

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>INSTRUCTIVO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>I-EQV-013</p>	<p>REDUCCIONES EN FRECUENCIA DE DETERMINACION DE ALGUNOS ACTIVOS EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.</p>	<p>Revisión 00 2-10-2023</p>

1. OBJETIVO Y ALCANCE.

Nral 15. ESTUDIO DE ESTABILIDAD: REDUCCIONES EN FRECUENCIA DE DETERMINACION PARA ALGUNOS ACTIVOS.

2. INTRODUCCION.

Debido a las complejidades de los laboratorios terceristas en las determinaciones de algunos grupos de activos, que a su vez tienen métodos complejos y con errores analíticos más altos que las técnicas estándar, se reduce algunas determinaciones de análisis de activos en las formulaciones.

Esto implica que es a riesgo de la empresa que, utilizando una frecuencia baja entre análisis, puede no detectar una tendencia a la baja de alguno de los activos y por lo tanto, tomar medidas al respecto.

Para el caso de iones de elementos químicos, como metales, estos no tienen degradaciones por su propia naturaleza, sino que pueden sufrir otras reacciones, como precipitaciones en el medio o adsorciones en los plásticos de los envases, que deben ser evaluadas.

La baja incidencia de estos eventos en la plaza veterinaria a lo largo de los años, permite bajar la frecuencia en su determinación, siempre y cuando se apliquen ciertas condiciones.

Para todo lo no mencionado en este documento, se aplica el Procedimiento PR-EQV-02-V2 Requisitos técnicos dossier registros y renovaciones del 30-8-2021

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>INSTRUCTIVO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>I-EQV-013</p>	<p>REDUCCIONES EN FRECUENCIA DE DETERMINACION DE ALGUNOS ACTIVOS EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.</p>	<p>Revisión 00 2-10-2023</p>

3. REQUISITOS.

3.1. MEZCLAS COMPLEJAS DE AMINOACIDOS UTILIZADAS EN PRODUCTOS FARMACOLOGICOS.

Para los casos de aminoácidos, la acción farmacológica esperada cuando se administran como pool de aminoácidos en gran número, no es brindada por uno de ellos en específico, sino por la disponibilidad del pool de los mismos.

Dada la dificultad en plaza de realizar los ensayos de cuantificación de aminoácidos en mezclas complejas (más de 6 aminoácidos, inclusive), se aceptará para estudios de estabilidad la determinación de alfa amino nitrógeno (técnica de farmacopea) como seguimiento de estabilidad a todos los tiempos, acompañada de la **cuantificación individual de los aminoácidos solo a tiempo inicial y final.**

La firma deberá presentar en el momento del registro o renovación, la técnica de ensayo que permita diferenciar cada aminoácido en el producto terminado, ya sea por determinación directa cromatográfica, por derivatización o por Kits, lo que será evaluado caso a caso.

La liberación de lote, puede realizarse por alfa amino nitrógeno, siempre y cuando se haya determinado la concentración individual de los aminoácidos en las materias primas.

La firma debe estar dispuesta a realizar los ensayos individuales de los aminoácidos a solicitud del Departamento, para lotes específicos en cualquier momento durante la validez del registro. Es por ello que la firma debe contar con técnica que los determine individualmente.

Comentario:

Para casos con menos de 5 aminoácidos (5 incluido) la determinación para estudios de estabilidad y para liberación debe ser completa, cuantificándose cada aminoácido por separado.

Como parámetro de control del producto terminado y parámetro a evaluar en el estudio de estabilidad, se debe determinar pH siempre y cuando sea posible.

 <p>Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca</p>	<p>INSTRUCTIVO</p>	 <p>DILAVE División Laboratorios Veterinarios Dr. Miguel C. Rubino</p>
<p>I-EQV-013</p>	<p>REDUCCIONES EN FRECUENCIA DE DETERMINACION DE ALGUNOS ACTIVOS EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.</p>	<p>Revisión 00 2-10-2023</p>

3.2. MEZCLAS COMPLEJAS CON IONES DE ELEMENTOS QUIMICOS UTILIZADAS EN PRODUCTOS FARMACOLOGICOS.

Para mezclas de iones, en donde se cuantifique el ion elemental, como activo de la formula, puede disminuirse su determinación, hasta una frecuencia anual para estudios de estabilidad.

Debe poder evaluarse casos de precipitaciones, como parte de una evaluación visual o por técnicas apropiadas, por lo que la forma farmacéutica debe ser límpida.

De presentarse suspensiones, cremas o emulsiones, donde la propia forma farmacéutica no permite observaciones visuales de la estabilidad de la suspensión/emulsión, Re suspensión, etc, puede aplicarse el criterio de determinaciones anuales, a riesgo del registrante de obtener resultados fuera de especificación.

Debe controlarse el pH de la formulación.

Deben controlarse cualquier otro parámetro que pudiera variar en el tiempo y que pudiera afectar la estabilidad en solución del ion metálico. (Ejemplos: Índice de lodo en aceites, sustancias oxidantes/reductoras).

En caso de que estos iones, sean acompañados por un componente orgánico, este **deberá ser determinado a todos los tiempos. (ej. Boro - gluconato de sodio).**

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