y 6 meses, se deben incluir los puntos iniciales y finales.



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Envases

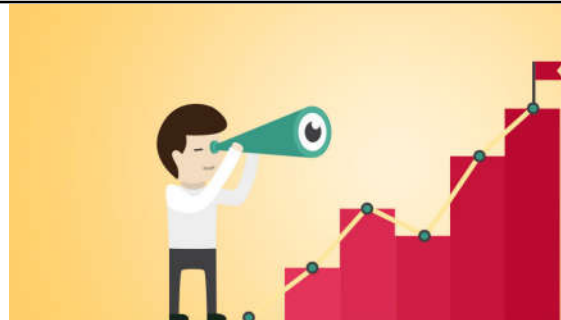
El estudio debe efectuarse en el envase primario definitivo.



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Evaluación

Debe adoptarse un enfoque sistemático para la presentación y la evaluación de la información de estabilidad que debe cubrir, características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, incluyendo **propiedades particulares del producto farmacéutico** (por ej. velocidad de disolución para las formas sólidas de uso oral).



Objetivos principales de las pruebas de estabilidad

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

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 la calidad

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

El grado de variabilidad de los lotes individuales compromete en cierta medida las extrapolaciones que deban hacerse sobre los futuros lotes de producción 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 intercepte el límite superior del intervalo de aceptación.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

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.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

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 justificación detallada de tal decisión.**



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Control de Calidad

Una vez comercializado un medicamento, debe controlarse su estabilidad de acuerdo **con un programa continuo y apropiado**, que permita detectar cualquier incidencia en su **estabilidad (ej.: cambios en los niveles de impurezas o en el perfil de disolución o actividad biológica)** asociado con la formulación en el envase comercializado. Los ensayos microbiológicos deberán realizarse al inicio y fin del estudio.



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022



Calificación y Control de la cámara de estabilidad

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Calificación y el control de la Cámara de estabilidad

Requerimientos mínimos para la calificación y el control de la cámara de estabilidad, utilizadas en los estudios de estabilidad de acuerdo al ICH:

1. Diseño, construcción e instalación.
2. Calificación / validación iniciales.
3. Calificación en curso.
4. Control y gestión de la cámara.

El término **cámara** incluye **todas las instalaciones de almacenamiento de estabilidad**, desde gabinetes pequeños hasta habitaciones grandes.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Diseño, construcción e instalación

Para comprar o construir una cámara de estabilidad, considerar la capacidad, flexibilidad y el proveedor. Los requisitos deben documentarse.

- **Requisitos climáticos**, debe mantener el clima interno en toda la cámara según los requisitos de ICH para las condiciones deseadas de forma continua.
- **Requisitos de capacidad y flexibilidad**, el volumen adecuado y la posibilidad de cambiar la condición de almacenamiento.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Diseño, construcción e instalación (cont...)

- **Requisitos de construcción / instalación**, por ejemplo la compatibilidad de los materiales de construcción (por ejemplo, vinilos, pegamentos y selladores) y equipos de servicio (por ejemplo, ventiladores y conductos). El entorno externo donde se ubica, por ej. puede ser problemático cuando se instalan cámaras frías y calientes una al lado de la otra con espacio de aire o aislamiento insuficientes.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Diseño, construcción e instalación (cont...)

- **Requisitos para los servicios de cámara**, la experiencia ha demostrado que **la mayoría de las fallas de la cámara de estabilidad están relacionadas con la falla de los servicios**. Se debe realizar una evaluación del riesgo de interrupción del servicio y sus mitigaciones, como un generador de respaldo, repuestos, Acuerdo de nivel de servicio, etc.
- **Capacidad del proveedor**, experiencia, cumplimiento de las GMP (por ej. documentación), soporte y entrenamientos de usuario final.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Diseño, construcción e instalación (cont...)

- **Requisitos del sistema de monitoreo y control**, debe tener sistemas de control y monitoreo independientes. Alarmas por excursiones de temperatura y humedad. Los sistemas de monitoreo primario deben ser continuos. Los registradores de gráficos deben ser legibles durante el período de archivo requerido. Los sistemas electrónicos primarios deben ser compatibles con registros electrónicos (y firmas electrónicas si es relevante).

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Calificación / Validación inicial

- **Equipo de prueba**, por ejemplo, las sondas utilizadas para el mapeo de temperatura y humedad, debe ser rastreable según los estándares nacionales o su equivalente y deben tener una precisión de al menos $\pm 2^{\circ}\text{C}$ (temperatura) y al menos $\pm 5\%$ de HR (Humedad).



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Calificación / Validación inicial (cont...)

- **Mapeo de temperatura y humedad.** En la validación inicial, las cámaras vacías y completas (configuración de cargas posibles). Debe incluir: Las tres dimensiones de la manera más equilibrada posible con el número disponible de sondas de prueba. Duración: mínimo 24 horas para tener en cuenta los cambios de temperatura del edificio. Las ubicaciones de la sonda se deben registrar y documentar claramente en la documentación de respaldo.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Calificación inicial: requerimientos

- **Todos los puntos y la media deben estar dentro de las condiciones de ICH durante la duración del ejercicio de mapeo.** Se pueden excluir los picos de corta duración (por ej. picos eléctricos de unos pocos segundos) y excursiones de origen conocido (por ej. ejercicio de desafío de puertas). Justificar.
- El **bracketing** es un enfoque aceptable para cámaras de múltiples condiciones (usadas en diferentes condiciones ICH). En las dos condiciones extremas (considerar la temp. y la humedad).

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Calificación / Validación inicial (cont...)

- Incluir una prueba de **mantenimiento de la condición climática** en el mapeo. Esto es el desafío de apertura de la puerta (recuperación) y una prueba para evaluar **cuánto tiempo una cámara cerrada puede mantener su clima dentro de los límites de ICH cuando se interrumpen los servicios**. No hay requisito especificado para el ensayo de mantenimiento de condiciones climáticas, ya que esto variará entre cámaras y condiciones (es información de apoyo para la cámara).

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

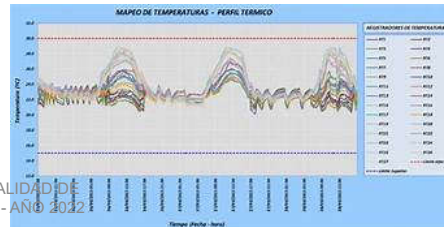
Calificación / Validación inicial (cont...)

- **Servicios**, todas las sondas de la sala y sus lazos deben estar calibradas.
- La planta de respaldo (por ejemplo, un humidificador) debe estar calificada como la planta primaria.
- Cualquier función de conmutación automática (por ejemplo, entre unidades enfriadoras o generadores) debe estar calificada.
- Todas las rutas de alarma deben ser calificadas.
- Todos los sistemas de monitoreo (primario y de respaldo) deben estar calificados.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Calificación y calibración en curso

- **Control de cambios**
- **Re-mapeo**, si la validación inicial fue exitosa, no hay ningún requisito para realizar un re-mapeo de rutina, aunque **una revisión y evaluación del estado validado deben documentarse anualmente**. Considerar los cambios de la cámara, reconfiguración o reubicación de la misma, etc.



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Calificación y calibración en curso (cont...)

- **Recalibración y calificación continua**, las sondas de monitoreo deben recalibrarse **c/6 meses**. Si se cambia la condición de la cámara fuera del rango calibrado de una sonda de sala, se debe completar una calibración final en la condición existente antes de cambiar a la nueva condición, **Las alarmas deben verificarse anualmente**. Los registradores gráficos deben ser recalificados **anualmente**.



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Control y gestión de la cámara

- **Sistemas de monitoreo**, verificación manual de los registros, en los sistemas de papel semanalmente, firmada y fechada.
- **Sistemas de alarma**, SOP con respuestas a las alarmas. No establecer un retardo aleatorio de tiempo muy corto, puede dar lugar a alarmas frecuentes para excursiones normales y una cultura de ignorar las alarmas.



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Control y gestión de la cámara (cont...)

- **Revisión del desempeño**, anual, considerar: frecuencia de alarmas y la causa raíz de las excursiones, desempeño de servicios de cámara, registros de mantenimiento, rendimiento de soporte de ingeniería, desviaciones.
- **Planificación de recuperación ante desastres**, SOP con acciones a tomar en caso de falla de la cámara, basado en evaluación de riesgos y los datos de la validación inicial.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022



Estudios de estabilidad on going (en curso)

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Estudios de estabilidad en curso

El propósito es **controlar el producto durante su período de validez** y verificar que cumple con las especificaciones en las condiciones de almacenamiento establecidas.

Esto aplica **principalmente a los productos en su envase final**, pero debe también considerarse la estabilidad del producto a granel. Por ej. cuando el producto a granel se almacena durante un largo período, antes de ser acondicionado o los productos intermedios que son almacenados y usados durante largos períodos de tiempo.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Estudios de estabilidad en curso (cont...)

Los **estudios de estabilidad de productos reconstituidos se realizan durante el desarrollo del producto** y en principio no hay necesidad de una monitorización en curso, salvo que sea pertinente. Debe **describirse un protocolo y los resultados deben reflejarse en un informe**. Deben realizarse en las condiciones estandarizadas para ensayos a largo plazo, según normas vigentes nacionales o lineamientos internacionales, y en consonancia con las condiciones establecidas para el producto.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Estudios de estabilidad en curso (cont...)

El protocolo del estudio debe abarcar hasta el final del período de validez del producto y debe incluir al menos los siguientes parámetros:

1. Número de lote(s) por dosis y por tamaños de lote diferentes
2. Métodos de ensayo físico, químico, microbiológico y biológico de relevancia
3. Criterios de aceptación
4. Referencia a los métodos de ensayo
5. Descripción del sistema de cierre del envase(s)

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Estudios de estabilidad en curso (cont...)

6. Frecuencia de los ensayos (períodos de tiempo)
7. Descripción de las condiciones de almacenamiento
8. Equipos usados (por ejemplo, las cámaras de estabilidad, entre otros) calificados
9. Otros parámetros específicos aplicables al medicamento en estudio.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Estudios de estabilidad en curso (cont...)

El **protocolo del estudio de estabilidad en curso puede diferir de las condiciones de los estudios a largo plazo inicialmente declarados** en el expediente de registro si se justifica y documenta en el protocolo (por ejemplo la frecuencia de los ensayos o cuando se actualizan las recomendaciones de la ICH).
Los estudios de estabilidad deben ser realizados en un número de lotes y con una frecuencia que proporcione los datos suficientes para realizar un análisis de la tendencia de los parámetros.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Estudios de estabilidad en curso (cont...)

En el estudio de estabilidad **debe incluirse por lo menos un lote por año de producto fabricado/ comercializado, por dosis y tipo de acondicionamiento primario diferente**, a menos que esté justificado (por ejemplo, que no se haya fabricado durante el año).

Si el estudio de estabilidad requiere ensayos que utilizan **animales** y no se dispone de técnicas alternativas adecuadas validadas, la frecuencia del ensayo debe establecerse en base a una aproximación riesgo-beneficio.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Estudios de estabilidad en curso (cont...)

En ciertas situaciones, se deben incluir **lotes adicionales** en el estudio de estabilidad en curso. Por ejemplo, un estudio de estabilidad en curso debe realizarse después de cualquier cambio significativo o desviación importante del proceso de fabricación o de acondicionamiento.

Los resultados del estudio de estabilidad en curso deben estar disponibles para el personal responsable y en particular, para la(s) Persona(s) Autorizada(s).

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Estudios de estabilidad en curso (cont...)

Cuando los estudios de estabilidad **se llevan a cabo en un sitio diferente de la planta de fabricación/comercialización del producto, debe haber un acuerdo escrito entre ambas partes.** Los resultados de los estudios deben estar disponibles en el sitio del titular de la autorización de comercialización, para revisión de la autoridad competente. En el acuerdo debe figurar que **la autoridad sanitaria puede llevar a cabo una auditoria en la empresa prestadora del servicio** cuando corresponda.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Estudios de estabilidad en curso (cont...)

Deben **investigarse los resultados fuera de especificaciones así como cualquier tendencia fuera de lo esperado.** Los OOS, confirmados o con tendencia negativa significativamente relevante, que afecten a lotes de **producto que se encuentran en el mercado se deben comunicar a las autoridades competentes, y, analizarse el posible impacto de dichos lotes.**



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Programa de pruebas de estabilidad

El programa completo de pruebas de estabilidad, suele tener las siguientes características y tiene en cuenta datos históricos:

- El **programa debe estar formalizado por escrito** y los estudios en curso deben **revisarse al menos una vez al año**.
- El programa **debe incluir periódicamente una muestra de al menos un lote de escala comercial**.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Programa de pruebas de estabilidad (cont)

- Las muestras de estabilidad deben almacenarse en recipientes que se aproximen al recipiente del mercado primario. No es necesario contar con simulaciones de todos los tipos de recipientes, a menos que haya razones teóricas que indiquen que la estabilidad puede verse afectada por el tipo de recipiente.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Programa de pruebas de estabilidad (cont)

- Pueden almacenarse muestras adicionales en condiciones experimentales (por ejemplo, temperatura elevada, luz, humedad o congelación) si cabe esperar que puedan encontrarse esas condiciones durante la distribución y el almacenamiento.
- Deben utilizarse métodos de prueba indicadores de la estabilidad.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Programa de pruebas de estabilidad (cont)

- **Cuando la estabilidad del excipiente parezca ser un aspecto importante** en su uso para la fabricación farmacéutica, **tal vez sea necesario realizar pruebas periódicas complementarias** del material específico con el fin de garantizar que la estabilidad prevista no se altere significativamente con los lotes futuros. La frecuencia de las pruebas se determinará de acuerdo al efecto que pueda tener la estabilidad del excipiente.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022



Transferencia técnica de métodos analíticos

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Transferencia técnica de métodos analíticos

Antes de transferir el método analítico, el laboratorio que realiza la transferencia debe verificar que todos los métodos analíticos cumplen con aquellos descritos en la autorización de comercialización o en el dossier técnico correspondiente.

La validación original del método(s) debe revisarse para asegurar el cumplimiento con los requisitos ICH actuales.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Transferencia técnica de métodos analíticos

Debe realizarse y documentarse un estudio comparativo ("gap analysis") para identificar cualquier validación suplementaria que deba realizarse antes de comenzar el proceso de transferencia técnica.

La transferencia de métodos analíticos de un laboratorio (laboratorio de transferencia) a otro laboratorio (laboratorio receptor) **debe describirse en un protocolo detallado.**

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Transferencia técnica de métodos analíticos (cont...)

El protocolo de transferencia debe incluir, entre otros, los siguientes parámetros:

- Identificación del ensayo a realizar y los métodos analíticos relevantes que se transfieren;
- Identificación de los requisitos adicionales;
- Identificación de los patrones y las muestras a analizarse;

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Transferencia técnica de métodos analíticos (cont...)

Además debe incluir:

- Identificación de cualquier condición especial de transporte y conservación de los productos de ensayo;
- Los criterios de aceptación, que deben estar basados en estudios de validación vigentes del método y en requerimientos de ICH;

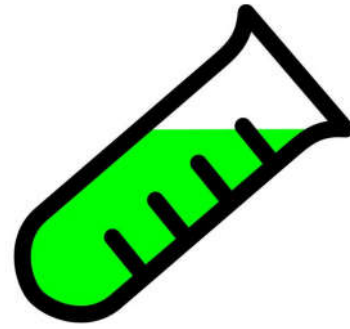
GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Transferencia técnica de métodos analíticos (cont...)

Las desviaciones del protocolo deben investigarse antes de cerrar el proceso de transferencia técnica.

El informe de transferencia técnica debe documentar el resultado comparativo del proceso y debe identificar los puntos en las que se requeriría una revalidación del método analítico, en caso de corresponder.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022



Condiciones de los ensayos

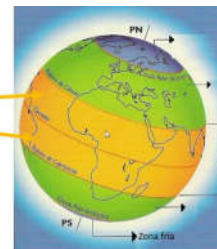
GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Condiciones de los ensayos

Condiciones Preliminares

El programa de estudio de estabilidad debe someter a consideración el mercado para el cual está destinado el producto y las zonas climáticas en que será utilizado.

A los fines de estudios mundiales, son reconocidas 4 zonas climáticas.

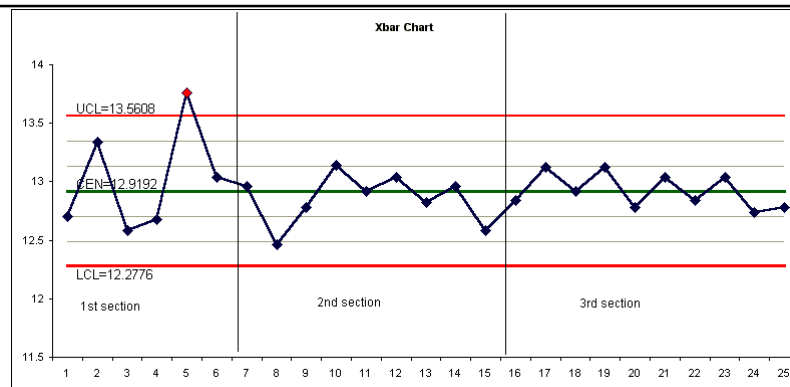


GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Condiciones de los ensayos (cont...)

Zona Climática	Definición	Condición de Almacenamiento	
		°C	% HR
I	Templada	21	45
II	Subtropical con posible humedad elevada	25	60
III	Caliente / Seca	30	35
IV	Caliente / Húmeda	30	(70 / 75)

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022



Manejo de resultados de estabilidad OOT / OOS

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Manejo de resultados OOT/OOS

Reporte, investigación y seguimiento de resultados de estabilidad fuera de tendencia (OOT) y fuera de especificación (OOS) de los productos comerciales.

Determinar e investigar si:

- Hay resultados de estabilidad atípicos
- Deterioro en la apariencia del envase / legibilidad de la impresión
- Picos atípicos o no observados previamente en un cromatograma

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Manejo de resultados OOT/OOS

- Cualquier otro cambio potencialmente significativo en el producto.
- Cualquier posible resultado de OOS /OOT no confirmado



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Manejo de resultados OOT/OOS

La investigación de laboratorio debe ser **iniciada dentro de 1 día** hábil a partir de la observación y con el objetivo de **completar la investigación de laboratorio dentro de los 3 días** hábiles posteriores.

La aparición de **resultados OOT y OOS puede tener implicancias respecto a la disposición de los lotes que están en el mercado** o que se deben suministrar al mercado. Por lo tanto, la investigación de estos sucesos debe recibir alta prioridad.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Manejo de resultados OOT/OOS

La **causa raíz** de estos resultados debe ser determinada, de manera de poder encontrar CAPA(s) adecuados para evitar su recurrencia. El informe final conteniendo la investigación del evento, la causa raíz y el **plan CAPA** debe estar finalizado dentro de los **30 días**.



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Manejo de muestras: de Referencia y de Retención

Las muestras **se mantienen con 2 propósitos**; en primer lugar, para servir como muestra **para controles analíticos** y, en segundo lugar, **para tener un ejemplar de producto terminado**. Por lo tanto, las muestras pueden incluirse en dos categorías:



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Manejo de muestras: de Referencia y de Retención (cont...)

– Muestras de referencia:

Muestra de un lote de material de partida, material de acondicionamiento o de producto terminado que se conserva **con el propósito de servir como muestra para análisis** en caso de que sea necesario, durante el período de validez del lote en cuestión.



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Manejo de muestras: de Referencia y de Retención (cont...)

Siempre que la estabilidad lo permita, se conservarán asimismo muestras de productos obtenidos en fases intermedias críticas de la fabricación (p. ej. aquellos que requieran controles analíticos y liberación) o de productos intermedios que se envíen fuera del control del fabricante.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Manejo de muestras: de Referencia y de Retención (cont...)

– **Muestras de retención:**
muestra de un producto completamente acondicionado tomada de un lote de producto terminado. **Se almacena con fines de identificación**, por ejemplo, en lo referente a la presentación, material de acondicionamiento, etiquetado, prospecto, número de lote o fecha de caducidad si es necesario, durante el período de validez del lote en cuestión.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Manejo de muestras: de Referencia y de Retención (cont...)

- En casos excepcionales, pueden satisfacerse estas necesidades sin almacenar muestras duplicadas, p. ej. cuando se acondicionan pequeñas cantidades de un lote para distintos mercados o en la producción de medicamentos muy caros.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Manejo de muestras: de Referencia y de Retención (cont...)

Para los **productos terminados**, en muchos casos las muestras de referencia y de retención tendrán una apariencia idéntica, es decir, como unidades completamente acondicionadas. En tales circunstancias, **las muestras de referencia y de retención pueden considerarse como intercambiables.**

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Manejo de muestras: de Referencia y de Retención (cont...)

Las muestras de referencia y retención de cada lote de producto terminado deberán conservarse al menos hasta un año después de la fecha de caducidad. La muestra de referencia deberá encontrarse con el acondicionamiento primario correspondiente al producto terminado o en un envase del mismo material que el material de acondicionamiento primario en el que se comercializa el medicamento.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Manejo de muestras: de Referencia y de Retención (cont...)

Deben mantenerse muestras suficientes de cada lote del producto formulado a granel por al menos seis meses luego de la fecha de vencimiento del producto terminado a no ser que se encuentre justificado conforme a gestión de riesgos.



GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022



Documentación

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Documentación

La documentación crítica, incluyendo los datos primarios, que respaldan la información de la autorización de comercialización, deben conservarse mientras la autorización sigue vigente. Puede considerarse aceptable retirar cierta documentación (por ejemplo, datos primarios para respaldar un informe de estabilidad) cuando los datos se hayan reemplazado por un nuevo set completo de datos. Se debe documentar una justificación para esto.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Documentación

- Debe disponerse de **políticas, procedimientos, protocolos e informes escritos y sus registros correspondientes**, de las actividades realizadas y de las conclusiones alcanzadas para el establecimiento de las fechas de reanálisis de materiales de partidas y realización de estudios de estabilidad que avalen el tiempo máximo de almacenamiento y de productos intermedios y/o graneles según corresponda.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022

Conclusiones



- Los estudios de estabilidad **deben avalar la formulación** del medicamento.
- Los ensayos de estabilidad **deben proporcionar evidencia** que un producto farmacéutico mantiene sus propiedades bajo determinadas condiciones de almacenamiento en un período de tiempo establecido.
- Los estudios de estabilidad nos permiten **actuar ante resultados negativos** en lotes comercializados.

GARANTÍA DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS - AÑO 2022