

00524  
111



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



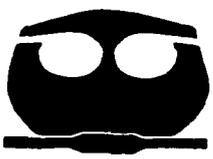
FACULTAD DE QUIMICA



"EVALUACION DE LA REGLAMENTACION NACIONAL E INTERNACIONAL ORIENTADA AL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS"

**TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

PRESENTA:  
**TERESA MIRANDA MIRANDA**



MEXICO, D. F.

2003

EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

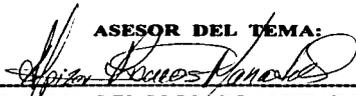
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO**

**PRESIDENTE:** PROF. ERNESTO PERÉZ SANTANA  
**VOCAL:** PROFRA. MA. DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS  
**SECRETARIO:** PROF. JOSÉ JESÚS ALVARADO PEREZ  
**1er. SUPLENTE:** PROFRA MA. DOLORES CAMPOS ECHEVERRIA  
**2º. SUPLENTE:** PROF. RAÚL LUGO VILLEGAS

**SITIO DONDE SE DESARROLLA EL TEMA :**  
**LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

**ASESOR DEL TEMA:**

  
\_\_\_\_\_  
**M. C. MA. DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS**

**SUSTENTANTE:**

  
\_\_\_\_\_  
**TERESA MIRANDA MIRANDA**

# DEDICATORIA

## ***A DIOS***

Allí donde están mis aspiraciones, mi trabajo, mis triunfos, todo lo que soy,  
Allí es donde siempre estas conmigo Señor.

"Bendito seas tú, Dios de nuestros Padres, y  
bendito sea tú nombre por todos los siglos de los siglos".

## ***A MIS PADRES***

***TOÑO Y MARI.*** Por ser un ejemplo de fortaleza, lucha y tenacidad. Por todo el amor,  
la confianza y el apoyo incondicional que me han brindado en cada momento de mi vida.

## ***A MIS HERMANOS***

***MELA, MIN, LALO, BETO, GABI.*** Por el invaluable amor que me han dado, a quienes  
les deseo lo mejor en la vida. Porque ustedes representan el tesoro más preciado que puedo  
tener, los AMO.

## ***A GABI***

Mi hermosa princesa, inteligente, inquieta, risueña; en esta vida encontraras algunas  
dificultades que sortear pero con esfuerzo y dedicación lograrás lo que te propongas.

## ***AL DR. JORGE FUENTES GONZÁLEZ***

Con cariño y respeto, por sus consejos, sus enseñanzas, por brindarme su amistad, y  
por enseñarme que no hay imposibles en la vida.

## ***A NACHO***

Por tu amistad leal, sincera, desinteresada, porque cuando es necesario siempre tienes  
una palabra de aliento, de comprensión.

## AGRADECIMIENTO

*A los distinguidos Profesores:*

**AL I. Q. ERNESTO PÉREZ SANTANA**

**AL Q. F. B. JOSÉ JESÚS ALVARADO PÉREZ**

Por su valiosa colaboración y apoyo en la revisión del presente *Trabajo Monográfico de Actualización*, así como por las aportaciones realizadas.

**A la M. en C. SOCORRO ALPIZAR RAMOS**

Mi reconocimiento y gratitud por su apoyo incondicional, su profesionalismo y dedicación en la realización de este *Trabajo Monográfico de Actualización*.

**A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Con el presente trabajo se cierra un ciclo de una etapa profesional, una carrera en la cual muchas personas participaron de una u otra forma con su apoyo. A todas ellas mis más sinceras *gracias*, especialmente a los *académicos* de la *Facultad de Química*.



TERESA MIRANDA-MIRANDA

# INDICE

<b>Prólogo</b>	.....	<b>6</b>
<b>Capítulo</b>		
<b>I</b>	<b>Objetivos</b> .....	<b>7</b>
<b>II</b>	<b>Introducción</b> .....	<b>10</b>
<b>III</b>	<b>Estabilidad de Medicamentos</b> .....	<b>15</b>
<b>IV</b>	<b>Análisis Comparativo NOM vs ICH</b> .....	<b>29</b>
<b>V</b>	<b>Conclusión</b> .....	<b>62</b>
<b>VI</b>	<b>Bibliografía</b> .....	<b>65</b>

# PRÓLOGO

Este trabajo monográfico de actualización esta encaminado a realizar un análisis comparativo entre la Norma Oficial Mexicana (NOM-073-SSAI-1993, Estabilidad de Medicamentos) con la Norma Internacional (ICH-Q1A Guideline for Industry, Stability Testing of New Drug Substances and Products, ICH-Q1A).

El interés de esta comparación es determinar las convergencias y divergencias que existen entre ambas normas con el objeto de establecer los requisitos de los *estudios de estabilidad* que deben de efectuarse a los medicamentos nacionales o importados que se comercialicen en México de tal forma que se garantice la conservación de sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biológicas por un tiempo determinado y que tenían al momento de ser fabricados, además de asegurar la calidad de los medicamentos desde que transcurre el tiempo de fabricación y envasado de la formulación así, como el tiempo que permanece en el mercado, asegurando que su actividad química o biológica no descienda por debajo de un nivel de potencia determinado con anterioridad y sus características físicas, químicas o fisicoquímicas no se han modificado de manera apreciable ni nociva.

# **CAPÍTULO I**

## **OBJETIVOS**

**EVALUACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN NACIONAL E  
INTERNACIONAL ORIENTADA AL ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE  
MEDICAMENTOS.**

**OBJETIVOS**

**OBJETIVO GENERAL:**

Determinar las convergencias y divergencias de la Norma Oficial Mexicana (NOM-073-SSA-I-1993) y la Norma Internacional (ICH-Q1A Guideline for Industry, Stability Testing of New Drug Substances and Products, ICH-Q1A).

**OBJETIVO PARTICULAR:**

Evaluar la pertinencia de la Norma Oficial Mexicana considerando los lineamientos de la normalización internacional.

## OBJETIVO

NOM	ICH
<p>El objeto de los <i>estudios de estabilidad</i> es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz; y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el período de caducidad. El titular del registro es el responsable de la <i>estabilidad</i> del medicamento en el mercado bajo las condiciones de almacenamiento establecidas por él.</p>	<p>El propósito de las pruebas de <i>estabilidad</i> es generar evidencia de cómo varía la calidad de un fármaco o producto farmacéutico con el tiempo bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como la temperatura, humedad y la luz y permite establecer condiciones recomendadas de almacenamiento, periodos de reanálisis y caducidad.</p>

El *objetivo* de ambas normas esta encausado a asegurar la calidad de los medicamentos desde que transcurre el tiempo de fabricación y envasado de la formulación así, como el tiempo que permanecen en el mercado, asegurando que su actividad química o biológica no descienda por debajo de su nivel de potencia determinado con anterioridad y sus características físicas, químicas o fisicoquímicas no se han modificado de manera apreciable ni nociva .

El *objetivo* de ambas norma es generar, en base a estudios, evidencia documentada de los cambios que pudiera tener el medicamento en el transcurso de su vida útil, bajo la influencia de factores ambientales como la temperatura, humedad y luz; con esta evidencia documentada se asegura la calidad, inocuidad clínica del medicamento en base a la *estabilidad* farmacéutica del medicamento, estableciendo así la fecha de caducidad y las condiciones de almacenamiento adecuadas.

## **CAPÍTULO II**

### **INTRODUCCIÓN**

### **CONTENIDO**

**Calidad en la Elaboración de Medicamentos**

**Norma Oficial Mexicana (NOM)**

**Conferencia Internacional de Armonización (ICH).**

## **INTRODUCCION**

Una gran cantidad de factores inciden sobre la *estabilidad* de un producto farmacéutico como la interacción potencial entre los componentes activos e inactivos, el proceso de elaboración, la forma posológica, el sistema de recipiente, revestimiento y cierre, las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulación y el tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto.

Cualquier principio activo que se pretende comercializar para su utilización clínica debe pasar una serie de etapas de preformulación, relacionadas entre sí y encaminadas a la transformación del fármaco en un medicamento *seguro, eficaz y estable*. En este objetivo juegan un papel importante la *estabilidad* tanto del principio activo como de los excipientes, que van apareciendo de modo continuo, estas sustancias permiten controlar la liberación del principio activo, modular su actividad terapéutica y preparar las distintas formas farmacéuticas

Dentro de la evaluación de la *estabilidad de un medicamento* se encuentran factores físicos como son calor, luz, humedad; además de los factores químicos, y las propiedades de las formas posológicas que se pueden medir y que son útiles para prever la vida de almacenamiento.

## INTRODUCCION

Desde cualquier punto de vista, ya sea ético, científico o regulatorio, un medicamento debe reunir las siguientes características de calidad en el momento de ser administrado a un paciente:

- Efectividad terapéutica
- Seguridad
- Aceptación (elegancia y conveniencia de administración)

La gran mayoría de las legislaciones internacionales exigen que los productos farmacéuticos cumplan normas estrictas de identidad, pureza y potencia; además algunos compendios oficiales incluyen pruebas como la *desintegración*, *esterilidad* o *variación de peso*.

Para poder apreciar la efectividad terapéutica y la seguridad de un medicamento, las autoridades internacionales exigen contar cuando menos con la siguiente información:

1. **POTENCIA:** contiene la cantidad de ingrediente activo expresada en el marbete dentro de los límites aplicables a sus especificaciones.
2. **UNIFORMIDAD DE CONTENIDO:** Contiene la cantidad mínima de fármaco especificada en cada unidad de dosificación.
3. **PUREZA:** Está libre de materia extraña incluyendo impurezas químicas, partículas, microorganismos y pirógenos (en productos parenterales).

## INTRODUCCIÓN

4. **SEGURIDAD:** Son atóxicos los excipientes empleados.
5. **BIODISPONIBILIDAD:** Cuando se administra el medicamento, la liberación del principio activo es suficiente para conseguir disponibilidad biológica completa y la velocidad requerida.
6. **ESTABILIDAD:** Mantiene la potencia del ingrediente activo (y de alguno de los excipientes), la pureza y la disponibilidad biológica hasta el momento de emplearse.

En la actualidad las normas establecen los estudios que se deben realizar y los parámetros con los cuales deben cumplir cada una de las formas farmacéuticas, para su aceptación y venta en el mercado, así como la duración de dichos estudios y las condiciones específicas de cada uno, a las cuales son sometidos los medicamentos.

Las normas actuales son un ejemplo de la evolución que ha demostrado la Industria Farmacéutica, ya que en ellas se muestra la importancia que se da a la obtención de los productos con calidad, para el beneficio de los consumidores y el de mantener un mismo perfil de investigación cumpliendo con lo establecido en la norma. Un ejemplo es la ICH (International Conference on Harmonization) que contribuye a la regulación de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos de Norte América

## INTRODUCCIÓN

En México la Norma Oficial Mexicana se emite con el objeto de establecer los requisitos de los estudios de *Estabilidad* que deben de efectuarse a los medicamentos nacionales o importados que se comercialicen en México de tal forma que se garantice la conservación de sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biológicas por un tiempo determinado y que tenían al momento de ser fabricados.

La Conferencia Internacional de Armonización reúne a un grupo de expertos en *Pruebas de Estabilidad* para obtener un Registro tanto en la Unión Europea como en Japón y Estados Unidos; no necesariamente pretende cubrir todas las pruebas necesarias para un registro con fines de exportación.

El modelo da indicaciones generales de la información que se debe generar en los *estudios de estabilidad* de nuevos principios activos y medicamentos, da la flexibilidad suficiente para abarcar las diferentes situaciones prácticas requeridas en situaciones científicas específicas y características de materiales evaluables. No obstante, no siempre es necesario seguirla al 100% cuando existen razones científicamente justificables para el uso de alternativas propuestas.

La información de *estabilidad* generada en cualquiera de las 3 localidades, ya sea la Unión Europea (EU), Japón, o Estados Unidos (USA), debe ser mutuamente aceptable por parte de las otras 2 localidades, la información generada concuerda con los requerimientos nacionales / regionales de que se trate.

# **CAPÍTULO III**

## **ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS**

### **C O N T E N I D O**

**Importancia de la Estabilidad de Medicamentos**

**Etapas del Desarrollo de un Medicamento**

**Etapas que involucran el desarrollo de una formulación**

**Revisión Bibliográfica  
Estudios de preformulación  
Desarrollo de la formulación  
Optimización  
Estabilidad  
Validación de Procesos**

**Evaluación de la estabilidad**

**Estabilidad física  
Estabilidad química**

**Naturaleza de la inestabilidad de los medicamentos**

**Métodos para la determinación de la estabilidad**

**Estabilidad a Largo Plazo  
Estabilidad Acelerada**

**Legislación Internacional**

15

## IMPORTANCIA DE LA ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

La *estabilidad de medicamentos* ha ido adquiriendo mayor importancia en los últimos años. Esto tiene su fundamento en la creciente incorporación de modernos principios activos de alta especificidad, pero frecuentemente inestables desafortunadamente, como antibióticos, hormonas, etc, así como en la producción industrial de nuevos medicamentos que deben presentar una conservación satisfactoria para garantizar su almacenamiento y acondicionamiento en las diversas fases de su comercialización. Los sensibles procedimientos de análisis de que se dispone en la actualidad han colaborado esencialmente en este punto haciendo más riguroso los criterios de *estabilidad* y estableciendo a mayor nivel los requisitos de conservación. Además la *estabilidad* no sólo tiene interés para la determinación y normalización de los plazos de conservación, sino que constituyen un requisito indispensable para la evaluación exacta de los resultados de la investigación biofarmacéutica.

Las investigaciones y ensayos de *estabilidad* son imprescindibles en el desarrollo de nuevos medicamentos. No sólo se trata de encontrar una nueva molécula o un nuevo producto: debe probarse su eficacia en diversas etapas, desde estudios en animales hasta estudios en pacientes ya sujetos a terapia. Antes de sacar un medicamento al mercado, se le determinan, mediante ensayos farmacodinámicos detallados, la acción principal, los efectos colaterales, la duración del efecto, etc., así como la toxicidad del compuesto y la *estabilidad* del principio activo, estas pruebas llegan a durar hasta diez años. Los ensayos que se llevan a cabo con los medicamentos, tienen el fin de aclarar si el producto estudiado es suficientemente *estable*, para que resulten justificables nuevos trabajos de desarrollo, y para que puedan excluirse falsas interpretaciones en los resultados de los ensayos farmacológicos y tecnológicos. El segundo paso está representado por un screening para la consecución, de la mejor formulación. En este punto, resulta importante estudiar la *estabilidad* del principio activo en presencia de excipientes y teniendo en cuenta las peculiaridades de la tecnología de fabricación y para adoptar las medidas adecuadas de *estabilización*.

## ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

### ETAPAS DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

Las etapas que involucran el desarrollo de un medicamento, parte de la síntesis y obtención del compuesto con actividad farmacológica hasta la comercialización del mismo.

<i>Etapas</i>	<i>Objetivo</i>
1. Concepto de investigación y Búsqueda de Principio Activos	Objetivo de Investigación, Síntesis de Principio Activo
2. Preclínica	Tamiz, Preclínica I, Preclínica II
3. Clínica	Clínica I, Clínica II, Clínica III
4. Registro, Introducción y Venta	Registro en los Organismos Oficiales, Introducción y Ventas.

### ETAPAS QUE INVOLUCRAN EL DESARROLLO DE UNA FORMULACION

El desarrollo de una formulación farmacéutica tiene como objetivos lograr la *estabilidad física y química* de la forma farmacéutica, su factibilidad tecnológica, asegurar su biodisponibilidad, la reproducibilidad de proceso y la consistencia del mismo.

Las etapas que involucra el desarrollo de una formulación son:

- Revisión Bibliográfica
- Estudio de preformulación
- Desarrollo de formulación
- Optimización
- *Estabilidad*
- Validación de Procesos.

## ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

**Revisión Bibliográfica:** Esta etapa consiste en la recopilación de información necesaria para el desarrollo de una formulación. Dentro de las fuentes de consulta se encuentran las referencias oficiales como el Code of Federal Regulations (CFR), Farmacopeas (FEUM, USP, Europea, Japonesa, Internacional), Ley General de Salud, Diario Oficial de la Federación (DOF); entre otros. Dentro de las referencias no oficiales se encuentran revistas, patentes, información técnica, conferencias, simposios y libros relacionados.

La información requerida durante esta búsqueda es por lo menos nombre y estructura química, descripción, peso molecular, punto de fusión, solubilidad, polimorfismo, incompatibilidades físicas y químicas, espectro de absorción ultravioleta o infrarrojo, condiciones de sistemas analíticos en Cromatografía (en Capa Fina, de Gases, Líquidos de Alta Eficiencia), información terapéutica, toxicológica, rutas de degradación (ver Naturaleza de la inestabilidad de los medicamentos), condiciones de manipulación y almacenamiento, entre otros datos.

**Estudios de preformulación:** Es una etapa que consiste en reunir y generar información, acerca del fármaco en estudios caracterizando las propiedades físicas y químicas. La realización de los experimentos representará las propiedades de la molécula facilitando la formulación efectiva, segura, rentable, de calidad deseada desde la fabricación hasta el momento de la administración.

Algunos de los parámetros a determinar dentro de esta etapa son:

- perfil organoléptico
- forma y distribución de tamaño de partícula, polimorfismo
- características reológicas
- pureza
- *estabilidad*
- selección de excipientes de compatibilidad fisicoquímica.

Dentro del plan de desarrollo de un nuevo medicamento, es importante estudiar la *estabilidad* del principio activo en presencia de excipientes, teniendo en cuenta la tecnología de fabricación para adoptar las medidas adecuadas de *estabilización*.

## ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

**Formulación:** aplicación de la información obtenida en las etapas anteriores para realizar el desarrollo de una fórmula segura, biodisponible, eficaz y de calidad.

El proceso de formulación cubre los siguientes puntos:

1. Selección de Excipientes
2. Formula Cuantitativa
3. Proceso de fabricación
4. Controles en Proceso
5. Especificaciones de Materia Prima y Producto Terminado

**Optimización:** esta etapa proporciona la información necesaria para obtener un producto ideal de acuerdo al tipo de componentes, proceso y rendimiento de manufactura. Las modificaciones que se pueden realizar a la formulación de un polvo para resuspender buscará mejorar las propiedades organolépticas mediante los excipientes, pH, densidad, viscosidad, aspecto, costos, tiempo de proceso y rendimiento, proporcionando un producto final de calidad.

**Estabilidad:** A la *estabilidad* de un producto farmacéutico se le puede definir como la capacidad de una fórmula en particular, en un sistema específico de envase y cierre, para mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. La seguridad de que el producto envasado conservará su *estabilidad* en el lapso de almacenamiento que se le anticipa debe provenir de una acumulación de datos valerosos del fármaco en su envase comercial.

Los *estudios de estabilidad* proveen evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad y luz; así mismo, con este estudio se establecen las mejores condiciones de almacenamiento y el periodo de caducidad.

Para realizar los *estudios de estabilidad* es necesario fabricar 3 lotes piloto o lotes a nivel producción con la formulación desarrollada y el material de envase primario seleccionado, sometiendo estos lotes a las condiciones de almacenamiento y tiempo de análisis específicos para cada prueba de *estabilidad (Estabilidad a largo plazo o Estabilidad acelerada)*.

Estos datos de *estabilidad* contienen determinados parámetros que, tomados en conjunto constituyen el perfil de *estabilidad*.

**Validación de Procesos:** provee evidencia documentada de que un proceso específico producirá un producto que cumpla las especificaciones y atributos predeterminados. Es la acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo, empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina.

La validación de un método analítico debe cumplir con las características de *linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y/o repetibilidad y especificidad*.

- *Linealidad.* La *linealidad* de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado.
- *Exactitud.* La *exactitud* de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje (%) de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les han adicionado cantidades conocidas de la sustancia.
- *Precisión.* La *precisión* de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de *Desviación Estándar (SD)* o del *coeficiente de Variación (CV)*.
- *Reproducibilidad.* Es la *precisión* de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo o diferentes laboratorios utilizando el mismo y/o diferente equipo).
- *Repetibilidad.* Es la *precisión* de un método analítico expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio).
- *Especificidad.* Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

La *validación* tiene como fin establecer evidencia documental, la cual provee con alto grado de garantía que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla las especificaciones y atributos predeterminados.

Al realizar la *validación* en la estabilidad del medicamento se debe evaluar los métodos analíticos para la cuantificación de las materias primas o principio activo (incluyendo conservadores) y según la naturaleza de la prueba específica también se *validarán* los métodos analíticos para la determinación de impurezas en las materias primas o productos de degradación en el medicamento.

## EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD

Es ya clásico que la evaluación de *estabilidad* de un producto farmacéutico se divida en estudios: *químicos* (incluyendo bioquímicos), *físicos*, *biofarmacéuticos* y *microbiológicos*. En forma realista, no existe una separación absoluta entre estas divisiones arbitrarias, pues factores físicos o microbiológicos pueden iniciar la aceleración de una reacción química, mientras que una modificación de cualquier naturaleza puede alterar las propiedades biofarmacéuticas del producto.

Los *estudios de estabilidad química* se enfocan a evaluar - ante diversos factores ambientales y de tiempo, normales y acelerados, y a través de métodos adecuados de cinética química y de técnicas analíticas confiables y específicas - la retención de la potencia, o por lo menos la presencia de un contenido mínimo declarado para el fármaco. Aunque existen excepciones, se considera que 90% de la potencia declarada en la etiqueta es el mínimo nivel aceptable y, por lo general, 110% el máximo.

Dentro de los *estudios de estabilidad química* se debe descartar la aparición de sustancias tóxicas, sensibles o irritantes, que se formen como producto de la degradación de la fórmula y/o del envase, al ser almacenados por un tiempo determinado. Si bien son muy contadas las ocasiones en que ello acontece, también es probable la ocurrencia de ambos fenómenos negativos simultáneamente. De esta forma, el empleo de los estudios de *estabilidad química* y la aplicación consecuente en la estimación en la vida de anaquel, son un intento por predecir el tiempo aproximado en que la probabilidad de un evento negativo alcance niveles intolerables.

Las reacciones químicas que perjudican la *estabilidad de medicamentos* son principalmente:

- Oxidación
- Reducción
- Hidrólisis
- Racemización

Pueden presentarse en sistemas homogéneos (p. ej. soluciones) o en sistemas heterogéneos (sistemas multifase como p. ej. emulsiones, suspensiones y pomadas).

No obstante, la degradación de medicamentos en los sistemas homogéneos constituye también con frecuencia un proceso complejo de diversos tipos de reacciones que cursan como etapas sucesivas o como reacciones simultáneas.

## ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

La **Oxidación** es una causa primordial de inestabilidad de los medicamentos, tiene importancia especial la oxidación que se produce cuando la solución se expone al oxígeno atmosférico, la reacción se conoce como autooxidación porque es espontánea y ocurre con lentitud a temperatura ambiente.

La oxidación muchas veces afecta a radicales libres y origina reacciones en cadena, basta una cantidad muy pequeña de oxígeno para iniciar una reacción en cadena.

Cantidades ínfimas o trazas de metales pesados como los iones cúprico, crómico, ferroso y férrico catalizan reacciones de oxidación. Bastan por ejemplo 0.2mg/L de ión cobre para que reduzca mucho la *estabilidad* de penicilina.

Como consecuencia de las reacciones oxidativas se forman productos de degradación (generalmente tóxicas). Las sustancias de degradación producidas dan lugar a alteraciones de las características organolépticas, como sabor, olor y aspecto.

En la práctica farmacéutica las reacciones de **reducción** son mucho menos comunes que los procesos oxidativos. Entre los ejemplos figuran la reducción de las sales de oro, plata y mercurio, por la luz para formar el respectivo metal libre.

**Hidrólisis:** Los fármacos que contienen un enlace éster o amida son propensos a la hidrólisis p. ej. cocaína, fisostigmina, procaina, tiamina, bencilpenicilina, etc.

La hidrólisis depende de la temperatura y pH de la solución. Cuando ocurre hidrólisis la concentración del principio activo disminuye y la concentración de los productos de la descomposición aumentan.

**Racemización:** La racemización es la acción o proceso de pasar de un compuesto ópticamente activo a un compuesto racémico o mezcla ópticamente inactiva de las respectivas formas dextrógira y levógira, es un factor primordial en *estabilidad* farmacéutica.

La racemización depende de la temperatura, del disolvente, del catalizador y de la presencia o no de luz.

Los mecanismos de las reacciones de degradación son importantes para la predicción de la *estabilidad* del fármaco en presencia de sistemas reguladores de pH, excipientes y vehículos, que en conjunto constituyen al medicamento.

## ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

En lo que se refiere a la *estabilidad física*, es necesario calificar y cuantificar una serie de propiedades de la forma farmacéutica, que pudiera llegar a afectar las características de eficacia, seguridad, elegancia o conveniencia de administración del producto. Un medicamento debe aparecer ante el consumidor fresco, elegante y profesional, sin importar el tiempo que hubiese permanecido en el anaquel.

Los cambios físicos del fármaco van a incidir en:

1. la apariencia del producto (color, textura),
2. la uniformidad de la dosis y
3. en la disponibilidad del fármaco.

Cualquier modificación de las *propiedades físicas*, tales como el color o la turbidez, puede ocasionar que el paciente pierda confianza en el producto. Además, debido a que algunos productos son presentados en envases de usos múltiples, es necesario asegurar que la uniformidad de contenido de cada dosis se conserve a largo plazo. Una solución turbia, o una emulsión "rota", puede ocasionar una falta de homogeneidad en el patrón de dosificación. El paciente debe recibir el componente activo durante toda la vida de almacenamiento prevista para el medicamento. Toda alteración del sistema físico puede hacer que el medicamento pierda su disponibilidad para el paciente

Un aspecto de la *estabilidad* tan importante como los anteriores consiste en que el principio activo debe permanecer disponible hasta su utilización. Un cambio en sus propiedades físicas (por ejemplo, la dureza de una tableta) puede tener como consecuencia la no disponibilidad del fármaco.

Para evaluar la *estabilidad biofarmacéutica* del producto, ante la complejidad que representaría realizar pruebas en animales o humanos para un estudio completo de *estabilidad*, se han ideado algunas pruebas *in vitro*, tales como la *desintegración*, la *disolución* o la *liberación del fármaco* a partir de diversas formas farmacéuticas.

## NATURALEZA DE LA INESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Las causas que condicionan la inestabilidad de los medicamentos son de dos tipos. Por una parte, está la labilidad propia del principio activo y de los excipientes, que viene condicionada por su estructura y sus propiedades químicas y físico-químicas, por otra parte están los factores externos como la temperatura, humedad y luz, que inducen o aceleran reacciones que devalúan la calidad o actividad del medicamento.

La cuantía en que actúan los factores citados depende en gran medida de la forma farmacéutica de que se trate.

Todo lo que rodea al hombre contiene gérmenes y él mismo es portador, emite y recibe microorganismos; la piel y las mucosas hospedan siempre a una gran variedad de microorganismos.

Los microorganismos objetables en productos farmacéuticos no estériles son:

- *Escherichia coli*
- *Salmonella sp.*
- *Pseudomona aeruginosa*
- *Staphylococcus aureus*
- *Candida albicans*

Algunas especies señaladas son integrantes regulares de la flora intestinal, de la piel y/o mucosas, lo cual establece su notable distribución en el aire, suelo y agua; principalmente en las zonas geográficas en donde se practica el fecalismo al aire libre y/o aún se emplean las fosas sépticas.

Los medicamentos se contaminan y se vuelven inestables por la presencia constante de microorganismos (bacterias, hongos, virus) en el medio ambiente, en la propia forma farmacéutica, en el principio activo y en los excipientes, o en los equipos de fabricación utilizados. En el caso de medicamentos esterilizados multidosis (gotas de uso ótico u oftálmico) también hay que contar con una recontaminación durante el período de empleo de los medicamentos por el paciente.

Según sea la forma farmacéutica los medicamentos están distintamente predestinados a sufrir contaminación microbiana. Así las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, sobre todo los sistemas que contienen agua, son especialmente propicias a una contaminación microbiana, favorecida por la inevitable presencia de excipientes necesarios para la formulación y que, frecuentemente, constituyen un buen medio de cultivo; p. Ej. jarabes, polvos para reconstituir, pomadas que contienen agua en base grasa; base gel, medicamentos de uso parenteral.

## ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Los microorganismos dan lugar a diversas alteraciones indeseables en las formas farmacéuticas. Junto con la aparición de turbidez, mal olor, fermentación moho; se presenta el peligro de una infección directa por microorganismos patógenos y la producción de sustancias metabólicas tóxicas (pirógenos).

Además, las bacterias y hongos son capaces de producir alteraciones químicas en el principio activo y en los excipientes o en la forma farmacéutica como tal, (p. Ej. enranciamiento), lo cual puede conducir a una disminución o pérdida de la *estabilidad*.

**MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD.**

Independientemente del carácter del proceso de descomposición o de degradación en curso (alteraciones físicas, químicas o microbiológicas) es importante averiguar durante cuánto tiempo cumple el medicamento con los requisitos prescritos, bajo determinadas condiciones ambientales. Para investigar las circunstancias de *estabilidad* se utilizan dos métodos:

***Estabilidad a Largo Plazo***

Estudio de *estabilidad* que evalúa las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.

***Estabilidad Acelerada***

Estudio diseñado para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio químico de un medicamento por medio del empleo de condiciones drásticas de almacenamiento.

Utilidad:

- para registro de un medicamento o
- modificaciones a las condiciones de registro.

**LEGISLACIÓN INTERNACIONAL**

Las características de un medicamento están representadas por el contenido de principio activo, la forma farmacéutica, las características organolépticas, el estado microbiológico y toxicológico, la actividad terapéutica, etc.

Un medicamento puede sufrir modificaciones o descomposición con el tiempo, dando como resultado una pérdida en la actividad biológica o terapéutica, en su aceptación, o un aumento de las posibilidades de ocasionar efectos adversos, aun cuando el producto cumpla inicialmente con los "estándares" de potencia, uniformidad de contenido o pureza establecidos.

La *legislación sanitaria internacional* establece para estas características los siguientes requisitos.

- Deben existir programas diseñados para determinar las características de *estabilidad de los medicamentos*.
- Como resultado de *estudios de estabilidad* bien planeados, ejecutados en un número suficiente de lotes y perfectamente documentados se debe establecer *fecha de caducidad y condiciones de almacenamiento* que aseguren que el medicamento conservará sus características físicas, químicas, microbiológicas y terapéuticas; así como *potencia, calidad y pureza* del producto.
- Con algunas excepciones, todos los productos farmacéuticos deberán indicar una *fecha de caducidad* en las etiquetas del contenedor primario y del secundario, en el caso de envases para dosis única, que sean empacados en cajas individuales, la *fecha de caducidad* puede aparecer en la caja individual en lugar de en el envase primario.

Si el producto debe ser reconstituido antes de emplearse, su etiqueta debe indicar información sobre la expiración, tanto del producto reconstituido como sin reconstituir.

- Internacionalmente, es usual tolerar, en cuanto al contenido de principio activo, un descenso del 10%, es decir, un contenido del 90% del declarado, siempre que la toxicidad total no quede aumentada a causa de los productos de descomposición producidos.

## ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

- Son contados los principios activos de *estabilidad* prolongada. Aun cuando esto sucediera, el producto ya acondicionado puede llegar a descomponerse después de un período prolongado. Por esta razón se ha determinado que **ningún medicamento debe permanecer a disposición de los usuarios por un período mayor de 60 meses.**
- El grado admisible de alteración para medicamentos oficiales, estará fijado por la farmacopea de cada país.

En la actualidad existe un acuerdo total entre compañías farmacéuticas y agencias gubernamentales, en el sentido de que la evaluación de la *estabilidad de un medicamento* es un medio necesario válido para asegurar que mantendrá su integridad durante la vida de anaquel asignada. El establecimiento de la vida de anaquel, con la seguridad de que el producto va a permanecer estable durante ese tiempo, parte de la acumulación de resultados experimentales y análisis adecuados del producto en su material de envase primario, bajo diversas condiciones preestablecidas, tanto normales como extremas de temperatura, luz y humedad ambiental.

Otras características importantes son el precio del medicamento, el cual puede restringir su adquisición para ciertos niveles de la sociedad, así como la comodidad y sencillez para su administración. Un producto farmacéutico conveniente debe ser razonablemente simple de emplearse y no debe causar molestias de ninguna naturaleza, no sólo para conseguir su aceptación y tener así un objetivo de venta y un herramienta de competitividad ante el médico, sino también para darle al paciente los medios que aseguren que cumplirá con la prescripción en su totalidad.

## **CAPITULO IV**

### **ANÁLISIS COMPARATIVO NOM SSAI-073 vs ICH**

#### **C O N T E N I D O**

**Fecha de Caducidad**

**Período de Caducidad**

**Período de Caducidad Tentativo**

**Estabilidad Acelerada**

**Estabilidad a Largo Plazo (Tiempo Real)**

**Prueba de "Stress"**

**Material de Empaque**

**Selección de Lote**

**Condiciones de Almacenamiento**

**Estudios de Anaquel**

**Requisitos que deben contener los estudios de estabilidad de medicamentos**

**Reporte de los Estudios de Estabilidad**

**Especificaciones de liberación del medicamento**

## FECHA DE CADUCIDAD

NOM	ICH
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el período de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación y se toma en cuenta el período de caducidad.</li> <li>➤ Todos los medicamentos que se encuentren en el mercado deben de tener la fecha de caducidad y ésta no debe exceder a los 5 años de la fecha de fabricación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ La fecha establecida en los contenedores / etiquetas de un producto farmacéutico designando el tiempo durante el cual se espera que el producto permanezca con las especificaciones seguras aprobadas si se almacena bajo las condiciones definidas, y después de la cual no se debe usar.</li> </ul>

La *fecha de caducidad* se indica en el material de empaque primario y / o secundario, se expresa en mes y año.

Esta *fecha* indica que el medicamento contenido en un sistema específico de envase y cierre, permanecerá estable dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas; durante el tiempo transcurrido de su elaboración hasta la fecha de caducidad marcada en el marbete, siempre y cuando se almacene y conserve bajo las condiciones recomendadas.

## PERIODO DE CADUCIDAD

NOM	ICH
<p>Es el tiempo estimado durante el cual el <i>lote</i> de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares este período no debe exceder de 5 años.</p>	<p>Es el tiempo en que se espera que un medicamento permanezca con la especificación de la <i>fecha de caducidad</i>.</p>

El *Período de Caducidad* es el tiempo en que el medicamento habrá de mantenerse estable si se le almacena en las condiciones recomendadas (descritas en el marbete).

El establecimiento del *Período de Caducidad*, con la seguridad de que el producto va a permanecer estable durante ese tiempo, parte de la acumulación de resultados experimentales y análisis adecuados del medicamento en su material de envase primario, bajo diversas condiciones preestablecidas, tanto normales como extremas de temperatura, luz y humedad.

**PERIODO DE CADUCIDAD TENTATIVO**

**NOM**

Es el período de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza en base a los resultados de los estudios de *estabilidad acelerada* presentados en el paquete de registro del producto.

**Requisitos para obtener un periodo de caducidad tentativo de 24 meses:**

Se requiere de los datos analíticos de los estudios de *estabilidad acelerada*, que demuestre que no hay cambios en los límites de especificaciones, como los siguientes:

- Por ciento de pérdida de la potencia inicial, por abajo del límite inferior especificado en la monografía del producto.
- Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación.
- Cuando se excedan límites de pH.
- Cuando se excedan límites de especificaciones de disolución.
- Cuando no cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas.
- Cuando se excedan los límites microbiológicos y biológicos. Estos datos deben ser confirmados con los estudios de *estabilidad a largo plazo*.

**Requisitos para medicamentos a los cuales se desee ampliar el periodo de caducidad a 36 meses o que se encuentren en el mercado sin indicar fecha de caducidad.**

- Se realizará en 3 lotes bajo cualquiera de las siguientes condiciones:

## ANÁLISIS COMPARATIVO NOM VS ICH

FORMA FARMACEUTICA	TIEMPO	CONDICIONES
Sólida	1 año	Temperatura de anaquel, más 3 meses a 40° C con HR de 75%
Líquida y Semisólida.	1 año	Temperatura de anaquel, más 3 meses a 40° C ± 2° C.
<p><b>HR.- Humedad Relativa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 2 años a temperatura de anaquel más 1 año a 30° C ± 2° C.</li> <li>➤ 48 meses a las condiciones de anaquel.</li> <li>➤ En cualquiera de los casos de debe confirmar el plazo de <i>caducidad tentativo</i> con <i>estudios de estabilidad a largo plazo</i>.</li> <li>➤ Los datos de <i>estabilidad a largo plazo</i> para confirmar el <i>periodo de caducidad tentativo</i>, deben ser enviados a la Secretaria de Salud por el titular de registro en un plazo no mayor a 6 meses, después de que los lotes utilizados para el registro, cumplan con ese término.</li> <li>➤ La <i>fecha de caducidad tentativo</i> otorgada por la Secretaria de Salud puede ser ampliada por el tiempo solicitado por el fabricante cuando se justifique con la presentación de los datos de <i>estabilidad</i> de tres lotes de producción estudiados a <i>largo plazo</i>.</li> <li>➤ Para medicamentos de importación el <i>periodo de caducidad tentativo</i> debe ser confirmado con estudios de <i>estabilidad a largo plazo</i>, de muestras conservadas y analizadas en México, las excepciones deben ser concertadas y evaluadas con la Secretaria de Salud.</li> </ul>		

El *Periodo de Caducidad Tentativo* que tiene un medicamento abarca desde el primer día de su fabricación, el tiempo que dura su almacenaje, acondicionamiento, además de su transportación, distribución, venta y consumo, incluyendo también la demanda en el mercado; por estas razones el período de caducidad se reduce considerablemente, representando una gran pérdida económica para la Industria Farmacéutica.

De aquí la importancia de ampliar el *periodo de caducidad* para los medicamentos que se encuentran en el mercado sin fecha de caducidad, o a 36 meses.

La ampliación del *periodo de caducidad* se logra demostrando, que el medicamento conserva sus características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas iniciales, por un tiempo mayor al ya establecido en *su fecha de caducidad* inicial, por medio de *estudios de estabilidad acelerada* y en el caso de medicamentos de importación se confirma con estudios de *estabilidad a largo plazo*.

## ESTABILIDAD ACELERADA

NOM			ICH		
<p>Estudio diseñado para incrementar la velocidad de degradación química y / o biológica o el cambio químico de un medicamento por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.</p> <p><b>Utilidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Para registro de un medicamento o</li> <li>➤ Modificaciones a las condiciones de registro.</li> </ul> <p><b>Condiciones específicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Se debe llevar a cabo en 3 lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometido a registro, de acuerdo al siguiente cuadro:</li> </ul> <p><b>Medicamentos con Fármacos Nuevos.</b> (tiempo 180 días).</p>			<p>Estos datos en conjunto con los estudios de <i>estabilidad a largo plazo</i>, también se deben realizar para evaluar los efectos químicos a largo plazo en condiciones <i>no aceleradas</i> para analizar el impacto en su uso externo a corto plazo, diferente del marcado en el marbete tales como las que pueden ocurrir durante el embarque.</p> <p>Los resultados de las pruebas aceleradas no siempre son predecibles para los cambios físicos.</p>		
			<b>PRUEBA</b>	<b>CONDICION</b>	<b>ANALIZAR</b>
			<b>ACELERADA</b>	40° C ± 2 °C / HR 75% ±5%	12 Meses
			<b>CONDICION INTERMEDIA</b>	30 °C ± 2 °C HR 80% ±5%	6 Meses
			<p>Cuando ocurre un "cambio significativo" debido a la prueba acelerada se deben seleccionar <i>condiciones intermedias</i>, (p.ej. 30° C ± 2° C, HR 60% ±5%</p> <p>Un "cambio significativo" en <i>condiciones aceleradas</i>, se define como:</p>		
<b>FORMA FARMACEUTICA</b>	<b>CONDICION DE ALMACENAMIENTO</b>	<b>ANÁLISIS (DIAS)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Una pérdida de un 5% del valor inicial en la potencia en un mismo lote.</li> <li>2. El excedente de algún producto de degradación de acuerdo al límite de especificación,</li> <li>3. Que el producto exceda sus límites de pH.</li> <li>4. Que la disolución exceda los límites de especificación para 12 cápsulas o tabletas.</li> </ol>		
SÓLIDA	40° C ± 2° C HR 75% ±5%	30,60,90,180			
LÍQUIDA Y SEMISOLIDA	40° C ± 2° C HA	30,60,90,180			
SÓLIDA	30° C ± 2° C HA	Inicial, 90 y 180			

**TESIS CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

ANÁLISIS COMPARATIVO NOM VS. ICH

<p>HR.- Humedad Relativa HA.- Humedad Ambiente</p> <p>Quando un medicamento en particular no pueda cumplir con los requisitos de <b>tiempo, humedad o temperatura</b> se deben realizar estudios de <i>estabilidad a largo plazo</i>.</p>	<p>5. Dificultad para establecer especificaciones de apariencia y propiedades físicas, p. ej., color, separación de fases, resuspendibilidad, liberación, endurecimiento, dureza, etc.</p> <p>➤ Si ocurren "cambios significativos" a 40° C con una HR de 75%, la <i>Aplicación de Registro</i> inicial marca que se usarán datos de un mínimo de 6 meses de un estudio de 1 año en curso a 30°C con una HR de 60%; se aplicará este mismo criterio para los "cambios significativos".</p>
---	--

**Las Pruebas de Estabilidad Acelerada** a que es sometido un medicamento antes de salir al Mercado, dará la seguridad de que el producto envasado conservará su estabilidad en el lapso en que fue sometido a condiciones drásticas extremas de almacenamiento es un estudio que va a proporcionar datos de que el producto envasado conservará su potencia, determinada de antemano y sus características físicas no se han modificado de manera apreciable ni nociva.

## ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

(TIEMPO REAL)

NOM	ICH
<p><i>Estudio de estabilidad</i> que evalúa las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el <i>periodo de caducidad</i> bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.</p> <p><b>Condiciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Se debe llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción.</li> <li>➤ Temperaturas de <math>30^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}</math> o a las condiciones particulares.</li> <li>➤ Por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativo.</li> </ul> <p><b>Frecuencia de análisis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Cada 3 meses durante el primer año.</li> <li>➤ Cada 6 meses durante el segundo año.</li> <li>➤ Después anualmente.</li> </ul>	<p>Evaluación de estabilidad de características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas de un <i>medicamento</i> y <i>principio activo</i> cubriendo la duración esperada de la <i>vida media</i> y <i>periodo de reanálisis</i>, tiempo que se deben mantener al tiempo del análisis y que deben aparecer en el marbete.</p> <p><b>Frecuencia del análisis (principio activo).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Cada 3 meses en el primer año.</li> <li>➤ Cada 6 meses en el segundo año.</li> <li>➤ Después anualmente.</li> </ul> <p>Las condiciones de prueba diseñadas para un <i>largo plazo</i> se reflejarán en los datos de etiquetado y reanálisis.</p> <p><b>Frecuencia de análisis (medicamento).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Cada 3 meses después del primer año</li> <li>➤ Cada 6 meses después del segundo año</li> <li>➤ Después anualmente.</li> </ul> <p>Las condiciones de prueba a largo plazo se establecerán en el marbete y fecha de caducidad.</p> <p>Se debe tener la seguridad de que las pruebas realizadas a largo plazo continuarán cubriendo con la <i>vida media</i> esperada.</p>

ANÁLISIS COMPARATIVO NOM USRH

PRUEBA	CONDICION	TIEMPO DE ANALISIS.
A LARGO PLAZO	T=25°C± 2°C HR=60% ±5%	12 meses

> Las *pruebas a largo plazo* continuarán por un periodo suficiente más allá de los 12 meses para cubrir todos los reanálisis apropiados, y los datos posteriores que se acumulen se deberán mostrar a las autoridades durante el periodo de evaluación de la Aplicación de Registro

Las pruebas de *estabilidad a largo plazo* garantizarán la seguridad de que el medicamento envasado conservará su *estabilidad* en el lapso de almacenamiento que se le anticipa, lo cual proviene de la acumulación de datos valaderos sobre el medicamento en su envase comercial.

Estos datos de *estabilidad* entrañan determinados parámetros que tomados en conjunto constituyen el perfil de estabilidad.

## Prueba de "Stress"

## ICH

Las pruebas de "stress" ayudan a determinar la *estabilidad* intrínseca de la molécula. Este conjunto de pruebas es parte de la estrategia del desarrollo y normalmente se llevan a cabo bajo condiciones más severas que las usadas para las *pruebas aceleradas*.

Estos estudios deben establecer las características de *estabilidad* inherentes a la molécula, tales como las rutas de degradación, y permitir la identificación de productos de degradación y así dar soporte al desarrollo de los procedimientos analíticos propuestos. La naturaleza detallada de los estudios dependerá de los principios activos individuales y del tipo del medicamento.

**Requisitos:**

- Los estudios se llevarán a cabo en un solo lote del medicamento,
- Incluya efectos de temperatura incrementadas en 10° C por arriba del estudio acelerado (p. ej. 50 ° C, 60 ° C, etc.)
- Humedad apropiada (p. ej. 75% o mayor)
- Oxidación y fotólisis en el principio activo
- Susceptibilidad a hidrólisis por medio de un amplio rango de pH cuando se trata de una solución o suspensión.

Se reconoce que algunas rutas de degradación pueden ser complejas y que bajo condiciones forzadas se deben observar productos de descomposición que no sea probable se formen bajo *condiciones aceleradas o a largo plazo*

Esta información puede ser útil en el desarrollo y *validación* de métodos analíticos disponibles, aunque no siempre es necesario examinar específicamente todos los productos de degradación, ya que se ha demostrado en la práctica que éstos no se forman.

Las condiciones especiales de prueba para productos específicos (p. ej. productos inhalantes, cremas y emulsiones.) deben requerir estudios de "stress".

## ANÁLISIS COMPARATIVO NOMENCLICHI

La Conferencia Internacional de Armonización contempla una prueba adicional que se realizará a las moléculas en estudio, es una prueba drástica que permitirá la identificación de rutas productos de degradación así como el desarrollo de métodos analíticos de estudio para estas moléculas.

Esta prueba permitirá conocer factores que afecten la estabilidad de un medicamento para así poder almacenar los medicamentos en condiciones adecuadas, seleccionar contenedores, material de empaque, etc., prever las posibles interacciones que puede ocurrirle a la molécula en estudio con sus excipientes, incluyendo su forma farmacéutica final.

Esta prueba es de gran utilidad para asegurar que el medicamento no contenga productos de degradación terapéuticamente tóxicos.

## MATERIAL DE EMPAQUE

NOM	ICH
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>Envase primario.</i> Recipiente o material que está en contacto con el medicamento.</li> <li>➤ <i>Envase secundario.</i> Material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ La prueba se debe realizar con el <i>material de empaque</i> seleccionado para la venta.</li> <li>➤ Una prueba adicional del producto sin protección (expuesto) puede ser parte útil de las <i>pruebas de "stress"</i>, o condiciones extremas, haciendo una evaluación del <i>empaque</i>, así como también se pueden realizar estudios con otros materiales relacionados, justificando el uso de un empaque definitivo.</li> </ul>

El *material de empaque* es indispensable para la producción de un medicamento. Por esta razón en la producción deben observarse las buenas practicas de fabricación (BPF). Como parte de los requisitos exigidos al material de empaque es muy importante señalar que antes del llenado, el envase o material de empaque debe estar limpio, y esto debe ser avalado por procedimientos que aseguren esta limpieza, así como la ausencia de materiales extraños.

El *material de empaque* debe estar diseñado de tal forma que el contenido pueda extraerse apropiadamente según el uso del producto. Debe proteger el contenido de cualquier pérdida o cambio y no debe ejercer ninguna interacción física y/o química que pueda alterar la calidad del mismo. No ser tóxico y proporcionar la información para identificar al producto.

## SELECCIÓN DE LOTE

NOM	ICH
<p><b>Lote.</b> Cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.</p> <p><b>Lote Piloto.</b> Fabricación de un medicamento, por un procedimiento representativo y que simule aquel que será utilizado durante la producción rutinaria para la comercialización.</p> <p><b>Lote de Producción.</b> Lote destinado para los fines de comercialización.</p>	<p><b>Lote Escala Piloto.</b> La fabricación tanto del principio activo como del medicamento completamente representativo y simulando el que se aplicará en la fabricación a gran escala.</p> <p>Para formas farmacéuticas sólidas orales generalmente se toma como lote piloto una producción de la décima parte de la producción total o 100,000 tabletas o cápsulas, cualquiera que sea el total.</p> <p><b>Lote a Gran Escala.</b> Lotes que se fabricarán a gran escala para la venta.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>REQUISITOS</u></b></p> <p style="text-align: center;"><b>PARA MEDICAMENTOS</b></p> <p>➤ La información de <i>estabilidad acelerada así como a largo plazo</i> se obtiene de al menos 3 lotes, de la misma formulación y forma farmacéutica en los contenedores y dispositivos de cierre propuestos para la venta. <i>Los estudios de estabilidad a largo plazo</i> deben cubrir un mínimo de 12 meses de duración en al menos 3 lotes al momento de la realización del análisis.</p>

- 2 de estos 3 *lotes* deben al menos haberse fabricado a *escala piloto*,
- el tercer *lote* debe ser más pequeño (p.ej. 25,000 a 50,000 tabletas o cápsulas para formas farmacéuticas orales).
- El proceso de manufactura a usarse debe primeramente simular al que se aplicaría en los *lotes* que se fabricarán a gran escala para la venta.
- El proceso debe arrojar un producto de la misma calidad que los que saldrán a la venta, y se debe seguir la misma especificación de calidad que la que se empleará para la liberación del producto para la venta.
- Cuando aplique, los *lotes* de producto terminado se deben fabricar usando diferentes *lotes* identificables del mismo principio activo.

#### ***PARA PRINCIPIO ACTIVO***

- Los *lotes* fabricados a escala piloto deben seguir la misma ruta sintética y usar un procedimiento de fabricación que simule el que se usará para la fabricación a gran escala.
- La calidad total de los *lotes* de principio activo sometidos a *estabilidad* debe ser representativo tanto de la calidad del material utilizado en estudios preclínicos y clínicos como de la calidad del material que se usará a gran escala.
- La información de soporte se debe obtener usando datos de estabilidad de *lotes* de principios activos hechos a escala de laboratorio.

## ANÁLISIS COMPARATIVO NOM VSICH

	<p>Y Los primeros 3 <i>lotes</i> de producción fabricados en la etapa post-aprobatoria, si no han cumplido con la Aplicación de Registro, se deben someter a estudio de <i>estabilidad acelerada</i> y a <i>largo plazo</i> usando los mismos <i>protocolos de estabilidad</i> que se aplicaran en el estudio del principio activo.</p>
--	---

La manufactura de productos farmacéuticos debe estar soportado por un sistema de calidad, que controle desde el principio hasta el final del ciclo de producción de los medicamentos, esto contribuirá substancialmente a la producción de *lotes* consistentemente uniformes y de alta calidad.

Como resultado de *estudios de estabilidad* bien planeados, ejecutados en un número suficiente de *lotes* y perfectamente documentados, deben establecerse *condiciones de almacenamiento* y *fechas de caducidad* que aseguren que se mantienen estándares adecuados de identidad, potencia, calidad y pureza de los medicamentos.

## CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

NOM	ICH
<p>Las condiciones específicas y diferentes a las condiciones normales de <i>almacenamiento</i>, las cuales se indican en el marbete del medicamento.</p> <p style="text-align: center;"><b>CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO NORMALES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ La conservación de los medicamentos en locales secos (no más de 65% de HR),</li> <li>➤ bien ventilados a temperatura ambiente (entre 15° C y 30° C ),</li> <li>➤ al abrigo de la luz intensa y de olores extraños u otras formas de contaminación.</li> </ul>	<p>La duración de los estudios y las <i>condiciones de almacenamiento</i> deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, embarque y uso subsecuente (p. ej. reconstitución o dilución según se recomiende en el marbete).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Los productos sensibles al calor se deben almacenar bajo una condición alternativa de temperatura más baja que eventualmente se considera como temperatura de <i>almacenamiento a largo plazo</i></li> <li>➤ Se podrá disponer de otras condiciones de <i>almacenamiento</i> siempre que se justifiquen.</li> <li>➤ Se debe usar un rango de temperatura de <i>almacenamiento</i> de acuerdo con los requerimientos fundamentales nacionales / regionales de que se trate. El rango se debe basar en la evaluación de la <i>estabilidad del medicamento</i> y del principio activo.</li> <li>➤ Cuando aplique, se deben reportar requerimientos específicos, particularmente para medicamentos que no se puedan refrigerar, y para principios activos que no soporten el congelamiento.</li> <li>➤ El uso de términos tales como "<i>condiciones ambientales</i>" o "<i>temperatura ambiente</i>" es inaceptable.</li> </ul>

45

- Debe haber una correspondencia directa entre lo establecido en *marbete* y las características demostrables del producto de que se trate.

**CONDICIONES DE  
ALMACENAMIENTO PARA  
MEDICAMENTOS**

- Se debe prestar atención especial a los productos que sufren cambios físicos y aún químicos a *condiciones de almacenamiento* a temperaturas más bajas, p.ej. suspensiones o emulsiones que sedimentan; cremas, aceites y preparaciones semi-sólidas que aumentan su viscosidad.
- Cuando se usen condiciones bajas de temperatura, se deben realizar los *estudios acelerados* de 6 meses a temperaturas de al menos 15° C por arriba de su temperatura designada a *largo plazo* (junto con su humedad relativa correspondiente).
- El almacenamiento bajo condiciones relativamente de alto nivel de humedad aplica particularmente a formas farmacéuticas sólidas orales.
- Para productos tales como soluciones, suspensiones, etc., contenidos en empaques diseñados para evitar la pérdida de agua, no es necesario un almacenamiento específico bajo condiciones de alta humedad relativa, pero se debe usar el mismo rango de temperatura.

- Una humedad relativa baja (p. ej. 10-12% HR) puede afectar adversamente a los productos empacados en contenedores semi-permeables (p. ej. soluciones en sacos de plástico, gotas nasales en contenedores pequeños de plástico, etc.) y se debe considerar un conjunto adecuado de pruebas bajo tales condiciones.

**CONDICIONES DE  
ALMACENAMIENTO PARA EL  
PRINCIPIO ACTIVO.**

- En particular, los *principios activos* sensibles a la temperatura deben almacenarse bajo condiciones alternativas, de baja temperatura lo que entonces implicará un estudio de almacenamiento de *largo plazo* diseñado para el análisis de temperatura.
- Las *pruebas aceleradas* de 6 meses por tanto se deben llevar a cabo a una temperatura de al menos 15° C por arriba de la temperatura establecida para los estudios de *almacenamiento a largo plazo* (junto con las condiciones apropiadas de Humedad Relativa (HR) para tal temperatura).
- La Aplicación de Registro inicial debe incluir los datos de un mínimo de 6 meses de un estudio de 12 meses.
- Un "*cambio significativo*" a 40° C con 75% de HR o 30° C con una HR de 60% se define como una falla que tiene que ver con la especificación.

	<p>➤ Se deben usar los datos (de prueba <i>acelerada</i> o de prueba a condiciones <i>intermedias</i>) para evaluar el impacto de condiciones de traslado a <i>corto plazo</i> fuera de las especificaciones de la etiqueta así como durante el embarque.</p> <p><b><u>TOLERANCIA DE CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.</u></b></p> <p>➤ La variación en temperatura y humedad relativa de almacenamiento.</p> <p>➤ El equipo debe ser capaz de controlar temperaturas en un rango de <math>\pm 2^{\circ}\text{C}</math> y una HR de <math>\pm 5\%</math>. Las temperaturas y humedad que estén en curso se deben monitorear durante el almacenamiento de la <i>estabilidad</i>. Los "saltos" debidos a la apertura de las puertas, en estudios a <i>largo plazo</i>, son aceptables e inevitables.</p> <p>➤ El efecto de extracciones del cuarto debidas a fallas del equipo se deben manejar reportando el impacto en los resultados de la <i>estabilidad</i> si los hubiera.</p> <p>➤ Las extracciones que excedan estos rangos permisibles (p. ej. <math>2^{\circ}\text{C}</math> y / o <math>\pm 5\%</math> de HR) por más de 24 hrs. se deben describir en el reporte del estudio y se debe manejar su impacto.</p>
--	---

Además de la *estabilidad* química del medicamento, que comprende la determinación del porcentaje de fármaco activo, de los conservadores y, en algunos casos, de la interacción con los excipientes y el envase, es necesario determinar la *estabilidad física y química* de una formulación ya que durante el *almacenamiento* puede producirse la aparición de precipitados, cambio en la solubilidad o en la velocidad de disolución, separación de fases en las emulsiones, etc.

Estas modificaciones que aparentemente son inofensivos cambios físicos, pueden tener importancia fundamental en la efectividad terapéutica del medicamento.

## ESTUDIOS DE ANAQUEL

NOM		ICH
Estudios diseñados para verificar la <i>estabilidad del medicamento</i> a partir de lotes de productos almacenados, en las condiciones normales o particulares.		Conjunto de pruebas que deben cubrir aquellos parámetros susceptibles de cambio durante el almacenamiento y que posiblemente influyan en la calidad, seguridad y / o eficacia.
El número de lotes que se deben analizar anualmente es el siguiente:		<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Los procedimientos analíticos deben ser perfectamente <i>validados</i> y el ensayo debe ser realmente indicativo de la <i>estabilidad</i>. La necesidad de extender o repetir análisis dependerá de los resultados de los estudios de <i>validación</i>.</li> <li>➤ El rango de prueba debe cubrir no solo la <i>estabilidad</i> química y biológica sino también la pérdida de conservadores, propiedades físicas, propiedades organolépticas, y cuando aplique características microbiológicas.</li> <li>➤ Se debe llevar a cabo ensayos y pruebas de eficacia de los conservadores, en las muestras almacenadas para determinar el contenido y eficacia de conservadores antimicrobianos.</li> </ul>
NUMERO DE LOTES		
FABRICADOS POR AÑO	ANALIZADOS POR AÑO	
1 a 20	1	
Más de 20	2	

El empleo de los *estudios de estabilidad química* y la aplicación consecuente en la estimación en los *estudios de anaquel*, son para predecir el tiempo en que el medicamento va permanecer estable, libre de la aparición de sustancias tóxicas o irritantes que se formen como producto de la degradación de la fórmula y / o del envase al ser almacenado por un tiempo determinado y se conserve bajo las condiciones normales o particulares establecidas.

El establecimiento de los *estudios de anaquel*, con la seguridad de que el producto va a permanecer estable durante ese tiempo, parte de la acumulación de resultados experimentales y análisis adecuados del medicamento en su material de envase primario, bajo diversas condiciones preestablecidas, tanto normales como extremas de temperatura, luz y humedad ambiental.

### REQUISITOS QUE DEBEN CONTENER LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

#### NOM

El estudio de *estabilidad de un medicamento* debe incluir las determinaciones para las características mencionadas a continuación en cada una de las formas farmacéuticas. Cuando el medicamento no requiera de algunas de las pruebas indicadas, se deberá sustentar técnicamente su eliminación.

En el caso de sustancias relacionadas y/o productos de degradación, se determinarán únicamente si la monografía correspondiente así lo establece.

FORMA FARMACÉUTICA	PARAMETROS A EVALUAR	Y CUANDO PROCEDA
<i>TABLETAS Y GRAGEAS</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Concentración del fármaco</li> <li>➤ Características organolépticas</li> <li>➤ Y/o disolución.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Humedad</li> </ul>
<i>CÁPSULAS Y OBLEAS</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Concentración del fármaco</li> <li>➤ Características organolépticas contenido y de la cápsula u oblea,</li> <li>➤ Desintegración y/o disolución,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Humedad</li> </ul>

## ANÁLISIS COMPARATIVO NOM VS RFI

<p><b>EMULSIONES:</b></p> <p>(todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el tapón para determinar si existe alguna interacción entre ellos, que afecte la estabilidad del producto).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Concentración del fármaco,</li> <li>➤ Características organolépticas</li> <li>➤ Viscosidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos.</li> <li>➤ Límites microbianos</li> <li>➤ Esterilidad y prueba de irritabilidad ocular o en piel.</li> </ul>
<p><b>SOLUCIONES Y SUSPENSIONES</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Concentración del fármaco</li> <li>➤ Características organolépticas</li> <li>➤ pH</li> <li>➤ Límites microbianos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ resuspendibilidad (en suspensiones),</li> <li>➤ pérdida de peso (envase de plástico).</li> <li>➤ Prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos.</li> <li>➤ Esterilidad</li> <li>➤ Materia particulada</li> <li>➤ Pruebas de irritabilidad ocular o en piel.</li> </ul>
<p><b>POLVOS Y LIOFILIZADOS</b></p> <p>(si el producto es para reconstituir se debe preparar de acuerdo a las instrucciones indicadas en la etiqueta.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Concentración del fármaco</li> <li>➤ Características organolépticas</li> <li>➤ Humedad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos</li> <li>➤ Esterilidad</li> </ul>
<p><i>Parámetros a examinar durante el período de conservación son:</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Concentración del fármaco.</li> <li>➤ Características organolépticas.</li> <li>➤ pH</li> </ul>	

ANÁLISIS COMPARATIVO NOMI VS ICH

<p><b>AEROSOL Y NEBULIZADORES</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Concentración del fármaco</li> <li>➤ Dosis entregadas (mg / acción de la válvula).</li> <li>➤ Características organolépticas.</li> <li>➤ Tamaño de partícula (suspensiones).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Límites microbianos o la cuenta total de microorganismos aerobios, cocos gram positivos y estafilococos coagulasa positivos.</li> </ul>
<p><b>CREMAS, GELES, PASTAS Y UNGÜENTOS (POMADAS).</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Concentración del fármaco.</li> <li>➤ Características organolépticas</li> <li>➤ Homogeneidad</li> <li>➤ Penetrabilidad y / o viscosidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ pH</li> <li>➤ Prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos.</li> <li>➤ Tamaño de partícula.</li> <li>➤ Pérdida de peso (envase de plástico).</li> <li>➤ Esterilidad.</li> <li>➤ Prueba de irritabilidad ocular o en piel</li> <li>➤ Límites microbianos</li> </ul>
<p><b>SUPOSITORIOS Y ÓVULOS.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Concentración del fármaco.</li> <li>➤ Temperatura de fusión.</li> <li>➤ Características organolépticas.</li> <li>➤ Disolución y / o tiempo de licuefacción.</li> </ul>	

57

- Si existen otros parámetros físicos, químicos o biológicos del medicamento no mencionados en esta norma que se vean afectados durante el *estudio de estabilidad*, se deben de determinar de acuerdo a lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (F.E.U.M.) y sus suplementos, así como lo que marca la bibliografía internacional reconocida.
- Para todas las formas farmacéuticas no incluidas en esta norma, las pruebas físicas, fisicoquímicas, químicas, microbiológicas y biológicas que se deben efectuar durante un estudio de *estabilidad* son, de las que incluya la F.E.U.M. y sus suplementos las que resulten indicativas de estabilidad. En caso de no existir en ésta lo que marca la bibliografía internacional reconocida.
- Es el caso en que un medicamento se indique por el fabricante para ser utilizado adicionado de otro, como en el caso de parenterales, vitaminas, entre otros, la mezcla debe ser estudiada de acuerdo a lo indicado en el etiquetado, en cuanto a la *estabilidad* de los fármacos.
- Tratándose de productos biológicos, además de los parámetros en la forma farmacéutica descrita, se requiere de evaluar la potencia como actividad biológica, de acuerdo a lo que establece F.E.U.M y sus suplementos. En caso de no existir en ésta, lo que marque la bibliografía internacional conocida.
- Cuando un medicamento tiene la misma fórmula cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones del fármaco, se deben presentar los resultados del *estudio de estabilidad* de las presentaciones con la menor y mayor concentración del fármaco.
- Para medicamentos con fármacos nuevos, durante los estudios clínicos de fases I, II, III y IV se deben guardar muestras del material clínico y analizar al inicio y cuando menos una vez al tiempo máximo de duración del estudio.

No es suficiente que un medicamento contenga la concentración exacta de principio activo indicada en el marbete, para que ejerza la acción terapéutica que se pretende alcance en cierto intervalo de tiempo, se debe tener en cuenta la influencia de los excipientes, considerados inertes (diluyentes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes ) sobre la estabilidad de los comprimidos (tabletas, grageas), soluciones, emulsiones, pomadas, etc.

Estos "componentes inertes" aceleran a menudo la degradación química del principio activo; causando modificaciones de características como son: % de disolución, tiempo de desintegración , friabilidad, dureza, etc. influyen sobre la disponibilidad biológica del medicamento modificando sus posibilidades de absorción, en el organismo.

## REPORTES DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

NOM	ICH
<p><i>Los reportes de los estudios de estabilidad de medicamentos</i> deben proporcionar la siguiente información:</p> <p><b>1. Información general del medicamento.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Denominación distintiva o marca comercial .</li> <li>➤ Forma farmacéutica y concentración.</li> <li>➤ Proveedor del fármaco.</li> <li>➤ Fórmula cuantitativa unitaria y por tamaño de lote, incluyendo la variación justificada del ajuste de los aditivos.</li> </ul> <p><b>2. Información general, especificaciones y métodos analíticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Límites de aceptación justificados para las características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas, así como la presencia en su caso, de el o los productos de degradación en forma cualitativa y/o cuantitativa</li> <li>➤ Metodología utilizada para cada parámetro medido.</li> <li>➤ Información de la <i>linealidad, precisión, exactitud, reproducibilidad y especificidad</i> del método analítico indicativo de estabilidad.</li> </ul>	<p>Se debe adoptar un método sistemático en la evaluación de la presentación de la información de <i>estabilidad</i>, que deberá de cubrir, hasta donde sea necesario, las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas de calidad, incluyendo las propiedades de la forma farmacéutica (p.ej. velocidad de disolución para las formas sólidas orales).</p> <p>El diseño del estudio de estabilidad es para establecer, basándose en analizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Al menos 1 de los 3 lotes del medicamento, una vida media y condiciones de almacenamiento para el marbete, aplicables a todos los lotes futuros de la forma farmacéutica fabricada y empacada en circunstancia similares.</li> <li>➤ Al menos 3 lotes con el principio activo y evaluando la información de estabilidad (cubriendo los parámetros físicos, químicos y microbiológicos necesarios), un periodo de <i>reanálisis</i> , aplicable a todos los lotes futuros, a gran escala, que se fabriquen bajo condiciones similares.</li> <li>➤ El grado de variación de los lotes individualmente afecta la confianza que se tenga en que los lotes que se fabriquen a futuro permanecerán dentro de especificaciones hasta la <i>fecha de expiración</i> en el caso de <i>medicamentos</i> y de <i>reanálisis</i> en el caso de <i>principio activo</i>.</li> </ul>

**3. Protocolo del estudio:**

- Descripción del estudio, incluyendo:
- Número de lotes seleccionados
- Tiempos de muestreo
- Para medicamentos que deben ser reconstituídos datos de estabilidad de la formulación tanto antes como después de la reconstitución.
- Condiciones de almacenamiento.

**4. Análisis de los datos y conclusiones:**

- Evaluación de los datos incluyendo cálculos, si procede.
- Proposición de la fecha de caducidad y justificación.
- En el caso de determinar la potencia por métodos químicos, en productos biológicos, se deben demostrar su equivalencia con el método biológico.

**5. Resumen general del procedimiento de manufactura de los lotes empleados en el estudio.****6. Bibliografía.**

La finalidad principal de todo programa de *estabilidad de medicamentos* destinado a asegurar la calidad es idear y poner en práctica sistemas y procedimientos que provean una gran probabilidad de que cada dosis o envase de medicamento tenga características y propiedades homogéneas (dentro de límites razonablemente aceptables) para asegurar la eficacia clínica y la inocuidad de la formulación.

Estudios rigurosos planeados científicamente, en que se usan ensayos confiables, coherentes y específicos que indican la *estabilidad*, conceptos estadísticos apropiados y una computadora para analizar los datos resultantes. De esta manera se obtiene la máxima cantidad de información valedera para establecer una fecha de caducidad confiable para cada fórmula.

**ESPECIFICACIONES DE LIBERACIÓN DEL MEDICAMENTO****ICH**

- Los límites de aceptación deben estar relacionados con los límites de liberación para la venta (cuando aplique), y deben derivarse de la consideración de toda la información disponible de los *estudios de estabilidad*.
- La especificación de *vida media* podría permitir derivaciones aceptables y justificables de las especificaciones de liberación basándose en la evaluación de la *estabilidad* y los cambios observados durante el *almacenaje*.
- Será necesario incluir límites superiores específicos para productos de degradación, la justificación de los cuales se debe dar en la observación de los niveles obtenidos en materiales usados en estudios preclínicos y clínicos.
- La justificación de los límites propuestos para otras pruebas (tamaño de partícula y/o velocidad de disolución) requiere referirse a los resultados observados por el (los) lote (s) en *estudios de biodisponibilidad y/o clínicos*.
- Cualquier diferencia entre las especificaciones de liberación y de *vida media* de conservadores antimicrobianos se debe soportar mediante *pruebas de eficacia* de los conservadores.

Para que un medicamento nuevo sea autorizado, es necesario que se aporten pruebas sobre su calidad al ser fabricado y debe derivarse de los estudios de estabilidad. El paciente debe recibir el principio activo durante toda la vida de almacenamiento prevista para el medicamento.

Un medicamento debe tener un aspecto fresco, elegante y profesional todo el tiempo que permanezca en los anaqueles. Toda alteración del aspecto físico, como pérdida del color o turbiedad, puede hacer que el paciente o el consumidor pierda la confianza en el medicamento. Como algunos productos se expenden en recipientes de dosis múltiples, hay que asegurar la uniformidad del contenido del principio activo en función del tiempo.

## **CAPÍTULO V**

## **CONCLUSIÓN**

# C O N C L U S I O N

El objetivo de la *Norma Internacional* y el de la *Norma Oficial Mexicana* , es generar evidencia documentada de los cambios que pudiera tener el medicamento en el transcurso de su vida útil, desde que transcurre el tiempo de fabricación y envasado de la formulación, así como el tiempo que permanece en el mercado. Con esta evidencia documentada se asegura la calidad, inocuidad clínica del medicamento con base en la *estabilidad* farmacéutica del medicamento.

El diseño del programa de *estabilidad* en la *Norma Internacional* se basa en la experiencia obtenida de los estudios de formulación, del comportamiento y propiedades tanto del principio activo como del medicamento. Los *estudios de estabilidad* deben referir: los cambios posibles durante el almacenamiento, los cambios esperados según el estudio que se esté realizando, además contempla actividades adicionales en el caso de que ocurran *cambios significativos* durante el *estudio de estabilidad* (como variación de temperatura, humedad, etc.) en este caso se seleccionarán *condiciones intermedias o condiciones alternativas*, lo cual implicará un *estudio adicional* específico para el análisis de que se trate. A su vez los datos generados en estos *estudios adicionales* servirán para evaluar el impacto de condiciones de traslado fuera de las especificaciones del marbete así como durante el embarque.

La *Norma Internacional* contempla una prueba adicional que se realizará a las moléculas en estudio, es una prueba drástica (*Prueba de Stress*) que permitirá la identificación de rutas y productos de degradación y así dar soporte al desarrollo de los procedimientos analíticos propuestos. En esta prueba también se evalúa el empaque u otro material relacionado; justificando el uso de un empaque definitivo.

# CONCLUSIÓN

La *Norma Internacional* contempla todas las necesidades que se puedan o pudieran presentar tanto en la elaboración del principio activo como del medicamento, es una norma que ha sido minuciosamente realizada, es específica en cada procedimiento analítico que sigue el principio activo o el medicamento.

En contra parte la *Norma Oficial Mexicana* da los lineamientos a seguir en un *estudio de estabilidad* únicamente para el medicamento, no contempla al principio activo. Si bien la *Norma Oficial Mexicana* se apega a lo especificado en la *Norma Internacional* no cubre todas las pruebas que contempla ésta; solo se aboca a definiciones y condiciones que debe cubrir una prueba, no tiene la especificidad de la *Norma Internacional*.

En la *Norma Internacional* en el apartado "condiciones de almacenamiento" menciona un punto muy importante; - el uso de términos tales como "condiciones ambientales" o "temperatura ambiente" son inaceptables -, en México no se tiene el concepto real de esta terminología, por esta razón se sugiere que la Industria Farmacéutica especifique claramente las condiciones a las cuales se debe almacenar el medicamento.

En el mundo global, donde la constante es el cambio, la misión de la Industria Farmacéutica debe ser "brindar la más alta calidad en productos farmacéuticos a mercados nacionales y extranjeros, procurando con ello preservar lo más importante para el *Ser Humano: La Salud*".

## **CAPÍTULO VI**

### **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, "Norma Oficial Mexicana NOM – 073 – SSA1 - 1993, Estabilidad de Medicamentos". Publicada el viernes 8 de Marzo de 1996, Secretaría de Salud.
2. GUIDELINE FOR INDUSTRY, "Stability Testing of New Drug substances and Products", ICH – Q1A, September 1994.
3. Secretaria de Salud. "Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos", 7ª Edición. México 2000.
4. REMINGTON, "The Science and Practice of Pharmacy". Marck Publishing Company. 19<sup>th</sup> edition. USA, 1995.
5. ROMAN D. Fernando, "Innovación y Desarrollo Farmacéutico" 1ª Edición. Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C. México 1990.
6. CARSTENSEN J., "Drug Stability. Principles and Practices", Volumen 43, Marcel Dekker Inc. N. Y. 1990.
7. VOIGT R. "Tratado de Tecnología Farmacéutica" Ed. Acribia Zaragoza España 1989.
8. HELMAN J., "Farmacotecnia Teoría y Práctica", Volumen VIII, Ed. Continental, Madrid 1987.
9. SBARBATI N. "Estabilidad de Medicamentos", Ed. El Ateneo, Argentina 1989.
10. CIPAM (Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación), "Validación de Métodos Analíticos, México 1997.
11. [www.ssa.gob.mx](http://www.ssa.gob.mx)