

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

Respecto a este documento.

Se listan a continuación, las principales consideraciones técnicas utilizadas para la evaluación de los numerales 9, 10, 12, 15, 16 y 25, que correspondan a la Sección Química de Productos veterinarios. No se aplican a Productos Biológicos.

No se aplican a consideraciones específicas a un producto novedoso o a un activo único o novedoso, o dispositivos de dosificación novedosos.

Se intenta simplificar la interpretación de la Resolución GMC 11/93, Marco regulatorio para los productos veterinarios” anexa al decreto 160/97, que en su artículo 3° cita:

“Dada la importancia de los productos veterinarios en el diagnóstico, la prevención, tratamiento y erradicación de las enfermedades de los animales en la producción de alimentos y su impacto sobre la salud, todo producto deberá cumplir con las más exigentes normas de calidad, materias primas, procesos de producción y de productos terminados, para lo cual se tendrán por referencia las de organismos reconocidos internacionalmente tales como, Código Federal de Regulaciones, la Farmacopea de los Estados Unidos, las Directivas de la Comunidad Económica Europea, la Farmacopea Británica, la Farmacopea Europea, las Normas O.M.S. y de la O.I.E.”

Las fuentes de bibliografía aceptadas y consultadas por la sección son farmacopeas (Farmacopea Británica, Europea y de Estados Unidos) y textos técnicos reconocidos (Clarke’s, Remington, Helman, handbook de excipientes, Goodman, etc).

Cuando se indica en este documento, “farmacopea” se refiere a cualquiera de las citadas. Si menciona un test de farmacopea USP, puede ser sustituido por su equivalente en las demás farmacopeas citadas.

Los numerales citados en los siguientes puntos, corresponden al formulario técnico **“Formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso veterinario”**. Único documento oficial, en su versión publicada en web de “trámites estatales” (<https://www.gub.uy/tramites/solicitud-registro-producto-veterinario-farmacologico>)

Esta versión es la única válida para el nuevo registro y renovación de registros de productos farmacológicos. Versiones anteriores no son aceptadas. No se deben modificar sus numerales o logos. Debe estar siempre firmada por los responsables, tanto se entregue en forma digital o papel. Se trata de una declaración jurada.

Cuando se realicen modificaciones de la información contenida en un formulario técnico, deberá presentarse junto con esa modificación, la versión nueva correspondiente. Si el cambio no impacta en el formulario técnico, se considerará vigente la última versión del formulario técnico presentado.

Los ejemplos no son absolutos y no pretenden indicar que se apliquen solo a los casos mencionados. Son situaciones que se han registrado en más de una ocasión.

De ninguna manera se sustituye lo indicado en el decreto 160/97 que regula el registro de productos veterinarios en el país.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

1. Nral 8: Forma Farmacéutica:

- 1.1. Se aceptan denominaciones listadas en las farmacopeas utilizadas en la sección. (Farmacopea Británica, Farmacopea Europea, Farmacopea de los Estados Unidos). También se incluyen aquí Index Merck.
- 1.2. Si la forma farmacéutica es de liberación lenta debe justificarlo mencionando el mecanismo de acción por el cual es de liberación lenta, ya sea por bibliografía o pruebas farmacocinéticas. La justificación puede incluirse en otro numeral del formulario técnico.

2. Nral 9. Formula cuali-cuantitativa.

- 2.1. Debe declarar la fórmula final del producto, contenido en su envase final, en unidades porcentuales, ya sea en masa /masa o masa/Volumen.
- 2.2. No debe confundirse con la fórmula de producción o fórmulas maestras, que son las cantidades a pesar o medir, para la realización de un lote en el proceso de producción.
- 2.3. Debe siempre identificarse el solvente o componente de ajuste de la formulación mediante la expresión CSP (cantidad suficiente para). Ver Ej. En 2.7 de este documento.

La excepción a este punto, son aquellas formas monodosis de mezclas exclusivas de activos (sin ningún excipiente). Para este caso, se declara la masa esperada de cada activo en la mezcla, ya habiendo considerado su pureza. No se declara una masa fija para el contenido del frasco o una concentración porcentual, sino que la declaración se realiza "por frasco", "por vial" o por unidad de dosificación.

Ej. 250 mg de Dihidroestreptomomicina sulfato/frasco
1.000.000 UI de Penicilina G procaina/frasco

- 2.4. En presentaciones monodosis, debe agregarse fórmula completa por presentación, como ser masa por comprimido, pipeta, jeringa, vial monodosis, etc.

Ej. Cada comprimido de AAAA g contiene.....XX g de activo XXX.
Para este caso, serán dos las fórmulas declaradas. La porcentual y por presentación.

- 2.4.1. Para pipetas, cada volumen diferente se considera una fórmula diferente. Es así que deberá presentarse una única fórmula porcentual (de las solución madre), conjuntamente a una fórmula por cada volumen registrado (presentación).
- 2.4.2. Estas condiciones se aplican tanto a activos como a excipientes.

- 2.5. Deben utilizarse nombres químicos, comunes, utilizando sinónimos de uso corriente en base de datos internacionales, como farmacopeas o chemical abstracts. De necesitar declarar nombres comerciales a efectos de su importación, debe incorporarse una segunda fórmula con ellos.

- 2.6. Deben utilizarse componentes al 100%, declarando la concentración final en el producto terminado.

Ej. Clorhexidina gluconato al 20% 10 g/100 ml.
Debe declararse como : clorhexidina gluconato 2g/100 ml.
La concentración de la materia prima utilizada, es información del nral 10.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

2.7. Para antibióticos y antiparasitarios, en donde se utilizan sales, derivados o hidratos de los principios activos, debe declararse la equivalencia con respecto a la base.

Ej.

Tilmicosina fosfato* 33,4 g

Excipiente A 40,0 g

Excipiente B c.s.p 100 ml

*Corresponden a 30,0 g de Tilmicosina base

2.7.1. En etiquetado, esta equivalencia puede indicarse con la fórmula de la base y su equivalencia a la sal.

2.7.2. En el formulario técnico, nral 9, debe declararse como el ejemplo precedente. (la sal que efectivamente se esté utilizando, declarando la equivalencia a su base).

2.7.3. Como excepción están aquellos activos, cuya dosis sea indicada y determinada oficialmente como la sal correspondiente, como el caso del Levamisol Clorhidrato.

2.8. Para sustancias activas, en donde la sal o el compuesto del que formen parte modifiquen sus propiedades farmacocinéticas y por ende, su farmacología, deben ser consideradas independientemente de su base. No se requiere para este caso la declaración de equivalencia alguna, dado que no son equivalentes en su uso, son sustancias diferentes. Mezclas de más de una sal o compuesto de un mismo activo, que brinden farmacocinéticas diferentes serán considerados activos diferentes.

- Ej. Dexametasona fosfato, dexametasona acetato y dexametasona isonicotinato. Todas ellas son activos diferentes, indicados para situaciones clínicas diferentes y por ende, no son equivalentes a Dexametasona base.

2.9. Para formas farmacéuticas estériles pasibles de ser utilizadas más de una vez luego de abierto el envase (formulaciones multidosis) con base acuosa, deben incorporarse conservantes que cubran el espectro completo microbiano. La excepción es cuando la propia formulación demuestre propiedades antimicrobianas en todo su espectro.

Esta propiedad antimicrobiana propia de la formulación, deberá ser demostrada mediante test de desafío de conservante (ejemplo, test <51> USP o equivalente de las farmacopeas citadas). Este test deberá ser aportado, con informe del resultado como anexo.

El mismo cita “.....*En el caso de formas farmacéuticas estériles dispensadas en envases multidosis, los conservantes antimicrobianos se agregan para inhibir el desarrollo de microorganismos que puedan introducirse por la extracción reiterada de dosis individuales.....La eficacia antimicrobiana, ya sea inherente al producto o producida por la adición de un conservante antimicrobiano, debe ser demostrada para todos los inyectables dispensados en envases multidosis o para otros productos que contengan conservantes antimicrobianos. La eficacia antimicrobiana debe ser demostrada para formas farmacéuticas multidosis orales y tópicas y para otras formas farmacéuticas, como por ejemplo oftálmicas, óticas, nasales, de irrigación y líquidos de diálisis. Los microorganismos utilizados para la prueba son cepas definidas en el test de Escherichia Coli, Pseudomona Aeruginosa, Staphylococcus Aureus, Candidida Albicans, y Aspergillus Niger.*”

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

A la fecha de este documento, se está exigiendo el test para:

- Todas las **formas estériles acuosas** en donde no se observen componentes con función conservante de amplio espectro.
- Formas farmacéuticas oftálmicas (colirios).
- Formas farmacéuticas óticas para oído interno (oído enfermo o aplicadas luego del tímpano).

2.10. Colirios (formas farmacéuticas oftálmicas).

2.10.1. Generalidades:

- Frente al riesgo de contaminación cruzada entre animales a los que se aplican el producto y a la contaminación del propio producto por mal uso del aplicador o gotero, esta forma farmacéutica debe tener algunas condiciones especiales en su etiquetado y en su fórmula química.
- Debe considerarse que su formulación debe evitar la irritación del ojo en sus aspectos básicos.
- Sus requisitos se detallan en este ítem, pero también corresponde considerar etiquetado (Nral 25) y especificaciones (Nral 12).

2.10.2. Para registros y renovaciones, deben completarse las especificaciones con viscosidad, tonicidad y pH; aunque no se controlen en todos los lotes deben de haber sido evaluadas durante el desarrollo y deben estar definidas. Esto es esencial para el tiempo de permanencia de la solución en el sitio de acción, además de evitar la irritación del ojo.

2.10.3. Presentar la realización del test de eficacia del conservante; este test se realiza durante el desarrollo, no es parámetro de liberación de lote. (Ver ensayo <51> de la USP en ítem 2.9). Este test, permite asegurar dentro de lo posible, que frente a contaminaciones por mal uso del producto luego de abierto, el conservante presente en la fórmula, es capaz de inhibir el crecimiento del microorganismo no deseado en el contenido (USP 35 (español) página 54. Este test, es el que permite a su vez, definir el periodo de validez luego de abierto.

2.10.4. Etiquetado (nral 25) y nral 15 (estabilidad) o Condiciones de uso. Se debe definir el periodo de validez luego de abierto el envase; se utiliza un periodo genérico de solo 4 semanas, bajo recomendación de farmacopea Británica. (que es el tiempo avalado por el test de desafío del conservante).

2.10.5. Agregar en el prospecto o etiqueta precauciones de uso, por ejemplo: “La punta del frasco dispensador no puede tocar superficies, no puede ser enjuagado, etc.”

2.11. El agua utilizada para inyectables, deben cumplir los requisitos de agua para inyectables de farmacopea.

2.12. En ningún caso se acepta agua de OSE o potable para formulaciones veterinarias. Debe ser por lo menos, agua purificada. Debe declararse su obtención, los parámetros a cumplir y sus controles. El agua como solvente se considera como un componente más de la formulación, debe incluirse en el nral 10 del formulario técnico.

2.13. Para antibióticos y Vitaminas, que posean equivalencia a Unidades Internacionales, no se acepta su declaración en unidades de masa (gramos). Debe declarar la cantidad de UI por unidad de volumen/masa.

Ej. Para vitamina A palmitato 100 mg / 100ml

Debe declararse Vitamina A palmitato 177.800 UI / 100ml.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

- 2.14.** Para aerosoles, debe declararse como fórmula principal la fórmula del concentrado. Debe agregarse la fórmula en el producto final, considerando el propelente utilizado y el volumen final de la lata. Debe declararse la relación propelente concentrado. En la etiqueta debe declararse la fórmula porcentual del concentrado y la relación propelente/concentrado utilizado. Se recuerda que el propelente es parte de la formulación, por lo que debe cumplir con lo indicado en el nral 10.
- 2.15.** La aprobación de uso de una sustancia química en la formulación de productos veterinarios, está ligada a sus efectos nocivos, comprendiendo los siguientes aspectos: carcinogénesis, teratogénesis, mutogénesis, resistencia a los agentes patógenos, discrasia sanguínea, neurotoxicidad, hipersensibilidad, efectos sobre la reproducción, entre otros. (decreto 160/97)
Sustancias que posean probadas acciones como las indicadas, en los usos o vías de administración en que son indicadas, no serán aprobadas para su uso en productos veterinarios, sean activos o excipientes.
- Ej. Epiclorhidrina.
 - Ej. Formol ambiental.
 - Ej. Mercurio.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

3. Nral 10. Especificaciones y métodos de control de los componentes de la formula.

- 3.1. Se refiere a las materias primas utilizadas en la elaboración de productos veterinarios y debe coincidir o responder a las sustancias listadas en el nral 9. No pueden aparecer aquí, sustancias que no conformen la formula declarada en el nral 9.
- 3.2. Debe identificarse inequívocamente la sustancia utilizada. Debe declararse el número de CAS, si la misma está registrada. Las denominaciones de Chemical abstracts, se asocian a este número de CAS. Esto oficia de identificación única a nivel internacional de una sustancia activa. Siendo tan específico que por ejemplo Amoxicilina base tiene Nro de CAS 26787-78-0 y la Amoxicilina trihidrato 61336-70-7. Esto permite que no haya dudas acerca de la naturaleza del activo o excipiente que se esté utilizando. Es por ello que se solicita siempre declararlo.
- 3.3. De ser mezclas de activos, deben declararse la composición cuantitativa de la misma, para cada componente de la mezcla (incluidos posibles solventes)
- 3.4. De ser soluciones, debe declararse además de la sustancia de interés, todas las demás sustancias que contenga la misma, incluyendo antioxidantes, conservantes, etc, incluso el solvente utilizado en la solución y la calidad del mismo. Estos componentes secundarios, también van a ser parte de la formulación, por lo que deben incluirse en el nral 9, considerando el factor de dilución que corresponda.

Ej. Si se utiliza solución acuosa de cloruro de calcio 40 %m/v, debe indicarse agua como solvente, y la calidad de la misma (agua purificada, para inyectables, etc). La calidad del agua utilizada en la materia prima, debe ser apta para la formulación en la que sea utilizada.

- 3.5. Para componentes de formas en polvo, pastas, suspensiones o emulsiones, etc, en donde el proceso productivo no tenga mecanismos para regular el tamaño de partícula, este debe controlarse en la materia prima. Se acepta el control por certificado de origen.
- 3.6. De utilizarse monografías de farmacopea como especificaciones de materias primas, debe dejarse claro cuáles de los controles que allí se listan, son realizados al recibir el lote en la planta de producción y cuales se controlan por certificado de origen.
- 3.7. Como mínimo, se exige la determinación de pureza e identidad de los activos.
- 3.8. Como mínimo, se exige la determinación de pureza para excipientes.
- 3.9. Para materias primas listadas en farmacopea, se estudiarán los criterios allí indicados para su evaluación y uso.
 - 3.9.1. De la monografía de farmacopea se exigirán aquellos parámetros que sean considerados de importancia para la salud de la especie de destino o el medio ambiente.
 - 3.9.2. Se exigirán controles de sustancias relacionadas que sean consideradas de interés a la salud animal o humana y que posean límites establecidos en las mismas. En los casos hoy establecidos, pueden controlarse por certificado de origen (ver caso Diazinón y Tilosina).
 - 3.9.3. Al momento, no se exigen purezas cromatográfica completa, ni todas las especificaciones de impurezas de las monografías. Al tener pruebas suficientes que determinen que una impureza es de interés para la salud animal, humana o medio ambiente (ej. Por su toxicidad en las especies de destino) se comunicarán los nuevos ensayos requeridos para la materia prima.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

3.10. Para Tilosina, se solicita control de Tiramina en la materia prima.

3.11. Para Diazinón.

3.11.1. Se debe controlar, por cuantificación local o por certificado de origen los productos de degradación del diazinón: OO-TEPP y SS-TEPP dada la toxicidad de los mismos.

3.11.2. La materia prima debe estar estabilizada, (ejemplo aceite de soja epoxilado). De lo contrario deberá justificarse y controlarse antes de uso, las impurezas. En este caso, no se acepta control por certificado de origen.

3.11.3. Debe en todos los casos presentarse el certificado de origen como probatorio tanto de los valores de las impurezas como de la estabilización utilizada en la materia prima.

3.12. Si la sustancia no se encuentra en farmacopea, la empresa debe elaborar sus propias especificaciones. Deben anexarse monografías de las mismas.

3.13. Los componentes de la fórmula, deben ser de calidad farmacéutica. Si no es posible, se deberá fundamentar.

3.14. Para la elaboración de productos veterinarios no se aceptará calidad alimenticia en vitaminas. Se considera calidad alimenticia aquella que se utilizan normalmente para la elaboración de alimentos envasados y que se registran en Bromatología. No se consideran aquí alimentos parenterales. Las especificaciones que se aplican y que la hacen apta para su uso en formulaciones veterinarias farmacológicas deben ser declaradas en el nral 10, y deben ser controladas, ya sea por certificado de origen o por ensayos propios (ver los requisitos mínimos a ser determinados en activos y excipientes). Se permiten también utilizar aquellas materias primas que cumplan con las especificaciones de Farmacopea, en cualquiera de sus capítulos.

3.15. Para aquellos activos que se declaran en UI, deberá incluir en las especificaciones de materia prima, la equivalencia en masa de las UI. (Ej. Vitaminas y Antibióticos)

3.16. Para sustancias activas obtenidas por fermentación, en las que se utilice parte del medio de cultivo como parte de la formulación, deberá cumplir farmacopea para sustancias de fermentación, con especial control de sustancias relacionadas.

3.17. Para componentes de la fórmula que sean mezclas, no se aceptan términos o especificaciones genéricas de sus componentes. No se aceptan “cajas o fórmulas cerradas”. Debe especificarse los principales componentes y sus concentraciones estimadas.

Ejemplo. Mezclas de tensoactivos, deben declararse los tensoactivos que los compongan, aunque no se tenga exactitud en la concentración individual. Para estos casos, y mediante justificación adecuada, se pueden declarar rangos.

Ej. Nombre Comercial ABCD, agente tensoactivo. (*) debe ser declarado como sus componentes.

- Water 50-60 %
- Glycol distearate 15-25 %
- Sodium Laureth sulfate 15-25 %
- Cocoamide-MEA 1-5 %
- Laureth-10 1-5 %

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

3.18. Mezclas racémicas vs isómero purificado.

Si se utiliza en la formulación un isómero purificado, deberá declararse en la fórmula y especificaciones, a este isómero de manera única.

Si se utiliza en la formulación una mezcla racémica, en donde uno de sus componentes es el activo de interés, deberá declararse en la fórmula, el activo como mezcla racémica y no podrá utilizar equivalencias a uno de los isómeros que lo componen.

Ej. Si se declara en el numeral 9 al activo como D-cloprostenol, debe utilizarse materia prima D-cloprostenol (no su racemato) y controlarse en “identidad” que sea el isómero que se está declarando.

No se acepta declarar solo el isómero activo en la fórmula para luego utilizar una mezcla racémica como materia prima.

3.19. Para sustancias que contengan isómeros o mezclas de derivados (componentes), con diferente actividad o que se requiera de control individual de los componentes, debe declararse la relación entre isómeros / componentes, con los mínimos y máximos que se deben cumplir, cuando se requiera, así como la suma de los diferentes compuestos en su actividad. Ej. Mezcla de Tilosinas, Ivermectina, cypermctrina high cis, alfa cypermctrina, tilmicosina.

3.20. Para saborizantes de origen animal (ej extractos de hígado) debe aportarse declaración de origen animal, indicando el riesgo en BSE, según indicaciones de la sección Registro y fiscalización.

4. Nral 11. Método de elaboración.

4.1. Debe declararse las principales etapas de producción, incluyendo el envasado y esterilización, presurización, etc cuando corresponda.

4.2. Debe ser coherente con la forma farmacéutica producida.

4.3. Para aerosoles, en donde se elabora el concentrado y se envasa a presión, deben declararse ambas etapas, incluyendo el valor de presión total interna a la que se llega y la temperatura a la que se realiza la determinación.

4.4. Para mezclas de polvos, emulsiones o suspensiones, si la granulometría se define durante el proceso de producción, debe declararse en este punto.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

5. Nral 12. Especificaciones y métodos de control de producto terminado.

5.1. Especificaciones:

- 5.1.1. Deben listarse en una tabla, los parámetros de control de producto terminado, tanto cuali como cuantitativos. Para cuantitativos, debe indicar el valor esperado y el rango de variación permitido en valor y porcentaje.
- 5.1.2. En caso de comprimidos de antiparasitarios con praziquantel o mebendazol debe acompañarse con el test de disolución.
- 5.1.3. El test de disolución es un parámetro de liberación de lote. En registros nuevos o productos en reciente desarrollo debe aparecer la realización del test de disolución en un lote piloto o en un lote de producción como parte del desarrollo del producto. De corresponder, debe realizarse la determinación de relaciones de isómeros o componentes de los activos en el producto terminado.
 - Ej. Ivermectina H2B1a y H2B1b.
- 5.1.4. Debe incluirse esterilidad para formas farmacéuticas estériles.
- 5.1.5. Incluir pirógenos para formas parenterales de gran volumen (más de 1 litro, cuando todo el volumen se administra en un mismo animal)
- 5.1.6. Test de desintegración para todos los comprimidos, salvo que se realice disolución.
- 5.1.7. Test 905 de uniformidad de unidades de dosificación, por variación de peso (mínimo USP 26). Ver punto “ensayos complementarios a la cuantificación”.

5.2. Concentración de activo en producto terminado.

- 5.2.1. Se considera de manera genérica, un rango estándar de 90-110% sobre lo declarado en el nral 9 y por ende, en etiqueta.
- 5.2.2. Rangos diferentes, deben estar avalados por farmacopea.
- 5.2.3. Otros rangos a los indicados, serán estudiados caso a caso, pero se seguirán los lineamientos indicados anteriormente. Nunca se aceptará, salvo que se encuentre declarado en farmacopea, un límite inferior menor a 90% sobre lo que se declara.
- 5.2.4. La técnica de análisis, no es fundamento para fijar el rango de aprobación del producto.
- 5.2.5. El rango de aprobación del producto debe definir la técnica de análisis a utilizar.

5.2.6. Sobredosificación del principio activo.

- Se considera sobredosificación a valores de especificación superiores al 110%.
- No se considera sobredosificación, cuando se utiliza un exceso de activo en la fórmula de producción, por pérdidas durante el proceso de producción. La fórmula de producción y los excesos que se utilicen, se declaran en el nral 11, proceso de producción. No debe confundirse las especificaciones del producto final con la fórmula de producción. La fórmula del producto final, será la que brindará la dosis al animal, por lo que será la indicada en etiqueta y lo que debe contener el envase final.
- No se considera sobredosificación el “overage” o excesos que se utilizan dentro del rango 90- 110%. Ej. valores de 2 o 5% aplicados al 100% de lo declarado, por perdidas en estabilidad.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

- Para formas monodosis, en donde las declaraciones son por unidad de dosis, no se considera sobredosificación, al exceso en volumen que presentan algunas formas líquidas planeadas para asegurar el vertido de la cantidad esperada de dosis.

Ej. Pipetas, en donde se agrega un 2% extra de volumen para cubrir las pérdidas por escurrido. En este caso, siempre se determinará la dosis, basado en el peso medio extraído en condiciones de uso, por lo que ese volumen extra, no debería modificar el resultado. De declararse en los parámetros a ser determinados para el producto final, debe indicarse como otro parámetro relacionado al peso neto de la forma farmacéutica. No es de declaración obligatoria.

- Para casos en que existan resultados de estabilidad que condicionen el rango de aprobación de un producto, debe definirse un rango de aprobación del lote y un rango de vida útil del producto. (Ver nral 15) Cuando se realice el control permanente del producto o Análisis de primer lote, se aplicará el rango que corresponda según la fecha de fabricación del producto. Ej. El producto contiene 10% de concentración. En estabilidad, se observa un 5% de degradación en 2 años. El rango de vida útil es 90-110%. El rango de liberación es 95-110%. No puede ser liberado en 93% porque no mantendría el valor mínimo al final de su vida útil.

- La especificación del producto y su sobredosificación, no son solución para problemas de estabilidad del activo en la formulación y no serán aceptados.

- Para productos lábiles, que no se utilizan sobre el animal o aplicaciones tópicas de Cloro o Iodo que no perjudican de manera alguna su bienestar, pueden aplicarse límites superiores mayores a 110%. Esto debe estar amparado por el estudio de estabilidad y avalado por la Sección registro y fiscalización.

- Ej. Iodos como lavador de pezones o soluciones tópicas o ambientales.
- Ej. Cloro o derivados de cloro en desincrustantes para tambos.
- Ej. Productos para lavado de maquinarias de tambo.
- Ej. Productos para aplicación en superficies.

Para estos casos, se fijará un rango de liberación superior al valor mínimo requerido para mantener una concentración de 90% sobre lo que se declare en etiqueta. Todos los casos serán estudiados individualmente.

- La sobredosificación, no debe ser declarada en etiqueta.

Ej. Un producto declara “Iodo 5000 ppm”. Presenta un estudio de estabilidad con un decaimiento de 20% en el periodo de validez solicitado.

El registrante debe fijar un rango de liberación de 110 a 120% (5500 a 6000 ppm) y un rango de vida útil de 90-120% (4500 – 6000 ppm). Si el producto se libera en 110% se espera que al final del periodo de validez, cuando decaiga 20%, el valor de Iodo en el producto final sería de 90%, por lo que aun cumple especificación de vida útil.

El valor en el periodo de validez, no debe ser nunca inferior a 4500 ppm (90%) y en etiqueta se debe declarar Iodo 5000 ppm.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

5.2.7. Existen casos para algunos activos, en que la propiedad que se determina en especificaciones, no es la concentración del activo, sino una propiedad del mismo, que fundamenta su acción.

En este caso, debe incluirse este parámetro en la especificación con su rango de variación permitido. Debe estar siempre asociado a la técnica de análisis y debe ser explicado su uso, así como el cálculo utilizado para relacionarlo con el activo de la formulación.

Ejemplos:

- Hipoclorito de sodio. Se evalúa “cloro activo” o “cloro disponible”.
- Dicloroisocianurato. Se evalúa “cloro activo” u “oxígeno activo”.
- Iodo: Se evalúa “Iodo libre”.
- Mezclas con Soda o Potasa (hidróxido de sodio y/o potasio). Se evalúa “alcalinidad”

5.2.8. Para el caso de mezclas de Ácidos minerales, en donde el parámetro de medida sea “Acidez total”, deberá complementarse con la concentración de cada ácido, según lo indicado en etiqueta. Esta determinación también debe incluir identidad del ácido utilizado.

- Debe evaluarse, que la mayoría de la técnica de cuantificación de ácidos minerales, son hidrovolumetrías inespecíficas, por lo que deberá complementarse con técnicas de identidad.
- Una opción a evaluar para mezclas de 2 ácidos inorgánicos, es determinar la cantidad de ambos por acidez total, para luego aplicar una técnica específica para uno de ellos (ej. Colorimétrica). Una vez obtenida la cantidad exacta de uno de ellos, calcular por diferencia el restante.
- No se aceptan técnicas inespecíficas, si existe desarrollada una técnica específica para la determinación del activo.

Ej. Mezcla de Ácido fosfórico y sulfúrico como desincrustante en lavado de maquinaria de tambos.

Puede determinarse fósforo por colorimetría, para cuantificar Ácido fosfórico, junto con acidez total, para calcular por diferencia la concentración de Ácido sulfúrico. Se asocia con Identidad de sulfatos.

5.2.9. Los metales e iones deben incluir además de la sal, la declaración del aporte iónico de la parte activa de la sustancia.

Ej. En numeral 9 se indica: Cloruro de calcio 40 gr/100 ml.

En nral. 12, se indica:

- Cloruro de calcio 40gr/100 ml. (36 g a 44 g/100ml)
- Calcio 14.4 g/100ml. (13 – 16 g/100 ml.)

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

5.3. Estándar de análisis.

- 5.3.1.** Al momento de importar el primer lote, o realizarse un control permanente del producto en plaza, debe aportar estándar para el análisis de activos en producto veterinarios.

Artículo 17 del decreto 160/97 “Art. 17° - A efectos de su registro y a solicitud de la D.G.S.G. deberá aportarse:..... 17.1 - Las sustancias patrones debidamente certificadas”.)

- 5.3.2.** Con esto se entiende, que debe aportarse, estándar analítico debidamente certificado, vigente por un periodo apropiado de tiempo, en cantidad suficiente para el análisis indicado.
- 5.3.3.** Debe estar correctamente identificado. Con el número de lote que asegure una trazabilidad a su certificado, con etiqueta legible y apropiada para el almacenamiento que corresponda (ejemplo heladera o freezer (que no se borre)).
- 5.3.4.** Su certificado debe contar con toda la información requerida para definir inequívocamente la pureza e identidad del contenido. De ser posible, incluir el nro de CAS y el peso molecular de la sustancia que se aporta y de la que se cuantifica.
- 5.3.5.** Se requiere que se defina si:
- La pureza fue expresada “como tal” (“as is”) o en base seca. Para este último caso debe incluir el porcentaje de humedad determinado.
 - Se trata de una sustancia base o una sal.
 - Si se cuantificó la molécula base o si el porcentaje de pureza expresado es de la sal o el hidrato.
- Ej. Se cuantifica cefalexina base, pero el contenido es cefalexina monohidrato.
- Ej. Se aporta Amoxicilina clorhidrato, pero se cuantifica su concentración en “amoxicilina base”.
- 5.3.6.** Una definición incorrecta de la cuantificación realizada en el estándar, tiene un impacto directo en la determinación de la concentración del activo en el producto terminado y por ende, en el cumplimiento de las especificaciones del producto.
- 5.3.7.** Existen gran variedad de expresiones de concentración a nivel internacional y la mayoría de los estándares, sobre todo los primarios, no son generados en el país. Esto dificulta la comprensión del certificado a la hora de realizar la determinación analítica. Es por ello que se solicita clarificar todo lo posible, inclusive si resulta redundante..
- 5.3.8.** Deben ser entregado en la sección, con las condiciones de almacenamiento y transporte requeridas para la conservación de sus propiedades de “estándar o material de referencia”. No debe confundirse estas condiciones, con las mismas que se utilizan para almacenar una materia prima.
- Ej. Cadena de frío para sustancias sensibles a la temperatura. El aportar un estándar que requiera cadena de frío en condiciones ambientales, hará que ese estándar sea rechazado.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

5.3.9. Tipos de estándares utilizados.

A efectos de este documento, se consideran 2 tipos de estándares analíticos.

- **Primario**, considerando primarios aquellos estándares determinados por métodos absolutos con su debida idoneidad técnica (tienen una concentración definida por métodos absolutos, sin requerir de una cuantificación contra un patrón) o estándares elaborados por laboratorios o instituciones debidamente certificadas y reconocidas con su debida trazabilidad o certificación.
 - En el primer grupo, se incluyen los estándares de principios activos, que son aportados por el desarrollador/descubridor de la misma. (ej. Patentados)
 - En el segundo grupo se incluyen, Estándares farmacopeicos, Estándares y materiales de referencia Sigma, Dr. Ehrenstofer, LGC, Fluka, etc. Todos con certificado de análisis apropiado y completo.

- **Secundario**, considerando secundarios, aquellos estándares generados a partir de una materia prima, que fue debidamente analizada utilizando un estándar primario.
 - Esto implica hacerse responsable de las condiciones en donde fue elaborado ese estándar secundario, como por ej. la idoneidad del laboratorio que realizó el ensayo, la técnica de análisis utilizada, la conservación del estándar elaborado, etc. Este punto es responsabilidad de quien aporta este estándar.
 - Definirse una fecha de vencimiento o re análisis. Esta fecha, debe ser determinada por el registrante o laboratorio que lo produce en base a un seguimiento de la concentración o bibliografía apropiada. No debe confundirse con la fecha de caducidad de la materia prima utilizada para su obtención.
 - No se recomienda que el periodo de validez de un estándar secundario, sea superior al de la materia prima. Esto será siempre observado y de fijarse una fecha de esta manera, se exigirá un estudio de estabilidad que demuestre este periodo de validez (se refiere a una materia prima que tiene un periodo de validez de 6 meses, pero el estándar generado a partir de ella tenga una validez de 12 meses).
 - Para cualquier caso, se solicitará la trazabilidad al estándar primario utilizado, declarada en origen (lugar donde fue elaborado), en el propio certificado emitido por el responsable de la elaboración del estándar secundario. Debe ser acompañado por los registros instrumentales obtenidos (ejemplo cromatogramas para métodos HPLC) y certificado del estándar primario utilizado, así como el certificado de origen de la materia prima utilizada en su elaboración.
 - Este estándar debe almacenarse en un envase apropiado, tanto a las condiciones de conservación requeridas como adaptado al volumen o masa que se aporta.
Ej. Para aquellos sensibles a la luz. Debe utilizarse envases opacos o vidrio ámbar.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

Para líquidos, deben utilizarse envases pequeños que permitan la extracción del líquido de su interior y no permitan su evaporación. Para sustancias semisólidas, como la cypermetrina, una cantidad suficiente que permita su extracción del envase, en un frasco apropiado.

5.4. Método de análisis.

- 5.4.1. Se trata de la determinación de la concentración del activo, en el producto terminado, incluyendo su identidad.
- 5.4.2. Debe estar completo, explicitando la preparación de la muestra y estándar además de la cuantificación. Debe incluir la fórmula de cálculo.
- 5.4.3. En casos especiales, se puede requerir métodos de análisis de impurezas o sustancias relacionadas que lo ameriten.
- 5.4.4. Se debe recordar que el método se reproduce en la sección tanto para análisis de primer lote como para control permanente de plaza.
- 5.4.5. Debe ser HPLC o GC, si la sustancia activa lo permite. De lo contrario, se debe justificar. De existir método HPLC, no se aceptarán alternativas, salvo fundamentación de farmacopea.
- 5.4.6. Debe adjuntarse en el método de ensayo, registro instrumental obtenido por el método aportado-(cuando corresponda).
- 5.4.7. Si la sustancia activa, en farmacopea tiene determinación microbiológica para potencia en producto terminado, debe presentar determinación microbiológica.
- 5.4.8. De intercambiar métodos químicos por microbiológicos o viceversa, debe realizarse la validación correspondiente según farmacopea (ej. capítulos generales, (1223) Validation of Alternative Microbiological Methods USP NF-42)
- 5.4.9. Para ácidos minerales, ver 5.2.8.
- 5.4.10. De aportarse métodos de control de activos en producto terminado de farmacopea por Espectrofotometría UV, la firma debe aplicar la monografía para esa materia prima en su totalidad, especialmente lo referido a sustancias relacionadas. No se aceptarán métodos UV, sin el ensayo de sustancias relacionadas asociado aplicado a la materia prima. Ej. Vitamina B12.
- 5.4.11. Los métodos UV no se aceptarán para estudios de estabilidad, salvo que no exista técnica alternativa o estén completamente validados, con especial énfasis en sustancias relacionadas (productos de degradación).
- 5.4.12. El método de ensayo es parte del dossier de registro. Es el método de control permanente del producto. Cambios en el método de ensayo, deben informarse.
- 5.4.13. El método de ensayo del dossier de registro, debe ser el utilizado para liberar el lote. De utilizar laboratorio tercerista, es el método que debe ser aplicado por el tercerista.
- 5.4.14. Debe ser pasible de ser reproducible en la sección con la información que se aporta en la descripción del método de análisis.
 - Ej. Manuales de equipos automáticos o automatismos de equipos específicos deben ser descriptos para equipos o metodologías en equipos genéricos. Ej.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

Manuales de tituladores automáticos.

- Ej. Condiciones de temperatura, velocidad de agitación, tiempos de ultrasonidos, etc. Deben ser establecidos e informados.
- El método de ensayo para inyectables, se realiza mediante toma de muestra por jeringa sin abrir el frasco (sin sacar el precinto) dado que es la forma de uso del producto. De requerirse otra condición, debe explicitarse y la misma será evaluada. En algunas formas farmacéuticas (como emulsiones o suspensiones) el aplicar este método de extracción de la muestra, pueden no evaluar si existe algún problema de segregación de la muestra por el calibre de la aguja utilizada. Durante el control permanente, se utilizan siempre las condiciones de uso del producto.

5.4.15. Métodos de análisis de sustancias orgánicas que se basen en técnicas de degradación o destrucción de los componentes no se aceptarán si existen alternativas. Estos métodos no son aptos para estudios de estabilidad. Ej. Iodometría para Penicilinas.

5.4.16. Lo indicado en este apartado, también es válido para la elaboración de estándares secundarios a partir de materias primas. Salvo, que se aplique por completo la monografía de farmacopea.

5.4.17. Para mezclas de penicilinas. El método aportado debe poder diferenciar cada penicilina por separado.

- Ej. mezclas de Penicilina G sódica, Penicilina G benzatínica y Penicilina G procaína, se debe cuantificar cada penicilina de las nombradas. No se aceptan declaraciones de valores totales de penicilinas, salvo para realizar las determinaciones por diferencia de las mismas.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

5.5. Validaciones de Métodos de ensayo. Para REGISTROS y RENOVACIONES:

5.5.1. Todo método de ensayo para control de activos en producto terminado debe estar validado. Si la empresa no valida sus métodos de ensayo, todos los resultados obtenidos a partir de él, se invalidarán si hubiera algún problema en la técnica.

- En el marco de alcanzar la totalidad de métodos validados, se están exigiendo validaciones por prioridad, basados en un análisis de riesgo de salud animal.
- A la fecha, se solicita validación obligatoria para todos los antiparasitarios (internos o externos) para grandes animales (animales de producción, incluye aves). De lo contrario, no se aprobará el trámite de registro o renovación.
- Validación obligatoria de los antiparasitarios para pequeños, que contengan praziquantel.
- El siguiente grupo de activos a ser ingresados en validación obligatoria, son los antibióticos realizados por determinaciones químicas. Luego, las determinaciones cuantitativas por método microbiológico que no pertenezcan a farmacopea. Los criterios a aplicar para la validación de los mismos, serán las mismas indicadas en el presente comunicado. Los plazos y condiciones, serán comunicados oportunamente.

5.5.2. Para validación de métodos de ensayos, de activos de concentración altas en el producto terminado (Ej. Mayores a 0.5%, en matrices simples y con buena respuesta instrumental), deben realizarse por lo menos, los siguientes parámetros de desempeño.

- Linealidad.
- Exactitud y recuperación, según corresponda.
- Especificidad (selectividad), con énfasis en sustancias relacionadas (productos de degradación, interferencias de matriz, etc.)
- Reproducibilidad.

5.5.3. Los métodos para sustancias en concentración bajas o con respuestas bajas en el método de análisis (ejemplo baja absortividad UV-VIS), deben incluir además, límite de cuantificación y recuperación.

5.5.4. Las validaciones deben evaluar sustancias relacionadas (especialmente productos de degradación e interferencias de matriz).

5.5.5. Si los métodos son de farmacopea para la misma sustancia activa y forma farmacéutica no se solicitará validación. Solo debe presentarse una verificación del método, con estudio de matriz (de ser posible, utilizar blanco de matriz para evaluar interferencias). La excepción a este caso, es cuando se utiliza exactamente el método de farmacopea, utilizando excipientes con monografía de farmacopea, con los ensayos que esos excipientes y activos requieren. De lo contrario, se solicitará siempre un ensayo de matriz (demostrar que pasando un placebo en las condiciones del ensayo, no se observan interferencias en el tiempo de retención del pico de interés).

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

5.5.6. Si el método es de farmacopea, pero se acompaña con otros activos, se debe verificar interferencia de matriz, considerando el activo que lo acompañe. Ej. Mezclas de Closantel e Ivermectina, utilizando para Closantel en producto terminado el método de materia prima de Farmacopea Británica.

5.5.7. Para plantas elaboradoras Nacionales, sujetas a habilitación o GMP brindada por este Departamento.

- Los métodos de análisis de los activos en el producto terminado deben estar validados.
- De aun no tenerlos válidos, deben estar validados por lo menos el 10% (modificado respecto a 2015) de los métodos de análisis a la hora de brindar el certificado GMP.
- Debe incluirse un plan maestro de validación, diseñado en base a criterio de riesgo, de todos los productos en fabricación.
- En este criterio de riesgo debe considerarse.
 - Antiparasitarios y antibióticos para animales de producción (grandes animales)
 - Praziquantel para pequeños.
 - Otros activos que sean destinados a Zoonosis.
 - Closantel.
 - Frecuencia de fabricación alta, ventas altas, etc.
 - Métodos complejos con más de un activo.
 - Métodos de desarrollo propio sin referencia a bibliografía oficial (farmacopeas)
- En el Site master file, debe presentarse un informe del análisis de riesgo realizado y este debe ser la base para la elaboración de un cronograma para la realización de las validaciones. La empresa se compromete a respetar el cronograma y a aportar la validación cumplido el plazo. Esta fecha deberá declararse en la renovación del producto si corresponde.
- Para nuevos registros ver 5.5.1

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

5.6. Ensayos complementarios a la cuantificación.

5.6.1. Para comprimidos de praziquantel:

- Debe realizarse test de disolución, según farmacopea. ($Q \geq 75\%$). Considerando que se utiliza un método in vitro para otra especie, toda adaptación del método que se realice, debe ser avalada por bibliografía y un informe técnico.
- Considerando la baja solubilidad del activo, y las altas dosis utilizadas en veterinaria, para comprimidos que se permita su fraccionamiento en su dosificación, se puede fraccionar el comprimido en las partes marcadas, para realizar el test. (Ej. al medio, como se administra al animal). Esto solo se aplica si se evidencia problemas en el test realizado en condiciones normales y siempre considerando que la causa es la saturación del medio de disolución utilizado.

5.6.2. Para control de producto terminado y ensayos de estabilidad (especificaciones), en comprimidos, suspensiones y emulsiones deben evaluarse otros parámetros que puedan variar en el tiempo.

Ej. Friabilidad, dureza, disolución, resuspendibilidad, homogeneidad, etc.

No se solicita la totalidad de los ensayos mencionados, pero deben evaluarse los principales justificando la elección. Ej. Si se realiza disolución, no es necesario hacer disgregación.

5.6.3. Cuando la fórmula declare propiedades de liberación modificada por propiedades tixotrópicas, esta deberá evaluarse. Para ello se deberá demostrar que con agitación la viscosidad se modifica. Además, la fórmula aportada debe justificar según sus componentes, propiedades tixotrópicas (bibliográfica o farmacocinética).

5.6.4. Para suspensiones

- Debe evaluarse tamaño de partícula de aquellos activos que permanecen sólidos en el producto terminado. (producto terminado o materia prima).
- Si el tamaño de partícula es dado durante la producción, debe declararse y controlarse (nral 11 y 12 del formulario técnico).
- Debe evaluarse resuspendibilidad en suspensiones (tanto en estabilidad como en producto terminado). Como resuspendibilidad se acepta cualquier método en que se evalúe la posible presencia de taco o de grumos, en las condiciones de uso. Por ejemplo “debe resuspender completamente en 10 segundos mediante agitación manual”. Esto es mediante observación visual.
- No se aceptan condiciones de evaluación de resuspendibilidad que utilicen medios mecánicos de agitación o tiempos excesivos en para la misma. Debe evaluarse en las condiciones de uso del producto. (las que figuren en etiqueta).

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

- 5.6.5.** Para las pipetas y formas farmacéuticas monodosis, debe aportarse test USP 905 de uniformidad de masa (por vertido o peso).
- Se aplica este test, para el vertido (Ej. contenido de pipetas) o masa (ej. comprimidos) de la forma mono dosis.
 - Se exige el test versión simplificada, evaluando la masa de las unidades mono dosis y no su dosificación.
 - Se acepta cualquier test tipo 905 que se rija por farmacopea posterior a USP26.
 - Siempre debe realizarse el retiro del contenido en condiciones normales de uso. No se aceptarán condiciones de extracción forzada del contenido:
 - Ej. Lavado por solvente del envase.
 - Ej. Retiro forzado por solventes.
 - Ej. Rotura del envase para su extracción.
 - Ej. Aplicación de acciones mecánicas para su extracción (ejemplo ultrasonido).
 - Para ello, debe evaluarse tanto el peso medio del vertido/forma unitaria, como la homogeneidad del lote a este respecto (Desviación estándar relativa) como se indica en el ensayo.
 - Cada certificado de lote para cada presentación, debe evaluar este parámetro y cada lote debe ser ensayado.
 - Se considera lote, no a la solución madre o granulado que se encuentra en el envase, sino al producto terminado y envasado. No se aceptan loteos que no diferencian volúmenes o pesos diferentes en presentaciones monodosis. Ej. Pipetas de 1 ml y pipetas de 2 ml, que provengan de la misma solución madre, deben tener número de lote diferente. (o sublote).

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

5.7. Certificado de análisis.

- 5.7.1.** En el dossier de registro/renovación debe presentar el certificado de un lote piloto o de un lote de producción con corrida instrumental de estándar y problema.
- 5.7.2.** Los certificados de análisis deben incluir tablas conteniendo:
- una columna de especificaciones y una columna de resultados numéricos cuando el parámetro es cuantificable;
 - debe aparecer el valor obtenido. No o es aceptable simplemente la palabra “cumple” o solo el porcentaje sobre lo declarado.
 - Debe incluir en el resultado de la concentración, el cálculo del % de lo declarado.
 - Deben identificar el lote y producto analizado en su totalidad y sin ambigüedades.
 - Debe anexarse registro instrumental de estándar y muestra obtenido.
 - Debe incluir aquellos ensayos indicados en especificaciones (nral 12 del formulario técnico).
- 5.7.3.** Los registrantes que tengan tercerizada la analítica de liberación del lote, además de lo indicado anteriormente deben:
- Tener certificado propio, con los valores obtenidos y la aceptación o rechazo del lote, firmado por Director Técnico o por el responsable de Control de Calidad.
 - Anexar el certificado del tercerista al propio.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

6. Nral 15. Estudio de estabilidad.

Se considera estudio de estabilidad a un conjunto de determinaciones, referenciadas en tiempo, de lotes de productos veterinarios, acompañados por una discusión de resultados y conclusiones. Deben incluirse descripciones de las condiciones del estudio y datos completos de los lotes estudiados, con trazabilidad apropiada.

Debe permitir evaluar el comportamiento del producto en el tiempo respecto a un mismo proceso de producción, avalando que este comportamiento es reproducible en todos los lotes futuros, elaborados en las mismas condiciones que las declaradas. Para ello, debe poseerse un proceso de producción estandarizado, así como materias primas controladas y controles de proceso, para asegurar que los lotes estudiados (3 de ellos) pueden ser representativos de todos los lotes a elaborar del producto en el futuro. Se utilizan estos 3 lotes como muestra para fijar el periodo de validez al producto.

Cambios importantes en el proceso de producción, así como en las especificaciones de materias primas implicar reevaluar la estabilidad del producto. Esto no quiere decir repetirlo, pero si evaluar la afectación del cambio y quizás, incluir lotes anexos en condiciones especiales para esa verificación.

Aportar solo un cuadro de datos o un conjunto de certificados de análisis no se considera estudio de estabilidad y no serán evaluados. No se evalúan resultados incompletos de estabilidad.

6.1. Requisitos generales de estudio de estabilidad

- 6.1.1.** Cuando se indican lotes pilotos, el mismo debe ser como mínimo 10% del lote comercial o de producción.
- 6.1.2.** Los lotes utilizados en el estudio de estabilidad, deben ser nuevos, considerando siempre el valor de liberación del lote a estudiar como valor a tiempo Cero en el estudio de estabilidad. No puede comenzarse un estudio de estabilidad, por ejemplo, a los 6 meses de producido un lote.
- 6.1.3. Frecuencia.**
- No debe ser inferior a 0, 3 meses en estudios acelerados (6 si corresponde).
 - No debe ser inferior a 0, 3 y 6 meses en estudios mínimos en condiciones naturales.
 - No debe ser inferior a 0, 6, 12, 24, 36, etc. en estudios naturales por periodo de validez solicitado.
 - No se aceptan estudios solo con determinaciones iniciales y finales de concentración de activos.
 - No se aceptan determinaciones anuales para estudios de estabilidad.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

6.1.4. Condiciones de almacenamiento de los lotes.

- Estabilidad natural: Condiciones controladas Zona II (25°C y 60% humedad). Debe registrarse las condiciones.
- Estabilidad acelerada: condiciones controladas de Zona II (40°C y 75% humedad).
- Estudios realizados en condiciones de temperatura o humedad superiores, deben cumplir con la cantidad de lotes y frecuencias establecidas. Se evaluarán las condiciones utilizadas y si es o no aplicable a zona II según la forma farmacéutica a la que se aplique.

6.1.5. Las condiciones de almacenamiento declaradas en el etiquetado deben ser coherentes con el estudio presentado.

Se utilizará la “GUIA PARA LA ELABORACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS” de CAMEVET 2019, en donde se indica:

5.4. Rotulado (Indicaciones de las Condiciones de almacenamiento)

Después de evaluada la estabilidad del producto, debe ser indicada en el envase primario y/o secundario, según corresponda, una de las siguientes recomendaciones.

Condiciones bajo las cuales se llevó a cabo el estudio de estabilidad	Recomendaciones de rotulado	Frasas adicionales si fueran relevantes
25°C/60% HR (largo plazo) 40°C/75% HR (acelerado)	No almacenar/ No conservar por encima de 25 °C	No exponer a temperaturas de refrigeración. No congelar.
25°C/60% HR (largo plazo) 30°C/65% HR (acelerado en condiciones intermedias)		
30°C/65% HR (largo plazo) 40°C/75% HR (acelerado)	No almacenar/No conservar por encima de 30°C	No exponer a temperaturas de refrigeración. No congelar.
5°C ± 3 °C	Almacenar/Conservar refrigerado (entre 2 a 8°C)	No congelar
-20°C ± 5°C ^(*)	Almacenar/Conservar congelado (entre -25 a -15°C)	-

Referencia: WHO Technical Report Series, N° 953, 2009 – Annex 2 – Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products – Appendix 3 Recommended labelling statements

(*) quedan fuera del alcance de esta guía los productos ultracongelados que se conservan a temperaturas inferiores a los -25°C

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

- Otras frases, con igual significado, serán aceptadas.
- Otras condiciones, pueden ser aceptadas mediante justificación suficiente. También debe explicarse las razones por las que no se utilizan las condiciones de estudios establecidas.
- Las condiciones de uso establecidas, deben ser realistas y alcanzables en las condiciones de uso. (de Uruguay)

No se aceptan expresar condiciones de almacenamiento para otras zonas o condiciones diferentes a las que fueron estudiadas. Por ej. Si el estudio se realiza en condiciones ambiente a 25 °C, no pueden declararse rangos que incluyan condiciones de refrigeración (ej. Entre 0°C y 8°C) o condiciones aceleradas (ej. Entre 25 y 50°C).

Es importante considerar las frases adicionales que pueden requerirse para formas farmacéuticas que sean sensibles a los cambios de temperatura.

Ej. Para suspensiones/emulsiones “no congelar”, para activos de baja solubilidad “no almacenar en heladera” u otras frases que puedan ser necesarias de los datos obtenidos durante el desarrollo.

- 6.1.6.** El estudio de estabilidad se realizará en los envases en los que se comercializará el producto.
- Si estos fueran muy grandes se podrá utilizar el mismo tipo de envase de volumen menor (envases más pequeños) del mismo material. Para suspensiones, la modificación del volumen o la forma del envase a utilizar en el estudio de estabilidad deberá ser justificada. No debe entenderse, que se trata de envases semillenos (ver siguientes puntos).
 - Para presentaciones en blíster y frasco, deben realizarse estudios completos en los dos envases.
 - No deben utilizarse envases semillenos para el estudio de estabilidad. Ejemplo. Envases de 1 litro llenos con el 50% del contenido.
 - Diferentes tipos de plásticos o materiales de envase, deben presentar estudios de estabilidad para ambos.
- 6.1.7.** No se aceptan estudios de estabilidad para otras concentraciones de activo, salvo la declarada en el nral 9 del formulario técnico.
- 6.1.8.** Modificación del envase primario, se solicitará estudio de estabilidad mínimo como para registro. Se recuerda que las modificaciones de envase, como cualquier otra modificación del dossier de registro, deben aprobarse previo a su implantación.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

6.1.9. Parámetros a testear:

- Los lotes estudiados, deben cumplir todas las especificaciones declaradas en el formulario técnico, nral 12. Por el periodo de validez estudiado. Por ende, debe incluir la cuantificación de la concentración de las sustancias activas y aquellos parámetros que sean factibles de cambiar durante el tiempo.
- No se aceptarán estudios en donde no se considere aquellos parámetros farmacotécnicos anexos a la cuantificación si los mismos son relevantes.
- Estos parámetros anexos a la cuantificación, pueden tener una frecuencia de determinación diferente a la citada para la concentración de activos, pero deben siempre incluir la inicial y final.

- Ej. Aspecto físico. Del producto o envase.
- Ej. Test disolución en comprimidos de praziquantel.
- Ej. Resuspendibilidad en suspensiones.
- Ej. Esterilidad u otros parámetros claves microbiológicos.

Ej. Friabilidad/dureza en comprimidos. Disgregación, si no se hace disolución.

6.1.10. Métodos analíticos para el estudio de estabilidad :

Deben cumplir con lo estipulado para el nral 12, del formulario técnico.

- Deben ser cromatográfico siempre y cuando sea factible.
- No deben ser destructivos.
- De realizar estudio de estabilidad con un método no validado, que luego demuestra que no cumple con los parámetros de desempeño cuando se realiza la validación, deberá realizarse nuevo estudio de estabilidad. Esto refleja lo indicado en el nral 12, en donde los resultados de métodos de ensayo no validados, que no cumplan con los parámetros de desempeño no son válidos. En caso de utilizar un método no validado para el estudio de estabilidad debe verificarse con el método validado del numeral 12. Se estudiarán estos casos específicamente.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

6.2. Informe de estudio de estabilidad. Debe incluir como mínimo.

- Título. Estudio de estabilidad (natural/acelerada).
- Nombre del producto.
- N° de los lotes estudiados.
- Tamaño de los lotes estudiados con respecto a los de producción.
- Condiciones de almacenamiento.
- Tipo de material utilizado en el envase primario.
- Tabla de datos de concentración/especificaciones versus tiempo para cada lote presentado.
- Concentración indicada en valor hallado y porcentaje sobre lo declarado.
- Indicar claramente el activo que se está determinando, incluyendo si se tratara de una sal u otro derivado.

Ej. Amoxicilina clorhidrato no debe ser indicada como Amoxicilina.

- Métodos analíticos utilizados para los ensayos.
- Discusión de resultados.
 - Los datos de las tablas de resultados analíticos deben ser evaluados por el autor del estudio.
 - No es suficiente indicar “cumple especificaciones durante el estudio”.
- Declaración de donde y quien realizó el estudio.
- Conclusión del estudio. En cuanto a cumplimiento de especificaciones, valor de degradación en el periodo y periodo de validez sugerido para el producto, en las condiciones de almacenamiento que se estipulen.
- Anexar.
 - Técnica de análisis utilizada para el activo en el producto terminado. Si se utiliza una técnica ya aportada en el nral 12, solo debe ser referenciada. (considerando que sea la misma versión del documento)
 - Registros instrumentales.
 - Cuando sean técnicas de análisis que así lo permitan.
 - Nos referimos a una inyección de estándar y una de muestra, por cada tiempo estudiado. No son necesarias presentar todas las réplicas.
 - De tenerlo solo en base papel, debe realizarse una copia y el registrante es el responsable de mantener siempre en su poder, una copia u original de los mismos. Un estudio de estabilidad sin el respaldo instrumental no se considera válido.
 - Registros en base papel, serán devueltos luego de ser evaluados de ser posible, pero no es responsabilidad de la Sección si se entrega la única copia de los mismos sin respaldar la información.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

6.3. Estudio de estabilidad para trámites de Registro. (documento de 2015)

Debe presentarse una de las siguientes opciones:

- 6.3.1. Estudio mínimo.** Sobre lotes pilotos o de producción.
- 1 lote acelerado a tiempo cero y tiempo 3 meses
 - 2 lotes en condiciones naturales con una frecuencia de 0, 3, 6 meses.
- 6.3.2. Estudio completo.** por el periodo de validez solicitado sobre lotes de producción. Ver renovaciones.
- De presentar en el momento del registro **un estudio mínimo**, las empresas se comprometen a presentar un estudio de estabilidad de largo plazo sobre 3 lotes de producción por el periodo de validez.
 - Con un estudio mínimo, luego de evaluarse, se asigna un período de validez provisorio y máximo de 24 meses a los productos cuyas sustancias activas sean consideradas estables y cuyos decaimientos en 6 meses lo permitan.
 - Periodos de validez superiores a 24 meses, requieren de 3 lotes por el periodo de validez solicitado. Pueden en este caso ser pilotos. Pero deberá presentar el estudio de lotes comerciales posteriormente.

6.4. Estudio de estabilidad para tramites de Renovaciones. (documento de 2015)

- 6.4.1.** Renovaciones presentadas luego de enero de 2020, tienen la única opción de un estudio de estabilidad natural, para 3 lotes de producción, por el periodo de validez solicitado.
- 6.4.2.** Para renovaciones anteriores a enero de 2020, se considera lo informado y acordado en 2015 (1 lote por el periodo de validez solicitado).

6.5. Para extensiones de periodo de Validez.

- 6.5.1.** Se solicitará, como mínimo, 2 lotes de producción, natural con la siguiente frecuencia: 0, 6, 12, 18, 24, 36, etc.
- 6.5.2.** Solo se realizan extensiones de periodo de validez para productos comercializados.
- 6.5.3.** No se realizan extensiones por lote o serie de un producto. El periodo de validez corresponde al registro del mismo y no puede modificarse para una serie o lote específico del producto.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

6.6. Casos particulares: Renovaciones y/o solicitud de Registros.

- 6.6.1. Premixes o productos a ser incorporados en alimentos o agua de bebida. Productos formulados para ser reconstituidos: Ver nral 20. Productos de preparación extemporánea.**
- 6.6.2.** En el caso de productos que **contienen principios activos menos estables** (por ejemplo, iodos) o formulaciones no adecuadas para el almacenamiento a temperaturas de la estabilidad acelerada (por ejemplo, aerosoles, ungüentos) se le solicitará para registro un estudio para tres lotes en condiciones ambientales por 6 meses. La frecuencia será 0, 3 y 6 meses.
- 6.6.3. Renovaciones de Productos no comercializados.** Se solicitará un estudio con los mismos requisitos que las de registro manifestadas en este comunicado, aceptándose el estudio original del registro, siempre y cuando se mantenga la formula incambiada. La empresa se compromete a presentar estudios actualizados, con la reglamentación vigente cuando lo comercialice nuevamente con los primeros 3 lotes que elabore.
- 6.6.4. Aerosoles** (en envase a presión). Se debe realizar estabilidad del producto terminado. No se considera la estabilidad del concentrado como representativa del producto ya envasado y a presión. Debe incluirse siempre el propelente.

6.7. Criterios de evaluación generales.

- 6.7.1.** Se deben estudiar la totalidad de los lotes presentados en su conjunto. No se aceptan evaluaciones individuales de lotes de producción.
- 6.7.2.** Los valores obtenidos de los parámetros analizados, incluida concentración, deben cumplir con las especificaciones del nral 12 a lo largo de todo el estudio. Valores por fuera de especificaciones, son motivo de no aceptación del estudio, debiendo investigarse, aplicarse las medidas correctivas y repetirlo.
- 6.7.3.** La concentración del activo debe, además de cumplir especificaciones, tener un decaimiento menor al 10% en el periodo estudiado. Decaimientos mayores, acortarán el periodo de validez otorgado, pudiendo no aprobarse el registro dependiendo del principio activo y forma farmacéutica de la que se trate.
- 6.7.4.** No se acepta sobredosificación como solución de problemas de estabilidad de la formula. Los casos de sobredosificación, se mencionan en nral 12.
- 6.7.5.** Las especificaciones del producto y su vida útil, deben ser coherentes con los resultados del estudio de estabilidad. Debe indicarse claramente en la conclusión del estudio de estabilidad. Ej. Si se observan degradaciones de 8 % en 24 meses, el registrante no debería liberar lotes de producción en el 95%. La tendencia demostrada de los lotes de producción, indican que, si se liberara con 95%, al final de su vida útil, estaría en 87% por lo que no cumpliría especificaciones. De lo contrario, debe acortarse el periodo de validez otorgado.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

6.7.6. Debe discutirse las variaciones de las concentraciones en el tiempo que presenten incoherencias;

Ej. Aumentos de concentración por encima del error analítico.

- Los datos obtenidos para concentración en el tiempo se espera que se mantengan o que decaigan; por lo tanto no se pueden presentar incrementos superiores al error del método utilizado para su determinación; ni entre puntos consecutivos, ni entre los valores de tiempo inicial y final; en general para método GC o HPLC el error del método es entre 2 y 3 %.
- No deben presentar tendencias al crecimiento. Estos resultados, deben estudiarse. Dependiendo de la formula, envase y forma farmacéutica, pueden deberse a problemas de evaporación y concentración o técnica o estándar utilizado en el análisis. En este caso, se cumple la especificación y la degradación máxima estipulada de manera estándar en 10%, pero hay un problema con el producto que debe solucionarse.
- Problemas de aumento en la concentración del activo por evaporación de solvente, pueden enmascarar degradaciones del activo.
- Estos lotes estudiados, deben tener curvas de decaimiento comparables (similares) para permitir decidir acerca del periodo de validez a determinar.
- Ej. Lotes con comportamientos dispares. Lote 1, se decae 10%; lotes 2 y 3, decae 1%. En estos casos debe evaluarse el lote 1 y anexar nuevos lotes una vez determinadas las causas y aplicadas las medidas correctivas. Se espera un comportamiento similar en lotes con la misma fórmula, materias primas y proceso productivo.
- Ej. Decaimiento mayor al error analítico en iones, sales inorgánicas, metales, etc. Estos activos, por su propia naturaleza no sufren degradación. Pueden sufrir otras reacciones, como precipitaciones, adhesiones, absorciones, etc., que deben ser evaluadas, dado que pueden generar incumplimiento en la forma farmacéutica. Ej. Precipitaciones de metales o sales en inyectables.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

7. Nral. 20. Productos de preparación extemporánea. (incluye punto 20.1 a 20.3):

Se incluyen Premixes, soluciones, pre emulsiones, suspensiones u otras que para ser utilizados requieren ser diluidos/mezclados en sólidos o líquidos, para ser administrados. No vienen “prontos para usar”.

Injectables, polvos o líquidos, que deben ser diluidos en solventes apropiados para su administración. También se incluyen aquellos productos en dos o más frascos, que por incompatibilidades, deben ser separados hasta ser preparados para su uso.

Soluciones para limpieza de superficie, de tambos, para pezones que deben mezclarse con agua para ser aplicados, etc.

Productos a ser usados en maquinarias de tambos, etc, que requieran diluciones en agua. Ej. Dicloroisocianurato en agua, para limpieza de tambos.

Se incluyen los productos para piscicultura.

7.1. Requisitos Particulares:

7.1.1. Deben declarar el periodo de validez luego de realizada la mezcla/solución según corresponda

Ej. Luego de mezclado con ración, su validez es de 48 horas.

Ej. Luego de realizada la preparación de la solución, puede utilizarse dentro de las 24 horas de elaborada.

7.1.2. Este periodo de validez debe establecerse y demostrarse mediante estudios de estabilidad (además del ya presentado en el frasco de venta, del nral 15 del formulario técnico).

7.1.3. Si se declarara que la utilización de la mezcla/solución preparada es inmediata y total no se requiere este estudio de estabilidad, pero deberá ser declarado claramente y deberá indicarse en etiqueta y en las condiciones de uso. Ej. “luego de preparado, utilizar inmediatamente. Descartar cualquier excedente” o frases similares. Este caso, debe informarse claramente en etiqueta e información que acompañe al producto.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>PROCEDIMIENTO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>PR-EQV-02</p>	<p>Requisitos técnicos para la presentación de dossier de registros y renovación para Sección Evaluación Química.</p>	<p>Revisión 02 30/8/2021</p>

7.2. Estudio de estabilidad luego de reconstituido, condiciones generales.

7.2.1. Este estudio de estabilidad consta de un mínimo de dos lotes que avalen el período de validez después de reconstituido. Las condiciones de este estudio coinciden con lo indicado en el punto 7.3 (20.3).

7.2.2. Las condiciones del estudio deben ser similares al uso del producto. Tanto en la calidad y tipo del alimento a utilizar en la prueba, como la calidad o tipo de agua para preparar las soluciones que se estudiaran, dentro de lo que sea posible y lógico.

- Ej. Realizar un estudio de estabilidad luego de reconstituido, con agua destilada cuando en el sitio de aplicación se utiliza agua de pozo, no es apropiado.

7.2.3. Cuando no exista un único tipo de alimento o de diluyente, deberá evaluarse los principales y justificar el criterio de selección.

7.2.4. Debe ser realizado a la temperatura de uso del producto.

7.2.5. Debe ser realizado a la concentración recomendada de uso. De existir más de una, se seleccionará como mínimo la más baja descripta en las indicaciones de uso.

- Ej. No es aceptable realizar el estudio de cloro activo en agua a 100 ppm, cuando se utiliza a 10 ppm.