



Empresa Certificada ISO 9001:2008

(Número de Registro: RSGC509)

En servicios de Capacitación, Venta de Libros y videos;
Servicios de consultoría, incluyendo auditorías y validación

Cumpliendo ISO 9004

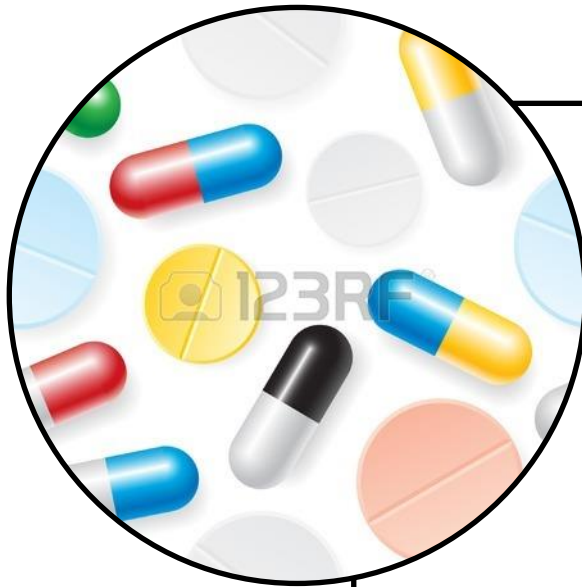
Trabajando con ISO 26000, Responsabilidad Social

Estudios de Estabilidad en productos a granel y semiterminados. Impacto de la estabilidad en la validación del proceso de fabricación

**QFB. ELIZABETH MARTÍNEZ
FLORES**

GRUPO TERRA FARMA

Objetivos



Dar una interpretación adecuada a los nuevos requerimientos en estabilidad centrados en productos a granel y semiterminados

Marco regulatorio:



NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.

NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

NORMA Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos.

Definiciones de importancia:

- **Sitio de fabricación:** Área total del proceso de fabricación de insumos donde se ubican todas las instalaciones y servicios, que cumple con las buenas prácticas de fabricación.
- **Producto a granel:** Producto en cualquier etapa del proceso de producción antes de su acondicionamiento primario.
- **Producto intermedio:** Al material obtenido durante etapas de la producción antes de convertirse en un producto a granel.



Definiciones de importancia:



- **Producto semiterminado:**
Producto que se encuentra en su envase primario y que será sometido a etapas posteriores para convertirse en producto terminado.
- **Producto terminado:**
Medicamento en su presentación final.

¿Qué indica NOM-073?

10.28 Los productos a granel o semiterminados deberán continuar con el paso siguiente de su proceso de **manera inmediata** o bien conforme a la **validación del proceso de fabricación**.



10.28.1 Cuando por cualquier circunstancia se requiere tener **almacenado** algún granel o producto semiterminado, sin continuar con el paso siguiente de su proceso de **manera inmediata**, se deberán realizar estudios de estabilidad conforme a la tabla siguiente:



¿Qué indica NOM-073?

Etapa del Proceso	Pruebas	Frecuencia de Análisis
Preparación aglutinante	Apariencia, límites microbianos, viscosidad (sí aplica)	Inicial, 2, 5, 8 horas En caso de almidón: 2, 5 horas
Soluciones, dispersiones preparadas (incluyendo pastas, soluciones y suspensiones para recubrimiento) y semisólidos	Aspecto, densidad, viscosidad, sedimentación, pH, límites microbianos	Inicial, 12, 24, 36, 48, 60, 72 horas
Granulados	Descripción, valoración, sustancias relacionadas, contenido de agua, distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, densidad empaquetada, ángulo de reposo	Inicial, 15, 30, 45 días



Etapa del Proceso	Pruebas	Frecuencia de Análisis
Mezclas (secas y húmedas)	Límites microbianos, pérdida por secado, uniformidad de contenido, tamaño de partícula, densidad aparente, densidad empaquetada	Inicial, 15, 30, 45 días
Tabletas sin recubrir - núcleos (almacenadas en contenedores adecuados)	Descripción, friabilidad, dureza, desintegración, disolución o perfil de disolución, valoración, productos de degradación/sustancias relacionadas, uniformidad de dosis, límites microbianos	Inicial, 30, 45, 60, 90 días
Tabletas recubiertas (almacenadas en contenedores adecuados)	Descripción, apariencia, friabilidad, dureza, desintegración, disolución o perfil de disolución, valoración, productos de degradación/sustancias relacionadas, contenido de agua, límites microbianos	Inicial, 30, 45, 60, 90 días

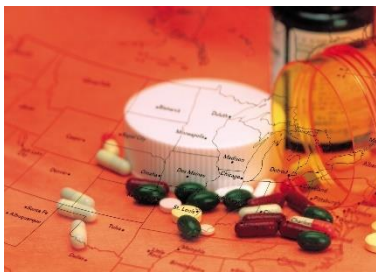
¿Cómo nos apoya la NOM-059?

La validación de procesos consta de tres etapas dentro del ciclo de vida del producto:

9.9.2.1 Diseño del proceso (Etapa 1)

9.9.2.1.2 En esta etapa debe definirse la estrategia para el control del proceso, la cual debe documentarse. **Ésta debe incluir la calidad de los materiales, el monitoreo de los parámetros Críticos del Proceso y de los Atributos Críticos de la Calidad que se han identificado**, incluyendo los resultados obtenidos durante la ejecución del **protocolo de la transferencia de tecnología**.

9.9.2.1.3 Los registros planeados para Producción y Control que contiene los límites operativos y la estrategia total de control deberán ser confirmados en la siguiente etapa.



¿Cómo nos apoya la NOM-059?

9.9.2.2 Calificación del proceso (Etapa 2)

9.9.2.2.2 Calificación del Desempeño del Proceso

9.9.2.2.2.1 **En esta etapa deben definirse y confirmarse las condiciones de fabricación.**

Es la combinación, con el proceso de fabricación para la producción de lotes comerciales, de todos los elementos previamente calificados que lo integran, incluyendo al personal calificado, los procedimientos de control y los insumos.

9.9.2.2.3 La calificación de procesos debe realizarse con lotes tamaño comercial, **empleando al menos tres lotes consecutivos** en un periodo de tiempo definido, los cuales deben aportar la cantidad suficiente de datos para demostrar que el proceso es capaz, estable y consistente.



¿Cómo nos apoya la NOM-059?

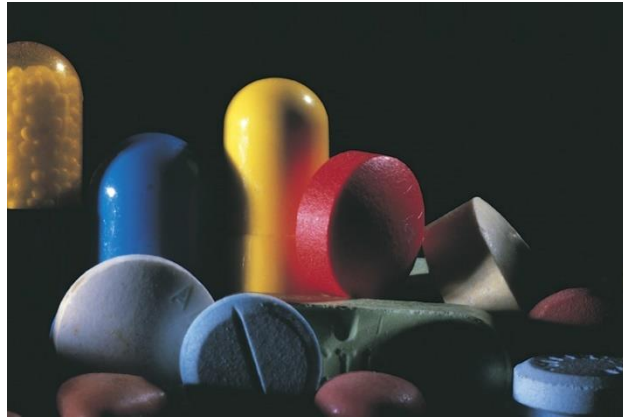
9.9.2.3 Verificación Continua del proceso (Etapa 3)

9.9.2.3.1 Debe asegurarse de manera continua que el proceso permanece en un estado de control **durante la fabricación comercial.**

9.9.2.3.2 Deben establecerse sistemas de control que detecten los cambios en la variabilidad de los procesos a fin de poder corregirlos de inmediato y llevarlos nuevamente a sus condiciones validadas de operación. Éstos deben estar definidos en procedimientos que incluyan los datos a coleccionar, las frecuencias de colección, los cálculos y la interpretación de los resultados obtenidos, así como las acciones que de ellos se deriven.



¿Cómo nos apoya la NOM-059?



5.2.5.3.3 Deben existir especificaciones para **producto intermedio y a granel**, incluyendo el tiempo máximo y las **condiciones de almacenamiento**.



10.2.20 Deben establecerse los tiempos para cada etapa crítica del proceso de producción y **cuando el producto no continúe inmediatamente** a la siguiente etapa se deben especificar sus condiciones **y periodo máximo de almacenamiento o de espera**.

Concordancia con OMS Reporte 49, anexo 4

- Las Buenas Prácticas de Fabricación requieren que los insumos, productos intermedios, productos a granel, productos terminados sean **almacenados bajo condiciones apropiadas.**
- Se deben establecer tiempos máximos de espera para los productos intermedios y a granel, los cuales no deben ser más allá de los tiempos **que puedan afectar su estabilidad y/o calidad.**



Concordancia con OMS Reporte 49, anexo 4

- El tiempo de espera (holding time) es el tiempo definido en el cual los insumos y productos en proceso permanecen dentro de especificaciones.
- Normalmente se determinan antes de la distribución comercial de un producto.
- Se debe contar con un protocolo, procedimiento y/o programa escrito para ver seguido.



Concordancia con OMS Reporte 49, anexo 4

- Las pruebas se deben hacer con métodos indicativos de estabilidad.
- **Los contenedores deben ser del mismo material utilizado en producción, excepto si son demasiado grandes, deben ser equivalentes (del mismo material y sistema de cierre).**
- **Las condiciones ambientales para el almacenamiento de la muestra deben ser las mismas que las áreas de fabricación o cuarentena.**



Concordancia con OMS Reporte 49, anexo 4

Table A4.1

Examples of stages, study times and tests that may be considered, based on risk assessment and specific product needs

Stage	Test to be carried out as per specification	Study time
Binder preparation	Microbial test, appearance, viscosity, if applicable	Initial, 2, 5, 8 hours. In case of starch: initial, 2, 5 hours

Diferencias con respecto a NOM-073

Referencias bibliográficas:



- NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos.
- WHO. Technical Report Series, No. 992. Annex 4. General guidance on hold-time studies, 2015.



Empresa Certificada ISO 9001:2008

(Número de Registro: RSGC509)

En servicios de Capacitación, Venta de Libros y videos;
Servicios de consultoría, incluyendo auditorías y validación

Cumpliendo ISO 9004

Trabajando con ISO 26000, Responsabilidad Social

Gracias por su atención.

CONTACTO: ELIZABETH MARTINEZ FLORES

Tels / Fax: (52) 55 5650 92 74

MEXICO, DISTRITO FEDERAL

E-mail: emartinez@grupoterrafarma.com

www.grupoterrafarma.com