


Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN DESARROLLO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD INVESTIGACION Y DESARROLLO	Código: PEO-AC-129-11
		Versión: 11
		Vigencia: 31/10/2022 Vencimiento: 31/10/2024
		Página 1 de 14

1. PROPÓSITO

Establecer los lineamientos para efectuar los estudios de estabilidad para determinar el período de validez de los medicamentos.

Garantizar que los productos que se fabrican en Laboratorios Bonin mantienen sus características de calidad a lo largo de su vida útil.

2. ALCANCE

Formulaciones de productos líquidos estériles y no estériles, sólidos, y semisólidos nuevos, reformulaciones o sobre los cuales se han realizado cambios en el material de envase primario, en su formulación por arriba del 10%, método de fabricación o cualquier otro que pueda afectar su estabilidad.

3. DOCUMENTOS RELACIONADOS

CÓDIGO	NOMBRE DEL DOCUMENTO
PEO-AC-128	Diseño y Desarrollo de Productos Nuevos.

4. DEFINICIONES


Bracketing (Diseño de análisis de extremos): Diseño de un programa de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo concentración y tamaño de empaque), son analizados en todos los tiempos como en un diseño completo. El diseño asume que la estabilidad de cualquiera de los niveles intermedios está representada por los resultados de los extremos analizados. En otras palabras, cuando un medicamento tiene la misma forma cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones de fármaco, se puede presentar los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración del fármaco.

Especificaciones: Descripción de los requisitos que debe satisfacer el material inicial, el material de empaque y los productos intermedios, a granel y terminados. Dichos requisitos incluyen propiedades físicas, químicas y de ser posible biológicas.

Estabilidad: Capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas, para la zona climática IV.

Estudio de estabilidad: Pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semielaborados o los productos terminados, según sea el caso. Las pruebas de estabilidad también se emplean para determinar periodo de validez del medicamento en su envase primario original y en condiciones de almacenamiento especificadas.

Elaborado por: Asistente de Investigación & Desarrollo	Firma	Fecha: 31/10/2022
Revisado por: Jefe Investigación & Desarrollo	Firma	Fecha: 31/10/2022
Aprobado por: Gerente de Aseguramiento de Calidad	Firma	Fecha: 31/10/2022

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN DESARROLLO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD INVESTIGACION Y DESARROLLO	Código: PEO-AC-129-11
		Versión: 11
		Vigencia: 31/10/2022 Vencimiento: 31/10/2024
		Página 2 de 14

Estabilidad acelerada: Estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir periodo de validez del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento. El diseño de estos estudios puede incluir temperaturas elevadas, altas humedades y exposición a la luz intensa. Los resultados de los estudios acelerados de estabilidad deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones de almacenamiento normales o en condiciones definidas de almacenamiento.

Estudios de estabilidad a largo plazo (Tiempo Real): Aquellos en que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de vencimiento, bajo condiciones controladas de almacenamiento.

Estudios de estantería: estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados, bajo condiciones normales o definidas de almacenamiento.

Envase /empaquete primario: todo material que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación.

Envase/empaquete secundario: todo material que tiene contacto con uno o más envases primarios, con el objeto de protegerlos y facilitar su comercialización hasta llegar al consumidor final.

Fecha de expiración: Aquella que señala el final del periodo de eficacia del o los principios activos del medicamento y a partir de la cual no deben administrarse; basándose en estudios de estabilidad.


Lote: Cantidad específica de cualquier material que haya sido manufacturado bajo las mismas condiciones de operación y durante un periodo determinado, que asegura características y calidad uniforme dentro de ciertos límites especificados y es producido en un ciclo de manufactura.

Lote piloto: Aquel producido para fines experimentales, generalmente de menor tamaño que el lote de producción. Un lote piloto puede elaborarse para destinarlo a estudios de estabilidad o estudios clínicos. El lote piloto no será menor del 10% del tamaño del lote de producción.

Matrixing (Diseño de análisis de matriz): Técnica estadística que se emplea para llevar a cabo estudios de estabilidad en los que en cada tiempo de toma de muestras, solamente se analiza una fracción del total de muestras sometidas a las condiciones definidas para el estudio, de manera tal que en el siguiente tiempo de análisis se selecciona otro grupo de muestras diferentes y así sucesivamente hasta el final del estudio.

Medicamento o producto farmacéutico: Toda sustancia simple o compuesta, natural o sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, destinada al diagnóstico, prevención, tratamiento, alivio o cura de enfermedades o síntomas asociados a ellas en los seres humanos.

Número de lote: Cualquier combinación de letras, números o símbolos que sirven para la identificación de un lote.

<div>Laboratorios Bonin</div> <div></div>	<div>PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN</div> <div>DESARROLLO DE ESTUDIOS DE</div> <div>ESTABILIDAD</div> <div>INVESTIGACION Y DESARROLLO</div>	<div>Código:</div> <div>PEO-AC-129-11</div>
		<div>Versión: 11</div>
		<div>Vigencia: 31/10/2022</div> <div>Vencimiento: 31/10/2024</div>
		<div>Página 3 de 14</div>

Período de validez: Lapso de tiempo determinado mediante estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento, realizados con el producto envasado en su sistema envase-cierre para comercialización.

Período de validez comprobado: lapso de tiempo determinado mediante estudios de estabilidad condiciones controladas de almacenamiento, realizados con el producto envasado en su sistema envase-cierre para comercialización. El período de validez está sujeto a cambios, que pueden ser solicitados por el fabricante a las autoridades sanitarias a medida que se generen nuevos datos comprobatorios de la estabilidad, hasta por un tiempo máximo de cinco (5) años

Período de validez tentativo: Período establecido con carácter provisional no mayor a dos (2) años, estimado por proyección de datos provenientes de estudios acelerados de estabilidad, efectuados con el producto envasado en el sistema de envase-cierre utilizado para su comercialización. Este período de validez está sujeto a comprobación mediante estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento. El período de validez tentativo es aplicable para productos farmacéuticos de nuevo desarrollo, para aquellos todavía no comercializados y los ya comercializados en el país para los cuales no existía el respaldo de estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento.

Protocolo de estudio de estabilidad: Plan detallado que describe la forma como se generan y analizan los datos de estabilidad para la sustentación de un período de validez.

Zona Climática IVa: Cálida / Húmeda. Condiciones de Almacenamiento $30 \pm 2^{\circ} \text{C}$, $65 \pm 5\%$, humedad relativa

Zona Climática IVb: Cálida / Húmeda. Condiciones de Almacenamiento $30 \pm 2^{\circ} \text{C}$, $75 \pm 5\%$, humedad relativa

5. RESPONSABILIDAD Y AUTORIDAD

RESPONSABILIDAD:

Jefe de Investigación y Desarrollo: Es el responsable de verificar y aprobar los resultados de los estudios de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo tal como lo indica este procedimiento.

Asistente de Investigación y Desarrollo: Revisar y archivar los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo.

Analistas físico-químicos: Realizar y reportar los resultados de los análisis de los productos a los que se les realicen los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo.

AUTORIDAD:


Jefe de Investigación y Desarrollo: Tiene la autoridad de dar aviso sobre cualquier desviación encontrada a la Gerencia de Aseguramiento de Calidad.

6. CONTENIDO

6.1 Materiales y equipo a utilizar

6.1.1 Cámaras Climáticas

6.1.2 Equipo y material de laboratorio

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN DESARROLLO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD INVESTIGACION Y DESARROLLO									Código: PEO-AC-129-11
										Versión: 11
										Vigencia: 31/10/2022 Vencimiento: 31/10/2024
										Página 4 de 14

6.2 Tiempos de Muestreo

Total tiempos										
Estabilidad Acelerada	0	3	6	--	--	--	--	--	--	
Análisis Químico	✓	✓	✓	--	--	--	--	--	--	3
Análisis Microbiológico	✓	✓	✓	--	--	--	--	--	--	3
Estabilidad a Largo Plazo	0	3	6	12	18	24	36	48	60	
Análisis Químico	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9
Análisis Microbiológico	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9


6.3 Tamaño de muestra

6.3.1 Se requieren muestras para los estudios de estabilidad necesarios para: Productos nuevos, reformulaciones, y cuando se realizan cambios en el material de envase primarios, en la formula cualitativa y cuantitativa por encima del 10%, en el método de fabricación o algún otro factor que pueda afectar la estabilidad del producto

6.3.2 Número de lotes a analizar: 3 lotes de tamaño piloto o industrial independientes, según aplique.

6.3.3 Cantidad de muestras:

Forma farmacéutica a elaborar***	No. de muestras por análisis mensual		No. de muestras por tipo de Estudio	No. total de muestras a utilizar durante el estudio*(1)	Número de muestras para registro sanitario
	Fisicoquímico	Microbiológico			
Comprimidos, cápsulas	Mínimo 60 Tabletas	Cantidad que debe sumar mínimo 10 g	Acelerada: 180 tab Largo Plazo: 540 tab	*Total: 1440 tabletas	120 tabletas
Líquidos orales (suspensiones, jarabes, gotas, etc)	Mínimo 3 frascos de 30 mL	Mínimo 1 frasco de 30 mL	Acelerada: 12 frascos de 30 mL Largo Plazo: 36 frascos de 30 mL	*Total: 96 frascos de 30 mL	26 frascos
Soluciones estériles de gran volumen	Mínimo 1 frasco de 275 mL	Mínimo 1 frasco de 275 mL	Acelerada: 6 frascos de 275 mL Largo plazo: 18 frascos de 275 mL	*Total: 48 frascos de 275 mL	Sueros: 6 frascos Injectables: 14 frascos

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN DESARROLLO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD INVESTIGACION Y DESARROLLO	Código: PEO-AC-129-11
		Versión: 11
		Vigencia: 31/10/2022 Vencimiento: 31/10/2024
		Página 5 de 14

Inyectables (ampollas, viales, etc)	Mínimo 20 amp. (2mL) 40 amp. (1 mL) 2 vial (50 mL)	Mínimo 15 amp. (2mL) 30 amp. (1mL) 2 vial (50mL)	Acelerada: 105 amp.(2mL), 210 amp. (1mL), 12 vial (50mL) Largo Plazo: 280 amp (2mL), 560 amp. (1mL) 32 viales (50mL)	*Total 820 ampollas 2 mL 1610 ampollas 1mL 92 viales 10 mL	Menos de 3 mL: 100 Un 5-10 mL: 60 Un 20-100 mL: 20 Uni
Polvos para suspensión **	Mínimo 2 frascos	Mínimo 2 frascos	Acelerada: 12 frascos Largo plazo: 32 frascos	*Total 92 frascos	Menos de 150 g: 40 Unidades Más de 150g: 20 Unidades
Supositorios y Óvulos	Mínimo 25 supositorios u óvulos	Mínimo 20 supositorios u óvulos	Acelerada: 160 supositorios u óvulos Largo plazo: 360 supositorios u óvulos	*Total: 1060 supositorios u óvulos	60 Unidades
Semisólidos (Cremas, geles y ungüentos tópicos)	Mínimo 3 tubos	Mínimo 2 tubos	Acelerada: 15 tubos Largo Plazo: 40 tubos	*Total 115 tubos / frascos	Sin antibiótico: 30 Un Con antibiótico: 40 Un


*(1) Se toman muestras de retención de cada lote piloto o industrial para tener muestras de referencia para descripción y diseño de material de empaque, la cantidad de muestras puede ser variable dependiendo del tamaño del lote piloto, y no se descartarán hasta finalizar los estudios de estabilidad, las muestras se resguardan en Bodega 801 de Laboratorio de Investigación y Desarrollo.

* El número total incluye el análisis por duplicado.

** Se debe realizar la estabilidad del polvo reconstituido al inicio y al final del estudio de acuerdo a las indicaciones y tiempo de almacenamiento del producto reconstituido.

Nota 1

Si existen varias presentaciones por dosis del producto, se realizarán los estudios de estabilidad de la dosis más alta y la más baja. Si hay varias presentaciones de empaque (frascos de plástico de diferentes tipos por ejemplo polietileno, PET, frascos de vidrio, blíster PVC, blíster PVDC, vial de vidrio tipo I ó tipo II, color del frasco, color de ampollas, etc.) se iniciará un estudio para cada tipo de envase.

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN DESARROLLO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD INVESTIGACION Y DESARROLLO	Código: PEO-AC-129-11 Versión: 11 Vigencia: 31/10/2022 Vencimiento: 31/10/2024 Página 6 de 14
---	---	---

Nota 2 Los líquidos (emulsiones, soluciones orales, soluciones parenterales de pequeño volumen, soluciones parenterales de gran volumen) exceptuando las ampollas, parte de ellos deberán ser almacenados en forma invertida o de lado para determinar por comparación, si el contacto del producto o el vehículo con el sistema cierre afecta la integridad del producto o el material del tapón.

6.4 Estudios de Estabilidad Acelerada:

6.4.1 Cuando se realizan estudios de estabilidad acelerada se colocan muestras suficientes de tres lotes piloto o industriales independientes del producto, para determinar la estabilidad de la fórmula.

6.5 Condiciones de almacenamiento:

6.5.1 El número de muestras por temperatura deben almacenarse etiquetadas indicando nombre del producto, número de lote, fecha de fabricación, fecha de inicio de estabilidad, y las condiciones de almacenamiento, las cuales, se mantendrán de acuerdo al siguiente cuadro. Las muestras deben colocarse en cada una de las cámaras climáticas según se indique en la etiqueta.

6.5.2 Para el estudio de estabilidad acelerada las condiciones de almacenamiento son:

Temperatura	Humedad Relativa
40 ° C +/- 2 ° C	75% +/- 5%

6.6 Frecuencia de Análisis

6.6.1 El análisis químico para productos que se encuentran en estabilidad acelerada se realiza al tiempo inicial, 3 y 6 meses, durante seis meses según la técnica de análisis específica. El análisis microbiológico se realiza a los productos que lo requieran al inicio del estudio, tres meses y al sexto mes como se indica en la tabla del inciso 6.2

6.7 Estudio de Estabilidad a largo Plazo:


6.7.1 Inicia paralelamente con el estudio de estabilidad acelerada. Para realizar estudios de estabilidad a largo plazo se toman muestras de los tres lotes piloto o industriales con el fin de evaluar la estabilidad del producto en condiciones controladas de almacenamiento y así poder verificar la fecha de expiración propuesta por la estabilidad acelerada, con el propósito de aumentar la fecha de expiración tentativa.

6.8 Condiciones de almacenamiento

6.8.1 Las muestras serán colocadas en la cámara climática con condiciones de temperatura y humedad controlada para estudios de estabilidad de Largo Plazo, de acuerdo a las condiciones climáticas de la zona climática IV indicada en el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10.

6.8.2 Para el estudio de estabilidad a largo plazo las condiciones son:

Temperatura	Humedad Relativa
30 ° C +/- 2 ° C	65% +/- 5% HR

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN DESARROLLO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD INVESTIGACION Y DESARROLLO	Código: PEO-AC-129-11 Versión: 11 Vigencia: 31/10/2022 Vencimiento: 31/10/2024 Página 7 de 14
---	---	---

6.9 Frecuencia de análisis

6.9.1 El análisis químico para productos que se encuentran en estabilidad a largo plazo se realiza al tiempo inicial, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses de acuerdo a la tabla 6.1. El análisis microbiológico se realiza a los productos que lo requieran al inicio del estudio, a los 6 meses y después durante cada año hasta un máximo de 60 meses (5 años). (Ver tabla 6.2)

6.10 Ensayos a realizar a los productos que se encuentran en estabilidad:


Tabla No. 1: Ensayos a productos sólidos

Parámetro	Comprimidos	Polvo para reconstituir
Descripción	✓	✓
Peso promedio	✓	✓
Color	✓	✓
Medidas: Largo, ancho, grosor	✓	NA
Friabilidad	✓	NA
Uniformidad de unidades de dosificación: Uniformidad de contenido / variación de peso	Cuando aplique	Cuando aplique
Olor	✓	✓
Ensayo / Valoración	✓	✓
Desintegración	✓	NA
Disolución	✓	NA
Dureza	✓	NA
Humedad	NA	✓
Reconstitución de polvo con vehículo apropiado	NA	✓
pH de la solución	NA	✓
Viscosidad (si aplica)	NA	✓
Aparición de gotas de líquido	NA	✓
Límite microbiano (inicio y final)	✓	✓

Ver FO-AC-156 /FO-AC-157

Tabla No. 2: Ensayos a productos líquidos

Parámetro	Solución Oral (gotas, jarabes)	Inyectables (ampollas, viales, etc)	Soluciones masivas de gran volumen	Suspensión oral, tópica
Apariencia	✓	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓	✓

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN DESARROLLO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD INVESTIGACION Y DESARROLLO	Código: PEO-AC-129-11
		Versión: 11
		Vigencia: 31/10/2022 Vencimiento: 31/10/2024
		Página 8 de 14


Olor	✓	✓	✓	✓
Claridad de la solución	✓	✓	NA	NA
pH	✓	✓	✓	✓
Formación de una película, floculación, formación de gas	NA	NA	✓	NA
Ensayo / Valoración	✓	✓	✓	✓
Contenido de conservadores (inicial y final)	✓ 3	✓ 3	NA	✓ 3
Uniformidad de contenido	Cuando aplique	NA	NA	Cuando aplique
Viscosidad	Cuando aplique	NA	NA	✓
Densidad	✓	NA	✓	✓
Limite microbiano (inicial y final)	✓	NA	✓	✓
Esterilidad (inicial y final)	NA	✓	✓	NA
Pirógenos / endotoxinas bacterianas (inicial y final)	NA	✓	NA	✓
Pérdida de peso	✓ 2	✓ 2	✓ 2	✓ 2
Suspendibilidad	NA	NA	NA	✓
Turbidez o precipitación	✓	✓	✓	NA

2 Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable, 3 Cuando el método lo establezca

Ver FO-AC-156 /FO-AC-157.

Tabla No. 3: Ensayos a productos semisólidos

	Supositorio y óvulo	Gel, crema y ungüento tópico
Apariencia (excesivo reblandecimiento o endurecimiento, decoloración, cambios en consistencia u olor).	✓	✓
Formación de grumos	NA	✓
Rotura de la Emulsión, homogeneidad	NA	✓
Ensayo / Valoración	✓	✓
pH	✓	✓

<div>Laboratorios Bonin</div> <div></div>	<div>PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN</div> <div>DESARROLLO DE ESTUDIOS DE</div> <div>ESTABILIDAD</div> <div>INVESTIGACION Y DESARROLLO</div>	<div>Código:</div> <div>PEO-AC-129-11</div>
		<div>Versión: 11</div>
		<div>Vigencia: 31/10/2022</div> <div>Vencimiento: 31/10/2024</div>
		<div>Página 9 de 14</div>

Pérdida de peso	✓ 2	✓ 2
Viscosidad	NA	✓
Contenido de conservadores	NA	✓
Limite microbiano (inicio y fin)	✓	✓
Esterilidad	NA	✓
Disolución	Cuando aplique	NA
Tiempo de licuefacción	✓	NA
Temperatura de fusión	✓	NA

2 Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable
Ver **FO-AC-156 /FO-AC-157**

6.11 Técnicas de análisis:

6.11.1 Los análisis físicoquímicos se realizan según el método de análisis para el producto específico, el cual se ha basado en los ensayos descritos por las farmacopeas oficiales, o bien por métodos internos los cuales tienen fiabilidad y especificidad demostrada.

6.12 Documentación:


6.12.1 El analista físicoquímico de Investigación y Desarrollo emitirá la documentación de los análisis realizados a las muestras, identificándolas con número de lote, fecha de fabricación, fecha de análisis, nombre del producto y los detalles de los análisis realizados y resultados obtenidos.

6.12.2 El Jefe y/o asistente de Investigación y desarrollo será el responsable de la revisión de dichos resultados para su aprobación final, así mismo será encargado de archivar la documentación emitida clasificada por producto, número de lote y tipo de estudio que se realiza, la cual se colocará en folder color anaranjado si pertenece a estudio de estabilidad acelerada, y folder color verde si pertenece a estudio de estabilidad a largo plazo. Esta documentación será almacenada en el Archivo de estabildades donde estará a disposición de quien la requiera para la verificación o consulta de datos, previa solicitud al personal de Investigación y Desarrollo.

6.13 Análisis de datos

6.13.1 Los datos de estabilidad en cada período de análisis se evaluarán comparando los datos encontrados con las especificaciones de acuerdo al protocolo establecido (**FO-AC-158 o FO-AC-159**) y con los resultados del período anterior.

6.13.2 En caso de obtener resultados fuera de especificación, se deberá hacer una revisión de cálculos y procedimiento, para verificar la validez, si no se encuentra evidencia de alguna desviación se deberá repetir el análisis para corroborar el

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN DESARROLLO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD INVESTIGACION Y DESARROLLO	Código: PEO-AC-129-11 Versión: 11 Vigencia: 31/10/2022 Vencimiento: 31/10/2024 Página 10 de 14
---	---	--

resultado y se deberá informar del no cumplimiento al Jefe de Investigación y Desarrollo.

6.13.3 No se rechazará ningún dato salvo que:

6.13.3.1 Se pueda demostrar invalidez del dato (mal funcionamiento del equipo, patrón incorrecto, cambios en el método).

6.13.3.2 Haya evidencia de una prueba estadística.

6.13.4 Tomar en cuenta que en los estudios de estabilidad no deben existir cambios significativos, los cuales se producen cuando:

6.13.4.1 El porcentaje de pérdida de potencia inicial está por debajo del límite inferior especificado en las especificaciones técnicas del producto.

6.13.4.2 Los productos de degradación o sustancias relacionadas exceden el criterio oficial de aceptación u otro establecido internamente.

6.13.4.3 El pH del producto excede las especificaciones aceptadas

6.13.4.4 La disolución excede el criterio de aceptación oficial hasta un máximo de 24 unidades ensayadas, en los casos en que sea aplicable.

6.13.4.5 El producto no reúne los criterios de aceptación para características físicas, de apariencia o ambas de acuerdo con las especificaciones del fabricante y según la forma farmacéutica. (p. Ej: color, olor, sabor, homogeneidad, dureza, friabilidad, viscosidad, facilidad de re suspensión, etc.)

6.13.4.6 Se excede el límite microbiano o no es estéril según el caso.

6.13.4.7 Si existe un cambio significativo se notificará a Aseguramiento de Calidad vía memorando.

6.13.5 Si un lote no cumple con especificaciones antes de la fecha de caducidad, se investigará exhaustivamente las causas incluyendo en un informe escrito las siguientes partes:

6.13.6 Resultados de re análisis de los parámetros que no cumplan especificaciones.

6.13.7 Revisión de los registros de análisis y fabricación.

6.13.8 Revisión histórica de la documentación de fabricación y los análisis de dicho producto.


6.13.9 Se dará aviso a Aseguramiento de Calidad.

6.13.10 En el caso en el que un producto no se analice en los tiempos de muestreo definidos en este procedimiento, el estudio quedaría invalidado.

6.13.11 La ventana o período válido para el análisis de muestras será de 30 días a partir de su salida de la cámara de estabilidad; así mismo las muestras pueden analizarse \pm 15 días a partir de su fecha programada de análisis.

6.14 Resultados y conclusiones

6.14.1 Los resultados de los estudios de estabilidad serán resumidos en el **FO-AC-158 Protocolo de Estudio de Estabilidad a Largo Plazo** ó **FO-AC-159 Protocolo de Estudio de Estabilidad a Largo Plazo**, según aplique y en el **FO-AC-172 Anexo de estudio de estabilidad acelerada** o en el **FO-AC-173 Anexo de estudio de estabilidad a largo plazo**. Las conclusiones serán basadas de acuerdo a los

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN DESARROLLO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD INVESTIGACION Y DESARROLLO	Código: PEO-AC-129-11
		Versión: 11
		Vigencia: 31/10/2022 Vencimiento: 31/10/2024
		Página 11 de 14

resultados obtenidos. Todos los registros generados serán archivados en la carpeta de producto y permanecerán en el archivo de estabilidades para cualquier consulta.

6.15 Asignación de la fecha de expiración

6.15.1 Se notificará la aprobación o rechazo del producto a Aseguramiento de Calidad indicando el período asignado de acuerdo a los resultados del estudio de estabilidad y se documentará en el reporte **FO-AC-158 Protocolo de Estabilidad Acelerada o FO-AC-159 Protocolo de Estabilidad a Largo Plazo.**

6.15.2 La fecha de expiración será asignada de la siguiente manera:

6.15.3 Por estabilidad acelerada: Para productos que han terminado satisfactoriamente el estudio de estabilidad acelerada se asignan como máximo 24 meses (2 años) de fecha de expiración. Por estabilidad a largo plazo: De acuerdo a los resultados del estudio empleándose la fecha máxima del estudio en el cual el producto cumple con todas las especificaciones, siendo el periodo máximo posible de asignar a un producto el de 60 meses.

6.16 Ampliación de la fecha de expiración


6.16.1 Los productos sometidos a estudio de estabilidad a largo plazo que cumplan con especificaciones y no hayan tenido cambios significativos en un período mayor a 24 meses y como máximo 60 meses, podrá solicitarse al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, la ampliación de la fecha de expiración presentando los resultados de 3 lotes piloto o industrial.

6.16.2 El procedimiento se realiza de la siguiente manera:

6.16.2.1 Investigación y Desarrollo elabora el protocolo de estabilidad a largo plazo **FO-AC-159 Protocolo de Estudio de Estabilidad a Largo Plazo y el FO-AC-173 Anexo de Estudio de Estabilidad a Largo Plazo**, por lo menos 3 lotes piloto o industrial, notificando por medio de un correo electrónico, que es posible ampliar la fecha de expiración de determinado producto e imprimirá una copia para archivo y una copia para Documentación de Aseguramiento de Calidad y otra para Documentación de Registros Sanitarios.

6.16.2.2 **Documentación de Aseguramiento de Calidad** elabora una carta de solicitud de ampliación de fecha de expiración y la envía a través de la **Documentación de Registros Sanitarios al Departamento de Regulación y Control de productos Farmacéuticos y Afines.**

6.16.2.3 Al recibir la notificación de la aprobación de la ampliación de la fecha de expiración por parte del Departamento de Regulación y Control de productos Farmacéuticos y Afines, se actualizan los **registros de listados de fecha de expiración productos Bonin FO-AC-111.**

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN DESARROLLO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD INVESTIGACION Y DESARROLLO	Código: PEO-AC-129-11
		Versión: 11
		Vigencia: 31/10/2022 Vencimiento: 31/10/2024
		Página 12 de 14

7. REVISIÓN DEL DOCUMENTO

El presente documento deberá revisarse el 31/10/2024 o antes de su vencimiento si fuere necesario.

8. BIBLIOGRAFÍA

No aplica.

9. ARCHIVO


El presente documento será archivado en Gestión de Calidad bajo condiciones de seguridad adecuadas, además se emiten 2 copias controladas para el área de Aseguramiento siendo los responsables Asistente de Documentación y Jefe de Investigación & Desarrollo.

10. ANEXOS

CODIGO	NOMBRE
No aplica.	

11. CONTROL DE REGISTROS


CODIGO Y NOMBRE DEL REGISTRO	RESPONSABLE DE SU ARCHIVO	MODO DE INDIZACION Y ARCHIVO	ACCESO AUTORIZADO	TIEMPO DE CONSERVACION
FO-AC-157 Programa de Análisis de muestras de Estabilidad a acelerada	Asistente de Investigación y Desarrollo	Por producto	Gerencia de Aseguramiento de Calidad/ Gerencia de Producción / Investigación y desarrollo	N/A
FO-AC-156 Programa de Análisis de muestra de Estabilidad a Largo Plazo	Asistente de Investigación y Desarrollo	Por producto	Gerencia de Aseguramiento de Calidad/ Gerencia de Producción / Investigación y desarrollo	N/A

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN DESARROLLO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD INVESTIGACION Y DESARROLLO	Código: PEO-AC-129-11
		Versión: 11
		Vigencia: 31/10/2022 Vencimiento: 31/10/2024
		Página 13 de 14

FO-AC-111 Listado de vencimientos	Secretaria de Aseguramiento de Calidad	Por actualizaciones	Gerencia de Aseguramiento de Calidad/ Gerencia de Producción / Investigación y desarrollo	N/A
FO-AC-158 Protocolo de Estudio de Estabilidad acelerada	Asistente de Investigación y Desarrollo	Por producto	Gerencia de Aseguramiento de Calidad/ Gerencia de Producción / Investigación y desarrollo	N/A
FO-AC-159 Protocolo de Estudio de Estabilidad a Largo Plazo	Asistente de Investigación y Desarrollo	Por producto	Gerencia de Aseguramiento de Calidad/ Gerencia de Producción / Investigación y desarrollo	N/A
FO-AC-172 Anexo de estudio de estabilidad acelerada	Asistente de Investigación y Desarrollo	Por producto	Gerencia de Aseguramiento de Calidad/ Gerencia de Producción / Investigación y desarrollo	N/A
FO-AC-173 Anexo de Estudio de Estabilidad a Largo Plazo	Asistente de Investigación y Desarrollo	Por producto	Gerencia de Aseguramiento de Calidad/ Gerencia de Producción / Investigación y desarrollo	N/A

12. CAMBIOS EN EL DOCUMENTO

Versión	DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO
1	De la tabla del inciso 6.1.2 40°C +/- 2°C – 75% +/-5%. Inciso 6.10 Al recibir la notificación de la aprobación de la ampliación de la fecha de expiración por parte del departamento, se actualizan los registros de listados de fecha de expiración productos Bonin R01.I01.PO.08, listado de fecha de expiración Maquila R02.I01.PO.08, listado de fecha de expiración GB Pharma R03.I01.PO.08, listado de fecha de expiración Oligoelementos (Homeopáticos) R04.I01.PO.08, listado de fecha de expiración Pharmavet, S. A. R05.I01.PO.08, según aplique.
2	El inciso 6.1.4 frecuencia de análisis se modifica para que se haga un análisis al tiempo inicial, 1, 2, 3 y 6 meses y ya no se hará mensualmente durante 3 meses.
3	Aplicación de las fechas de Expiración. El Asistente de investigación y desarrollo elabora el reporte de estabilidad natural FO-ID-006 de por lo menos 3 lotes, imprimirá una copia para archivo y una copia para la sección de Registro del departamento de Regulación y Control de productos farmacéuticos y afines. El asistente de investigación y desarrollo envía la copia del reporte de estabilidad natural FO-ID-006 a la gerencia de control de calidad notificando por medio de un memorando que es posible ampliar la fecha de expiración de determinado producto. El Gerente de control de calidad elabora una carta de solicitud de ampliación de fecha de expiración y la envía al departamento. Al recibir la notificación de la aprobación de la ampliación de la fecha de expiración por parte del departamento, se actualizan los registros de listados de fecha de expiración productos Bonin FO-ID-011, listados de fecha de expiración de productos.
4	Modificación del inciso 6.1 por variación en cuanto a cantidades de muestras a tomar de producto para la realización de estabilidad acelerada. Para la estabilidad acelerada se colocarán muestras mayores a 2 lotes

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN DESARROLLO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD INVESTIGACION Y DESARROLLO	Código: PEO-AC-129-11
		Versión: 11
		Vigencia: 31/10/2022 Vencimiento: 31/10/2024
		Página 14 de 14

Versión	DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO
	<p>actual 3 lotes. En el inciso 6.4 el termino estabilidad Natural cambio a Largo Plazo, adicional ya no se toman muestras de los primeros 2 lotes, la frecuencia de análisis ya no serán de 3, 6, 9, meses, 1 año, 1 año 6 meses, 2 años, 3 años será de 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses según hoja técnica de análisis. Inciso 6.3.1 productos nuevos, 2 lotes Inciso 6.3.2 productos ya comercializados: 1 lote de cada 50 Inciso 6.3.3 Cambios no significativos. 2 lotes En el numeral 6.4 Ensayos a realizar a los productos que se encuentran en estabilidad, se incluyó para el caso de comprimidos la disolución pasa a ser un parámetro químico a evaluar. Adicional dentro de las pruebas se incluyó el sello de blíster. Para inyectables caso de ampollas se incluyó evaluar el sellado. Y para el caso de supositorios y óvulos realizar prueba de punto de fusión. Actualización de nombre de FO-ID-06 Estabilidad acelerada. Actualización de nombre de FO-ID-07 Estabilidad a largo plazo. Las condiciones de Temperatura para Estabilidad acelerada.</p>
5	Se modifica el numeral 6.1 Tamaño de la muestra: No. Muestras Temperatura y No. Total de muestras.
6	Se modifica el numerales: 6.4.1 Muestras de estabilidad natural cambia a Muestras en estabilidad a largo plazo, inciso 6.1.2 ya no aparece y corresponde al 6.3.1 Condiciones de almacenamiento. Se cambian Incisos 6.1.4 incisos 6.3.1, incisos 6.3.2, 6.3.3 6.4
7	Se modifican los conceptos: Fecha de expiración, Estudio de Estabilidad a largo plazo, Estudios de estantería, Período de validez, período de validez comprobado, período de validez tentativo, Especificaciones y material de empaque o acondicionamiento. De acuerdo al Reglamento técnico Centroamericano RTCA 11.01.04.10 inciso 6
8	Se corrigen algunas definiciones, se hicieron cambios en la tabla NO. 1 en los ensayos a productos sólidos en la sección de comprimidos donde se corrija las palabras apariencia por descripción, ensayo por valoración y se adicionaron los ensayos: peso promedio, friabilidad, uniformidad de contenido. Por actualización de codificación de formularios FO-ID-004 /FO-ID-005 Y FO-AC-111.
9	Se modificó tiempos de muestreo, tamaño de la muestra comprimidos y cápsulas, condiciones para el estudio de estabilidad a largo plazo. Se actualizó el código ID por AC en los formatos.
10	Se modificó la redacción de la tabla de tiempos de muestreo y las tablas de los ensayos a realizar en las muestras sometidas a estudios de estabilidad.