

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	INSTRUCTIVO	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
I-EQV-010	Validación De Métodos Químicos de Valoración de Antibióticos.	Revisión 00 30-3-2022

1. OBJETIVO Y ALCANCE.

Complemento Nral 12. Requisitos de Método de ensayo y especificaciones de producto terminado. Validaciones de ANTIBIOTICOS.

2. INTRODUCCION.

Dado los planes a todo nivel frente a la resistencia de antibióticos y en el marco del plan integrado que lleva a cabo el MGAP, se está prestando especial atención a las materias primas, productos terminados y controles realizados a los antibióticos en plaza.

Esto sumado a las observaciones del muestreo de plaza durante el control permanente, nos lleva a incrementar las exigencias de control de calidad de los productos y a realizar algunas aclaraciones.

Se han detectado problemas en la determinación de los antibióticos, sobre todo en formulaciones con más de un activo. Las mezclas de penicilina, las mezclas con Estreptomicina, causan interferencias en los métodos de ensayos y afectan su reproducibilidad.

Sumado a esto, las Farmacopeas no son constantes en cuanto a su método de ensayo y forma farmacéutica, habiendo introducido en las últimas ediciones métodos con detectores y columnas con poca accesibilidad en el mercado analítico uruguayo.

Es por ello que se modifican los requisitos para registro y renovación de los antibióticos para uso Veterinario.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	INSTRUCTIVO	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
I-EQV-010	Validación De Métodos Químicos de Valoración de Antibióticos.	Revisión 00 30-3-2022

3. REQUISITOS.

- 3.1. A partir del 1° de septiembre de 2022, todos los métodos de ensayo por Cromatografía, para nuevos registros que contengan antibióticos, deben estar validados.
- 3.2. Desde el 1° de junio del 2022, las renovaciones presentadas con métodos de ensayo por Cromatografía, deberán anexar cronograma de las fechas en que se planea la validación del método de ensayo de antibiótico antes de ser aprobadas por la Sección química.
- 3.3. A partir del 1° de enero de 2023, todos los métodos de ensayo por Cromatografía, para renovaciones que contengan antibióticos, deben estar validados.

4. CASOS PARTICULARES.

- 4.1. Si el método es farmacopeico para los mismos activos, solo se solicitará verificación de matriz. Cabe destacar que los excipientes que se utilicen deben estar en Farmacopea. Esto incluye, la misma mezcla de activos.
- 4.2. Si el método es microbiológico, no se solicitará validación de momento.
- 4.3. Se aplicarán todos los criterios del documento general para Evaluación química para métodos cromatográfico. (PR-EQV-02-V2 Requisitos técnicos dossier registros y renovaciones 30-8-21)
- 4.4. Para la validación de métodos de ensayos, para activos de concentraciones altas en el producto terminado (Ej. 0.5%, en matrices simples y con buena respuesta), deben realizarse por lo menos, los siguientes parámetros de validación:
 - Linealidad.
 - Exactitud y/o recuperación, según corresponda.
 - Especificidad (selectividad), con énfasis en sustancias relacionadas (productos de degradación, interferencias de matriz, otros activos de la fórmula, etc.)
 - Precisión (de la técnica, no la instrumental).
- 4.5. Los métodos para sustancias en concentraciones bajas o con respuestas bajas en el método de análisis (ejemplo baja absortividad UV-VIS), deben incluir, además, límite de cuantificación y recuperación.
- 4.6. No se aceptarán validaciones que no evalúen sustancias relacionadas (especialmente productos de degradación e interferencias de matriz).
- 4.7. Debe utilizarse placebos siempre que sea posible.
- 4.8. Para antibióticos, en donde Farmacopea cuantifique o determine potencia por valoración microbiológica, el método de control, debe ser

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>INSTRUCTIVO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>I-EQV-010</p>	<p>Validación De Métodos Químicos de Valoración de Antibióticos.</p>	<p>Revisión 00 30-3-2022</p>

preferentemente microbiológico. Los ejemplos a la fecha son:

- b. Eritromicina (excepto en ungüento oftálmico).
- c. Bacitracina.
- d. Neomicina / Neomicina sulfato.
- e. Gentamicina / Gentamicina sulfato.
- f. Tilosina fosfato / tilosina granulada / tilosina tartrato.
- g. Clortetraciclina.

4.9. Se aclara, que muchos antibióticos cambian su método de análisis, según la fórmula farmacéutica en la que se encuentren y la presencia de otros antibióticos en su formulación. (USP 40).

Ej: Penicilina G potásica:

- En materia prima valoración HPLC.
- En polvo para inyectables: valoración HPLC.
- En solución oral valoración Iodometrica.
- En tabletas valoración Iodometrica.

Ej. Penicilina G procaina.

- En materia prima: Valoración iodometrica. Relación procaina/penicilina por HPLC.
- En intramamarias: Microbiológico.
- Suspensión inyectable valoración Iodometría.
- Suspensiones intramamarias con Dihidroestreptomicina sulfato:
 - Penicilina G: Microbiológica.
 - Dihidroestreptomicina: Microbiológica.
- Suspensiones inyectables con Dihidroestreptomicina sulfato:
 - Penicilina G Iodometría.
 - Dihidroestreptomicina Microbiológica

4.10. Existen algunos activos, en donde se deben aplicar tanto técnicas cromatográficas como microbiológicas, dado que evalúan parámetros diferentes. Generalmente se evalúan composición de compuestos o isómeros que forman parte del activo, como los diferentes tipos de tilosinas o relación entre tilmicosinas. Se debe cumplir con las relaciones entre estos compuestos/isómeros, que se determina generalmente por técnicas cromatográficas, mientras que la potencia del antibiótico, se determina por técnica microbiológica. Esto responde a que estos compuestos/isómeros no poseen la misma actividad por lo que solo la cuantificación cromatográfica no responde a la potencia del activo. Estos métodos son complementarios. Si asimila la potencia a técnica cromatográfica deberá aplicarse el {1223} de USP.

5. METODOS IODOMETRICOS.

5.1. Los métodos Iodométricos, sólo se aceptarán en dos casos:

- Para liberación de Producto terminado, cuando la misma este en la monografía de farmacopea, con la misma combinación de activos y forma farmacéutica Siempre y cuando se haya aplicado la monografía de farmacopea para materia

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>INSTRUCTIVO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>I-EQV-010</p>	<p>Validación De Métodos Químicos de Valoración de Antibióticos.</p>	<p>Revisión 00 30-3-2022</p>

prima (inclusive sustancias relacionadas).

- Para mezclas que no se encuentren en farmacopea, en donde se determine penicilina total por iodometría, asociándola a métodos específicos para la determinación de las penicilinas individuales en las mezclas.

5.2. De utilizarse métodos Iodométricos para liberación de producto terminado, **no se aceptará este método para el estudio de estabilidad**. La técnica Iodometría, se basa en la ruptura del anillo betalactámico para poder cuantificarla, por lo que es una técnica degradativa del activo. Técnicas degradativas no son aptas para evaluar la degradación del activo a largo plazo.

5.3. Si en casos particulares, la firma no puede aplicar un método cromatográfico, se deberá presentar validación completa del método Iodometrico (incluyendo todos los parámetros de validación de las Guías internacionales (VICH, USP, etc) que apliquen.

6. INTERCAMBIOS DE METODOS QUIMICOS Y MICROBIOLOGICOS.

6.1. Si en estos casos el registrante decide mantener un método cromatográfico para evaluar potencia deberá aplicar la Validación de métodos alternativos microbiológicos. USP (1223) (siguiente punto).

6.2. De intercambiar métodos químicos por microbiológicos o viceversa, debe realizarse la validación correspondiente según farmacopea (ej. capítulos generales, (1223) Validation of Alternative Microbiological Methods de USP). Si el registrante lo propone, se estudiarán caso a caso.

**Sección Evaluación Química de productos Veterinarios.
Departamento de Control de Productos Veterinarios.
División de Laboratorios Veterinarios.
Dirección General de Servicios Ganaderos.**