

Anexo 4

Guía general para los estudios de los tiempos de espera

1. Introducción y antecedentes	2
2. Glosario	2
3. Alcance	2
4. Aspectos a considerar.....	3
Referencia.....	7

1. Introducción y antecedentes

Los fabricantes deben garantizar que los productos que fabrican son seguros, eficaces y de la calidad requerida para el uso previsto. Deben existir sistemas adecuados para asegurar que los productos farmacéuticos se producen de acuerdo a procesos validados y procedimientos definidos. Se debe demostrar que los procesos de fabricación son capaces de fabricar consistentemente productos farmacéuticos que tengan la calidad requerida y que cumplan con sus especificaciones.

Las buenas prácticas de fabricación (BPF) requieren que se tomen las medidas necesarias para asegurar que las materias primas dispensadas y los materiales de empaque, productos intermedios, productos a granel y terminados se almacenen en las condiciones apropiadas. Las condiciones de almacenamiento no deben tener efectos nocivos sobre el posterior procesamiento, estabilidad, seguridad, eficacia o calidad de los materiales de partida, productos intermedios y productos a granel antes de su empacado final. Por lo tanto, se deben establecer los períodos máximos de espera aceptables para asegurar que los productos intermedios y el producto a granel se puedan mantener, en espera de la siguiente fase del proceso, sin producir resultados fuera de los criterios de aceptación para la calidad del material. Normalmente los productos intermedios y a granel no deben almacenarse más allá del tiempo de espera establecido.

La elección del período máximo de espera debe estar apoyada por los datos pertinentes. Los estudios pueden extenderse más allá del máximo elegido, pero no es necesario extender las pruebas para determinar los límites extremos a los que ocurre la falla.

2. Glosario

A continuación se definen algunos términos importantes que se utilizan en esta guía. Pueden tener diferentes significados en otros contextos.

Producto a granel. Cualquier producto farmacéutico que ha completado todas las etapas del procesamiento hasta antes del empacado final.

Producto intermedio. Producto parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de la fabricación antes de que sea un producto a granel.

3. Alcance

Estas guías se centran principalmente en los aspectos que deben considerarse en el diseño de los estudios de los tiempos de espera durante la fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles. Muchos de los principios que aquí se describen también se aplican a otras formas farmacéuticas tales como líquidos, cremas y ungüentos. Estas guías no se refieren a los tiempos de espera en la validación de la limpieza o en la fabricación de ingredientes activos farmacéuticos (IAF) o de productos biológicos.

Estas guías pretenden ser una guía básica para su uso por los fabricantes de productos farmacéuticos y por los inspectores de las BPF. Este documento no pretende prescribir un proceso para establecer los tiempos de espera, sino que refleja los aspectos que deben considerarse en el diseño del estudio de los tiempos de permanencia.

Los fabricantes deberán reunir los datos científicos y justificables para demostrar que las materias primas dispensadas y los materiales de empaque, intermedios y a granel:

- siguen siendo de la calidad apropiada antes del procesamiento en la siguiente etapa;
- cumplen con los criterios de aceptación.

El producto terminado debe cumplir con las especificaciones para la liberación.

4. Aspectos a considerar

El tiempo de espera se puede considerar como el período de tiempo establecido para el cual los materiales (materias primas dispensadas, productos intermedios y forma farmacéutica a granel en espera del empaqueo final) pueden mantenerse en condiciones especificadas y permanecerán dentro de las especificaciones definidas.

Los estudios de los tiempos de espera establecen los límites de tiempo para la permanencia de los materiales en diferentes etapas de la producción para asegurar que la calidad del producto no produce resultados fuera de los criterios de aceptación durante el tiempo de espera. El diseño del estudio debe reflejar el tiempo de espera en cada etapa.

Normalmente los tiempos de espera deben determinarse antes de la comercialización de un producto. La evaluación del riesgo de cambios en los procesos, equipos, condiciones de almacenamiento, materias primas o materiales de empaque, debe incluir una evaluación de si es necesario realizar estudios adicionales de los tiempos de espera. Los estudios de los tiempos de espera se pueden incluir durante el desarrollo en lotes a la escala piloto o durante la fabricación a mayor escala, y deben confirmarse durante la validación del proceso a la escala comercial (1). También se pueden recopilar datos adicionales como parte de la investigación de una desviación que ocurrió durante la fabricación.

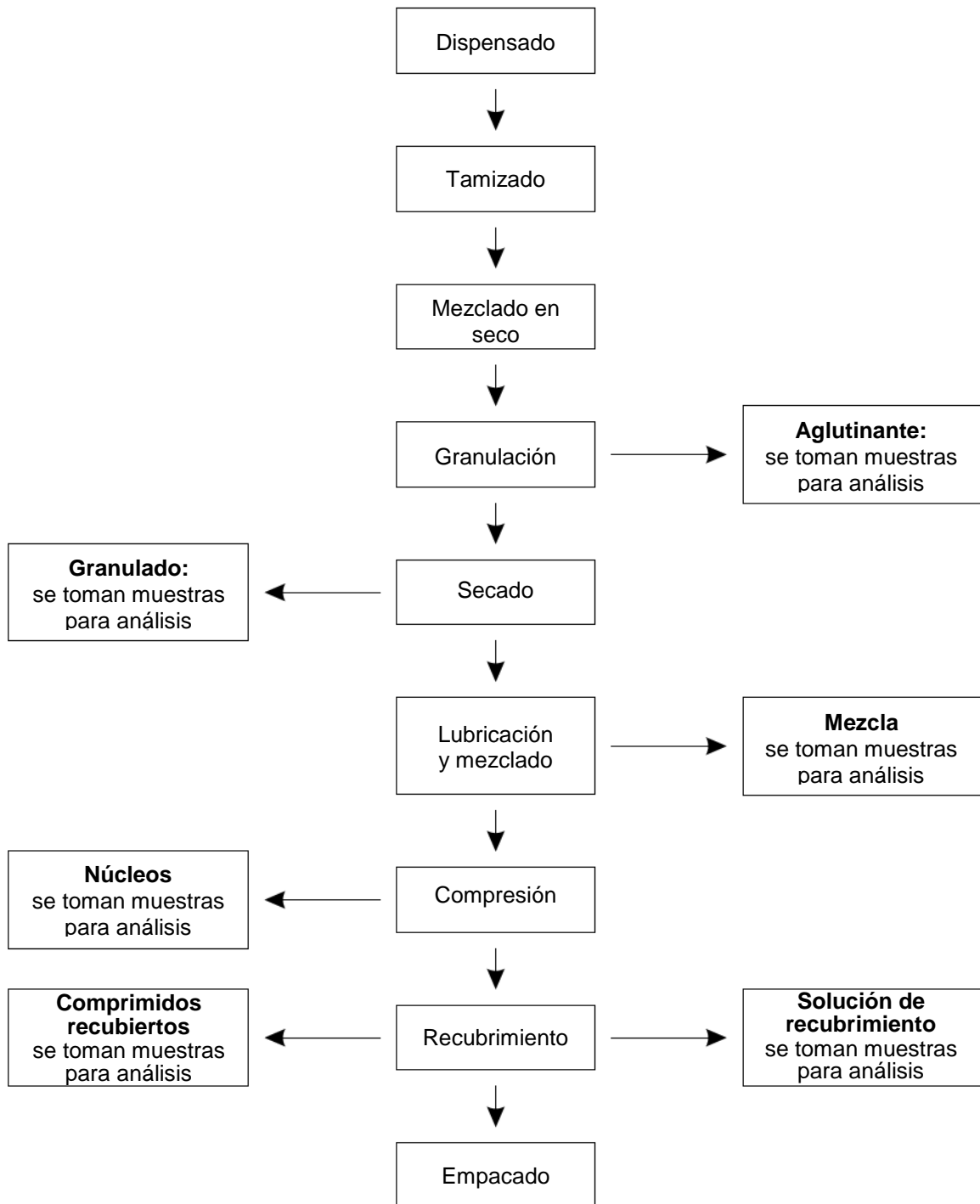
Los fabricantes pueden utilizar un diagrama de flujo para revisar el procedimiento de fabricación de un producto, y luego dividirlo en etapas críticas del proceso de fabricación, con base en el período de tiempo requerido para las etapas particulares de almacenamiento y procesamiento, pausas típicas en la campaña de fabricación, y el potencial impacto del almacenamiento con referencia a las condiciones ambientales y de almacenamiento. En la Figura A4.1 se presenta un ejemplo de un diagrama de flujo.

Como un ejemplo, para los comprimidos orales recubiertos se pueden considerar las siguientes etapas:

- preparación del aglutinante hasta la granulación - considerar el granulado;
- granulación húmeda hasta el secado - considerar el granulado seco;
- granulado seco hasta la lubricación/mezclado - considerar la mezcla lubricada;
- mezclado hasta la compresión;
- compresión hasta el recubrimiento - considerar los núcleos de los comprimidos;
- solución de recubrimiento hasta la preparación - considerar la solución de recubrimiento;
- recubrimiento hasta el empaqueo - considerar los comprimidos recubiertos a granel;
- recubrimiento hasta el empaqueo del granel;
- empaqueo del granel hasta la forma farmacéutica terminada empacada.

- Figura A4.1

Ejemplo de un diagrama de flujo para la revisión del procedimiento de fabricación



Se debe seguir un protocolo, procedimiento o programa escrito que incluya, por ejemplo: las actividades a realizar, los parámetros de prueba y los criterios de aceptación apropiados para el material o producto que se está probando. Por lo general, el protocolo y el informe deben incluir lo siguiente: un título; número de referencia; versión; fecha; objetivo; alcance; responsabilidad; procedimiento; descripción del material o producto; cantidades de muestra; método y criterios de muestreo; límites de aceptación; frecuencia de muestreo; ubicaciones de muestreo; combinación de las muestras; condiciones de almacenamiento; tipo de envase; métodos de análisis; resultados; conclusión; recomendación; firmas; y fechas. Los criterios de aceptación típicamente son más estrictos que las especificaciones registradas, para garantizar que el material esté dentro del control. Al establecer las especificaciones se deberán tener en cuenta todas las tendencias de estabilidad conocidas.

Para ciertos productos también se deben considerar los aspectos microbiológicos y se deben incluir, si procede.

Todas las pruebas de los productos intermedios a granel y del producto terminado se deben realizar utilizando métodos validados indicadores de estabilidad.

Para la determinación de los tiempos de espera, típicamente se puede utilizar uno o más lotes de un material, producto intermedio o producto terminado. Para determinar el número apropiado de lotes se puede utilizar una estrategia basada en los riesgos, teniendo en cuenta las características de los materiales y otros aspectos relevantes. Una muestra representativa del lote de material o producto sometido al estudio se debe mantener durante el periodo de espera definido. El periodo de espera para cada categoría de material se debe establecer con base en el estudio realizado manteniendo el material ya sea en su envase original o simulado, utilizado en la producción. Los recipientes en los que se almacenan las muestras para el estudio del tiempo de espera deben ser el mismo empaque que el utilizado en la producción, a menos que el envase sea excepcionalmente grande, en cuyo caso se puede utilizar un empaque equivalente (construido del mismo material y utilizando el mismo sistema de cierre que el sistema de empaque utilizado para la producción). Se debe justificar la reducción del tamaño del recipiente, cuando ello sea necesario para la realización de las pruebas del tiempo de espera.

Cuando el espacio libre (*headspace*) de los recipientes utilizados para el almacenamiento a granel en la fabricación y/o en la cuarentena es importante, por ejemplo, debido a un riesgo de degradación potencial como resultado de la oxidación, entonces los estudios de los tiempos de espera deben representar las condiciones del peor caso. En tales casos, la relación entre el espacio libre y el contenido en los envases de prueba debe ser al menos tan grande como el máximo posible en la producción rutinaria (sobre todo teniendo en cuenta los contenedores parcialmente llenados). Las condiciones ambientales de almacenamiento de las muestras deben ser las mismas que las del área de cuarentena/etapa de la fabricación. Se debe establecer y seguir un plan de muestreo para la toma de muestras para las pruebas en los diferentes intervalos. La cantidad de muestra necesaria se debe calcular con base en el tamaño del lote, en los intervalos y en las pruebas a realizar. Los resultados se deben comparar con los datos basales iniciales en la muestra de control. Cuando se requiera, las muestras podrán combinarse para el análisis, por ejemplo, cuando el análisis de una muestra compuesta no dará lugar a problemas que puedan ser detectables en las muestras individuales y que ya no se detecten cuando se agrupan las muestras.

Cuando sea necesario, se deberá realizar el análisis estadístico de los datos generados, para identificar tendencias y justificar los límites y el establecimiento de los tiempos de espera.

Los lotes de los productos terminados fabricados a partir de productos intermedios o de productos a granel, y sometidos a un estudio de tiempos de espera, deberán considerarse para las pruebas de estabilidad a largo plazo si los datos muestran tendencias adversas o patrones de cambio durante los tiempos intermedios hasta el final de la vida útil. La vida útil del producto - independiente de los tiempos de espera - se debe medir desde el momento en que los ingredientes activos se mezclan con otros ingredientes. Normalmente los productos intermedios y los productos a granel no deben almacenarse más allá del tiempo de espera establecido.

En la Tabla A4.1 se presentan ejemplos de las etapas, tiempos del estudio y pruebas que pueden considerarse para un comprimido recubierto.

Tabla A4.1

Ejemplos de las etapas, tiempos del estudio y pruebas que pueden considerarse, con base en una evaluación de los riesgos y en las necesidades específicas de los productos

Etapa	Prueba a realizar según la especificación	Tiempo de estudio
Preparación del aglutinante	Prueba microbiana, apariencia, viscosidad, si se aplica	Inicial, 2, 5 y 8 horas. En caso de almidón: inicial, 2 y 5 horas
Dispersiones preparadas (incluyendo las pastas de granulación, la solución de recubrimiento y la suspensión de recubrimiento)	Apariencia física, gravedad específica, viscosidad, sedimentación, pH, prueba microbiana	Inicial, 12, 24, 36, 48, 60 y 72 horas
Granulación	Descripción, ensayo, sustancias relacionadas, pérdida por secado, contenido de agua, distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, densidad compactada, ángulo de reposo	Inicial y 15, 30 y 45 días
Mezcla	Prueba microbiana, pérdida por secado, uniformidad de la mezcla, tamaño de partícula, densidad aparente/compactada	Inicial y 15, 30 y 45 días
Núcleos - sin recubrimiento (en contenedores a granel)	Descripción, dureza, espesor, friabilidad, desintegración, disolución o perfil de disolución, ensayo, productos de degradación/sustancias relacionadas, uniformidad de unidades de dosificación, prueba microbiana	Inicial, 30, 45, 60 y 90 días
Comprimidos recubiertos (en contenedores a granel)	Descripción, apariencia o examen visual, dureza, espesor, friabilidad, desintegración, disolución o perfil de disolución, ensayo, productos de degradación/sustancias relacionadas, contenido de humedad, prueba microbiana	Inicial, 30, 45, 60 y 90 días

Referencia

1. Guías complementarias relativas a las BPF: validación, validación de procesos no estériles. En: Comité de expertos de la OMS en especificaciones para preparaciones farmacéuticas: cuadragésimo noveno informe. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015: Anexo 3 (Serie de reportes técnicos de la OMS, No. 992).