



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**Análisis de la Normatividad Nacional e  
Internacional en Estudios de Estabilidad de  
Medicamentos**

**TESIS PROFESIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:  
ANGÉLICA TÉLLEZ PÉREZ**



MÉXICO, D.F.

2004



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.

Dedico el presente trabajo:

A Ricardo por la paciencia, la sabiduría y el gran apoyo que me ha dado sin el cual no hubiera logrado esta meta.

A mis hijos Ricardo y Gabriel que son mi mayor motivación para lograr esta meta.

A mi Papá Agustín que me ha servido como ejemplo e incentivo para tener logros en mi vida, y espero no haberlo defraudado.  
Gracias por confiar en mi Papá

A mi Mamá que aunque ya se fué me dejó lo mejor de sus enseñanzas y se que donde quiera que esté, esto la hace muy feliz  
Mamá siempre la tengo presente

A mis hermanos Agustín, Javier, Felipe y José por su confianza, cariño y apoyo en los momentos difíciles de nuestra familia.

Un agradecimiento especial para Aidee por sus muestras de aprecio y su apoyo cuando más la he necesitado.

## INDICE

	Pag	
1.0	Introducción .....	2
2.0	Planteamiento del problema .....	6
3.0	Objetivos.....	8
4.0	Metodología .....	9
5.0	Panorama general de los documentos legales por analizar .....	10
5.1	Requerimientos para pruebas de estabilidad de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993 (Vigente).....	10
5.1.1	Estudios de Estabilidad Acelerada.....	11
5.1.2	Estudios de estabilidad a Largo plazo (Tiempo Real).....	11
5.1.3	Estudios de Anaquel.....	11
5.1.4	Campo de Aplicación.....	11
5.1.5	Evaluación de Formas Farmacéuticas.....	12
5.2	Requerimientos para pruebas de estabilidad de acuerdo al Proyecto de Modificación a la Norma oficial mexicana NOM-073-SSA1-1993, publicado en el diario oficial de la federación en agosto del 2003..	12
5.2.1	Definiciones nuevas y modificadas con respecto a la Norma 073 (vigente).....	12
5.2.2	Estudios Propuestos.....	14
5.2.3	Fármaco nuevo (ingrediente activo nuevo).....	14
5.2.4	Fármaco conocido (ingrediente activo conocido).....	15
5.2.5	Medicamento nuevo y Medicamento conocido.....	16
5.2.6	Casos particulares.....	17
5.3	Requerimientos para pruebas de estabilidad de acuerdo a la guía tripartita armonizada International Conference of Harmonization ICH Q 1A (R2).....	19
5.3.1	Fármacos nuevos.....	19
5.3.2	Medicamentos nuevos.....	21
6.0	Análisis de condiciones de estudios de estabilidad dentro de las normas	
	Tabla A Fármacos Nuevos.....	25
	Análisis de la Tabla A.....	27
	Tabla B Fármacos Conocidos.....	29
	Análisis de la Tabla B.....	31
	Tabla C Medicamentos Nuevos.....	32
	Análisis de la Tabla C.....	36
	Tabla D Medicamentos Conocidos.....	39
	Análisis de la Tabla D.....	42
6.1	Aspectos Particulares.....	43
7.0	Análisis de Información y Conclusiones.....	47
8.0	Formato de Protocolo de Estabilidad para Forma Farmacéutica	
	Tabletas con Fármaco Conocido.....	51
9.0	Glosario.....	56
10.0	Bibliografía .....	60

## 1.0 INTRODUCCIÓN

Al establecer los requerimientos que debe cumplir un medicamento para asegurar el bienestar del paciente, la protección de la reputación del fabricante, y proveer datos de valor para formulación de otros productos, la industria farmacéutica se ve obligada a cumplir con diferentes guías y regulaciones en materia de estudios de estabilidad, dichos requerimientos están dictados por organismos regulatorios tanto de índole nacional como internacional y cuyo cumplimiento permite la entrada de nuestro país a un mundo globalizado que es la tendencia actual para el crecimiento económico que se pretende.

Las operaciones de la industria farmacéutica se desarrollan en un riguroso marco de legislaciones y requerimientos por parte de las instancias gubernamentales.

La mayoría de estas regulaciones, se implementaron debido a problemas que se presentaron en la práctica, con la finalidad de proporcionar al público, medicamentos seguros y eficaces.

En 1908, las regulaciones fueron promulgadas a causa de vacunas contra el tétanos infectadas; en 1938, se decretaron reglas debido al uso de anticongelante en formas farmacéuticas líquidas de sulfas (1). En 1963 se modificaron los reglamentos al suscitarse la experiencia de la Talidomida.

Tal como ahora, las Prácticas Adecuadas de manufactura (GMP's), Prácticas Adecuadas de Laboratorio (GLP's) y Prácticas Clínicas Adecuadas (GCP's) se han emitido en respuesta a problemas que de una manera u otra han amenazado la producción de medicamentos seguros.

Dentro de los parámetros críticos establecidos en las Prácticas Adecuadas de Manufactura (2) y que demuestran la seguridad y eficacia de un medicamento, se

encuentra la determinación del periodo de vigencia del mismo, denominado periodo de caducidad, el cual corresponde al periodo de tiempo en el que el producto conservará sus propiedades físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, bajo condiciones ambientales establecidas, considerando que tanto las materias primas como los medicamentos pueden sufrir diversas alteraciones durante el almacenaje, traslado y consumo. (3)

Algunas de estas alteraciones se traducen en pérdida en mayor o menor grado de la actividad, y otras, ocasionan la formación de productos de degradación o de transformación con aumento de toxicidad, lo cual afortunadamente no se produce con frecuencia .

Es sabido que con el tiempo, cualquier sistema sufre cambios debido a factores distintos y constituye una buena práctica la prevención de los mismos para mantener la integridad de sus propiedades y composición, a fin de lograr el efecto deseado.

Algunos factores que influyen en el deterioro de principios activos y medicamentos son:

- Temperatura.
- pH.
- Catálisis.
- Luz.
- Hidrólisis.
- Oxidación.
- Reducción.
- Racemización.
- Microbiológicos y enzimáticos.

Para evaluar el efecto de algunos de estos factores sobre los fármacos y/o medicamentos, las instancias gubernamentales establecen como un requerimiento lo que denominan como Estudios de estabilidad.

Los estudios de estabilidad son de carácter obligatorio para todos los medicamentos que sean o vayan a ser suministrados al público, lo anterior se encuentra estipulado en las normatividades nacionales e internacionales de medicamentos.

**Estudios de Estabilidad:** “Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales, como temperatura, humedad y luz”. (4)

“Muchos factores inciden sobre la estabilidad de un medicamento, como la actividad de él o los principios activos, la interacción potencial entre los principios activos y excipientes, el proceso de elaboración, la forma de dosificación, el sistema de recipiente, revestimiento y cierre, las condiciones ambientales durante el cierre, almacenamiento y manipulación y el tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto”. (5)

**Estabilidad:** “La estabilidad se define como la capacidad de una fórmula en particular, para mantener las mismas propiedades que poseía al momento de su fabricación, en un sistema específico de envase y cierre, las cuales aseguran su identidad, potencia, calidad y pureza”. (6).

“Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material, para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados” (6).

**Fármaco:** Toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.(7)

**Medicamento:** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo, rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, y por sus características físicas, químicas y biológicas.(7)



## **2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La tendencia de expansión de los mercados comerciales, ha generado la necesidad de establecer legislaciones y normatividades globales. En el caso de la industria farmacéutica, la globalización de los mercados exportadores ha dado origen, por parte de los países de primer mundo a requerimientos y leyes homologadas que garantizan un intercambio de productos que cumplen con las necesidades y características establecidas por las instancias gubernamentales de los países involucrados.

Actualmente, la normatividad sobre estabilidad de medicamentos en general está dictada a nivel internacional por E.U.A., Japón y la Comunidad Europea, los cuales han elaborado una serie de guías armonizadas para la realización de pruebas de estabilidad de medicamentos.

En nuestro país, la normatividad para estudios de estabilidad se realiza acorde a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, la cual no cumple totalmente con las expectativas de las normas armonizadas.

En Agosto del 2003 se publicó en el Diario Oficial de la federación un proyecto de modificación a la norma NOM-073 considerando algunos criterios establecidos en las normas ICH.

En el presente trabajo, se realizó un análisis comparativo entre la normatividad oficial en México (NOM-073-SSA1-1993, Proyecto de Modificación de la Norma NOM-073 de Agosto del 2003 y la Normatividad Internacional dictada por la Guía Armonizada International Conference of Harmonization ICH Q1A(R2).

El interés del análisis presentado en este trabajo es por un lado, identificar los avances en el Proyecto de Norma publicado en agosto del 2003 con respecto a la NOM-SSA1-1993 Estabilidad de Medicamentos, para establecer cual sería la nueva posición de nuestra regulación Nacional para Estabilidad de Medicamentos, en comparación con los criterios que prevalecen a nivel internacional. Al mismo tiempo comparar el Proyecto de Modificación con la Norma ICH Q1A (R2) como ejemplo para poder establecer si los avances propuestos para la regulación nacional en materia de estabilidad de medicamentos nos acercan a la regulación internacional en este campo, y con ello nos permite una posición competitiva en el ámbito internacional de la comercialización de medicamentos.

### **3.0 OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Analizar los requerimientos de la Normatividad Nacional para Estudios de Estabilidad en la evaluación de fármacos y medicamentos nuevos y su congruencia con la Normatividad Internacional (ICH).

#### **Objetivo particular**

Elaborar un formato de protocolo de estabilidad acelerada y a largo plazo, para una forma farmacéutica sólida, de acuerdo con el Proyecto de Modificación de la NOM-073-SSA1-1993.

## 4.0 METODOLOGÍA

Uso de fuentes de información Primarias (libros, artículos, documentos oficiales, referencias de red)

### Primera etapa.

Establecer los requisitos principales para los estudios de estabilidad dictados por la Normatividad internacional.

Método: Revisión y análisis de documentos oficiales a nivel internacional (Guía Armonizada Tripartita ICH Q1A(R2)).



### Segunda etapa.

Establecer los requisitos principales para los estudios de estabilidad dictados por la Norma Oficial Mexicana 073 que rige actualmente en nuestro país, considerando el Proyecto de Modificación de dicha norma.

Método: Revisión y análisis de documentos oficiales a nivel nacional.



### Tercera etapa.

Elaborar un protocolo para Estudios de estabilidad con cumplimiento para los requisitos establecidos por la Normatividad Nacional e Internacional vigentes.

Método: Análisis de los resultados.

## **5.0 PANORAMA GENERAL DE LOS DOCUMENTOS LEGALES POR ANALIZAR**

Inicialmente presentaremos de manera general los aspectos considerados en cada uno de los documentos que regulan la evaluación de los medicamentos y particularmente para realizar los estudios de estabilidad, lo que nos servirá de base para la comparación y análisis de los mismos y que se presenta en la siguiente sección (6.0).

### **5.1 REQUERIMIENTOS PARA PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE ACUERDO A LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-1993, (Vigente)**

La Norma se emite con el objeto de establecer los requisitos de los estudios de estabilidad que se deben efectuar 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., además de establecer los requisitos para realizar y reportar los estudios de estabilidad de medicamentos.

Al llevar a cabo los estudios de estabilidad se cuenta con la evidencia documentada de la variación a través del tiempo de las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, bajo la influencia de factores ambientales como son: temperatura, humedad, y luz, además de establecer las condiciones de almacenamiento y el tiempo estimado en el cual el lote de producto permanece dentro de especificaciones bajo condiciones de almacenamiento normales y particulares, dicho período no debe exceder los 5 años (período de caducidad).

Además se establece que todos los medicamentos que se encuentran en el mercado deben tener indicado (NOM 072-SSA1-1993 ), en el material de envase primario o recipiente que en contacto con el medicamento o en el envase secundario, que es el material de empaque en el cual se coloca el envase primario, la fecha de caducidad que determina el período de vida útil del medicamento el cual no debe exceder los 5 años a partir de su fabricación.

Los estudios de estabilidad de acuerdo a la norma nacional se denominan como sigue:

#### **5.1.1 Estudios de Estabilidad Acelerada**

- **Condiciones específicas:** Para registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro, se debe realizar en 3 lotes piloto que considere el procedimiento representativo y que simule el utilizado durante la producción rutinaria para la comercialización

#### **5.1.2 Estudios de Estabilidad a Largo Plazo (Tiempo Real)**

-**Condiciones específicas:** Se debe realizar en 3 lotes piloto o de producción a  $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$  o a las condiciones particulares

#### **5.1.3 Estudios de Anaquel**

-El número de lotes que se deben analizar anualmente son: Si se fabrican de 1 a 20 lotes por año se analiza un lote y si se fabrican más de 20 lotes al año se analizan 2 lotes por año.

#### **5.1.4 Campo de aplicación**

- Medicamentos con fármacos nuevos.
- Medicamentos con fármacos conocidos.

- También se establecen los requerimientos para medicamentos con situaciones particulares (ej. Fotosensibles).

### **5.1.5 Evaluación de Formas Farmacéuticas**

Los estudios de estabilidad para medicamentos, deben incluir las pruebas para las características específicas de cada una de las siguientes formas farmacéuticas.

- Tabletas y grageas
- Cápsulas y obleas
- Emulsiones
- Soluciones y suspensiones
- Polvos y liofilizados
- Aerosoles y nebulizadores
- Cremas, geles, pastas y ungentos (pomadas)
- Supositorios y óvulos.

Por otro lado en la sección 6.1 de este trabajo, se describen todos los requisitos, condiciones, situaciones particulares y documentos que se deben generar en el registro de medicamentos.

## **5.2 REQUERIMIENTOS PARA PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE ACUERDO AL PROYECTO DE MODIFICACIÓN A LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-1993, PUBLICADO EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN EN AGOSTO DEL 2003.**

En este proyecto se incluyen nuevas definiciones y modificaciones a otras, que se mencionan a continuación y que se encuentran en un glosario al final del presente trabajo.

### **5.2.1 Definiciones nuevas, y modificadas con respecto a la Norma 073 (vigente).**

- Calidad de un fármaco o de un medicamento

- Condiciones de almacenamiento
- Especificaciones de estabilidad
- Especificaciones de liberación
- Programa Anual de Estabilidades
- Estudios de estabilidad
- Estudios de estabilidad acelerada
- Estudios de estabilidad a largo plazo (Estabilidad real)
- Fármaco (ingrediente activo)
- Fecha de caducidad
- Fecha de reanálisis
- Forma Farmacéutica
- Lote
- Lote Piloto
- Medicamento conocido
- Medicamento nuevo
- Método analítico de estabilidad
- Periodo de caducidad tentativo
- Periodo de reanálisis
- Protocolo de estabilidad
- Validación
- Vida útil
- Zona climática



Las demás definiciones consideradas en la versión anterior de la norma (vigente) y que no se consideran en la lista anterior, no sufrieron modificación alguna.

### **5.2.2 Estudios Propuestos**

**Este Proyecto de Modificación de la Norma aplica para estudios de estabilidad :**

- **Acelerada**
- **Intermedia ( cuando se presente algún cambio significativo, o sea algún no cumplimiento de la especificación establecida, esto durante la estabilidad acelerada)**
- **Estabilidad a largo plazo.**

**Estos estudios estan indicados para:**

### **5.2.3 Fármaco nuevo (ingrediente activo nuevo)**

**Condiciones generales establecidas para realizar los estudios de estabilidad:**

Los estudios de estabilidad se deben realizar en al menos 3 lotes piloto del fármaco, fabricados bajo la misma ruta de síntesis y manufactura de los lotes de producción. Dichos estudios deben considerar el mismo sistema contenedor-cierre (sistema de envase) propuesto para su almacenamiento y distribución. El protocolo del estudio debe incluir los parámetros o atributos de calidad (especificación) que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que influyan en su calidad, seguridad y/o eficacia.

Se deben evaluar parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos, aplicando métodos analíticos indicativos de estabilidad validados. En cuanto a las condiciones de estudio y su duración estas deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco.

Lo anterior aplica también para los fármacos que a continuación se mencionan.

- Fármacos para almacenarse bajo condiciones de refrigeración (2°C – 8°C )
- Fármacos para almacenarse bajo condiciones de congelación

#### **5.2.4 Fármaco conocido (Ingrediente activo conocido)**

##### **Condiciones generales establecidas para realizar los estudios de estabilidad:**

Los estudios de estabilidad se deben realizar de acuerdo a 2 opciones.

La primera opción establece que en 2 lotes fabricados por la misma ruta de síntesis y manufactura de los lotes de producción bajo las condiciones de estudio para este caso (se presentan en la tabla B, caso general), además de someter un lote de producción ya aprobado aplicando la misma metodología

En la segunda opción se establece que en 3 lotes piloto fabricados por la misma ruta de síntesis, bajo las condiciones de estudio descritas en la primera opción. En esta opción los 3 primeros lotes de producción se deben someter a estudios a largo plazo bajo las condiciones de estudio para este caso (se presentan en la tabla B caso general). Dichos estudios deben considerar el mismo sistema contenedor–cierre (sistema de envase), propuesto para su almacenamiento y distribución.

El protocolo del estudio debe incluir los parámetros o atributos de calidad (especificación) que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que influyan en su calidad, seguridad y/o eficacia.

Se deben evaluar parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos, aplicando métodos analíticos indicativos de estabilidad validados. En cuanto a las condiciones de estudio y su duración éstas deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco.

Lo anterior aplica también para los casos siguientes.

- Fármacos sensibles a la temperatura (considerados para almacenarse en refrigeración y congelación)

### **5.2.5 Medicamento nuevo y Medicamento conocido**

#### **Condiciones generales establecidas para realizar los estudios de estabilidad:**

Los estudios de estabilidad se deben llevar a cabo en al menos 3 lotes del medicamento, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y utilizando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la producción de lotes destinados a la comercialización. Dos lotes de los tres deben ser lotes pilotos; el tercero puede ser de menor tamaño. Además cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos con diferentes lotes del ingrediente activo. Dichos estudios deben considerar el mismo sistema contenedor-cierre (sistema de envase) propuesto para su almacenamiento y distribución. El protocolo del estudio debe incluir los parámetros o atributos de calidad (especificación) que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que influyan en su calidad, seguridad y/o eficacia.

Se deben evaluar parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos, aplicando métodos analíticos indicativos de estabilidad validados. En cuanto a las condiciones de estudio y su duración éstas deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento.

Lo anterior aplica también para los casos siguientes.

### 5.2.6 Casos particulares.

- Medicamentos contenidos en envases permeables y semipermeables
  - Parenterales de gran y pequeño volumen y preparaciones líquidas para aplicación oftálmica, ótica y nasal envasados en bolsas de plástico, contenedores de plástico semirrigidos, ampolletas, viales y frascos con o sin gotero.
- Medicamentos líquidos en frascos de vidrio, viales o ampolletas de vidrio selladas, los cuales proveen una barrera impermeable a la pérdida de agua.
- Medicamentos para almacenarse en condiciones de refrigeración (2°C – 8°C )
- Medicamentos para almacenarse en condiciones de congelación (-5°C a - 20°C)

El estudio de estabilidad de un medicamento debe incluir las pruebas para las características específicas de cada una de las siguientes formas farmacéuticas. Cuando no se requiera de alguna de las pruebas indicadas, se deberá sustentar técnicamente su eliminación. En el caso de sustancias relacionadas o productos de degradación, deben determinarse únicamente si la monografía lo establece.

- Sólidos
  - Tabletas y grageas
  - Cápsulas
  - Polvos orales para reconstituir
  - Polvos para inhalación
- Semisólidos
  - Emulsión

- Soluciones y suspensiones orales
- Preparaciones tópicas
- Supositorios y óvulos
- Líquidos
  - Soluciones para inhalación
  - Oftálmicos y óticos
  - Parenterales de pequeño volumen para solución inyectable
  - Parenterales de pequeño volumen para inyectables reconstituibles
  - Parenterales de pequeño volumen para emulsiones inyectables
  - Parenterales de gran volumen
- Otras formas farmacéuticas
  - Aerosoles para inhalación nasal
  - Sprays nasales : soluciones y suspensiones
  - Aerosoles tópicos
  - Transdérmicos
  - Implantes de aplicación subcutánea dispositivos vaginales e intrauterinos que liberan fármaco.

Los documentos y otras consideraciones para obtener el registro de los medicamentos, se describen en la sección 6.1 de este trabajo.

### **5.3 REQUERIMIENTOS PARA PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE ACUERDO A LA GUIA TRIPARTITA ARMONIZADA INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONIZATION ICH Q1A (R2)**

Esta guía tiene por objetivo, establecer los requerimientos suficientes con fines de registro para pruebas de estabilidad de fármacos y medicamentos nuevos, y aplica en tres regiones que incluyen a la Comunidad Europea, Japón, y los Estados Unidos.

A continuación sólo se mencionan las pruebas, y algunas se definirán en el glosario al final de este trabajo.

#### **5.3.1 Fármacos nuevos**

- Prueba de estrés y condiciones para su realización , en la cual se debe incluir el efecto de los factores que afectan la estabilidad del fármaco tales como, temperatura, humedad, oxidación, pH, fotoestabilidad (prueba descrita en la guía ICH Q1B))

Condiciones para su realización

- Selección de lotes
- Sistema de contenedor-cierre
- Los estudios de estabilidad deben realizarse al fármaco envasado en el mismo sistema contenedor-cierre o uno que simule el sistema en el que se van a almacenar y distribuir.

Especificaciones

- Los estudios de estabilidad deben evaluar las características susceptibles de presentar cambios durante el almacenamiento y que impacten la estabilidad, seguridad o eficacia del fármaco, dichas evaluaciones deben considerar las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas.

- Frecuencia de prueba

#### Estudios para fármacos nuevos

- Aplican estudios de estabilidad a largo plazo y sus condiciones
- Estudios de Estabilidad Acelerada y sus condiciones
- Estudios de Estabilidad Intermedia (cuando se presenten cambios significativos en la estabilidad acelerada)

#### Condiciones de almacenamiento

En lo que se refiere a las condiciones de prueba definidas en esta guía, estas se basan en un análisis de los efectos climáticos en las tres regiones de la Comunidad Europea, Japón y los estados Unidos.

La temperatura cinética media en cualquier parte del mundo puede ser derivada de datos climáticos, y el mundo se puede dividir en 4 zonas climáticas I-IV. Esta guía considera las zonas I y II. El principio ha sido establecido, considerando que la información de estabilidad generada en cualquiera de las regiones de la zona, sea aceptable en las otras dos. Por otro lado las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios debe ser suficiente para abarcar las etapas de almacenamiento, embarque y uso subsecuente.

Los casos considerados en esta guía son:

- Caso general, que aplica para fármacos que no cuenten con una indicación específica de condiciones de almacenamiento.
- Casos particulares
  - Fármacos considerados para almacenamiento en refrigeración
  - Fármacos considerados para almacenamiento en congelación

- Fármacos considerados para almacenamiento por debajo de  $-20^{\circ}\text{C}$

En la guía también se considera que debe establecerse un compromiso de estabilidad que aplica cuando los datos de estabilidad a largo plazo de lotes primarios no cubran el periodo de reanálisis concedido al momento de la aprobación, el estudio se debe continuar después de la aprobación, con la finalidad de establecer el periodo de reanálisis de manera definitiva.

Para la evaluación se indica que la estabilidad se debe realizar en un mínimo de tres lotes del fármaco y analizar los datos de cada lote para determinar la variabilidad lote a lote, además de reunir la información del tipo de degradación y el modelo matemático que describe el proceso. Probar la bondad de ajuste al modelo matemático, estableciendo las pruebas estadísticas necesarias.

Por otro lado, en el punto de Informes/Identificaciones, se refiere a la información requerida que debe aparecer en la etiqueta del fármaco para su almacenamiento apropiado.

### **5.3.2 Medicamentos nuevos**

Para medicamentos, la guía establece que el diseño de los estudios que se mencionan a continuación, debe estar basado en el comportamiento, propiedades, y estudios de estabilidad del fármaco, además de experiencias obtenidas en los estudios clínicos de la formulación.

Algunos terminos que se mencionan en esta parte se definen en un glosario al final del presente trabajo

- Prueba de fotoestabilidad (prueba descrita en la guía ICH Q1B)

Condiciones para los estudios de estabilidad



- Selección de lotes
  - Los datos de estabilidad deben ser de al menos tres lotes primarios de producto a escala piloto (al menos los dos primeros, el tercero puede ser a menor escala si se justifica), fabricados con la misma formulación y envasados en el sistema contenedor-cierre propuesto para la comercialización del producto, y cuando sea posible se deben usar diferentes lotes del fármaco para la fabricación de los lotes para estudio de estabilidad bajo un proceso simulado al que se aplique con lotes de producción. Se deben realizar estudios separados en caso de que existan diferentes concentraciones, a menos que se utilice un sistema de “bracketing” o “matrixing”.
- Sistema de contenedor-cierre
  - Los estudios de estabilidad deben realizarse a productos envasados en el mismo sistema contenedor-cierre propuesto para la comercialización del producto, incluyendo el envase secundario y etiquetas del contenedor cuando esto aplique.
- Especificaciones
  - Los estudios de estabilidad deben evaluar las características susceptibles de presentar cambios durante el almacenamiento y que impacten la estabilidad, seguridad o eficacia del producto, dichas evaluaciones deben considerar las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, contenido de conservadores, especificaciones de productos de degradación y pruebas de funcionalidad. Para su evaluación

deben utilizarse métodos analíticos indicadores de estabilidad debidamente validados.

- Frecuencia de prueba
  - La guía indica la frecuencia de realización de los análisis, acorde al periodo de duración de las pruebas.

#### Estudios para productos nuevos

- Estudios de estabilidad a largo plazo y sus condiciones
- Estudios de Estabilidad Acelerada y sus condiciones
- Estudios de Estabilidad Intermedia (cuando se presenten cambios significativos en la estabilidad acelerada)
- Diseños reducidos (estudios de “matrixing” o “bracketing” se pueden realizar si se justifican adecuadamente)

#### Condiciones de almacenamiento

En lo que se refiere a las condiciones de prueba definidas en esta guía, estas se basan en un análisis de los efectos climáticos en las tres regiones de la Comunidad Europea, Japón y los Estados Unidos.

La temperatura cinética media en cualquier parte del mundo puede ser derivada de datos climáticos, y el mundo se puede dividir en 4 zonas climáticas I-IV. Esta guía considera las zonas I y II. El principio ha sido establecido, considerando que la información de estabilidad generada en cualquiera de las regiones de la zona, sea aceptable en las otras dos. Por otro lado las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios debe ser suficiente para abarcar las etapas de almacenamiento, embarque y uso subsecuente.

Los casos considerados para medicamentos son:

- Caso general, que aplica a los medicamentos que no requieran condiciones específicas de almacenamiento
- Casos particulares:
  - Productos envasados en contenedores impermeables
  - Productos envasados en contenedores semipermeables
  - Productos considerados para almacenamiento en refrigeración
  - Productos considerados para almacenamiento en congelación
  - Productos considerados para almacenamiento por debajo de  $-20^{\circ}\text{C}$  (se deben tratar de acuerdo al caso que corresponda, caso por caso)

En la guía también se considera que debe establecerse un compromiso de estabilidad que aplica cuando los datos de estabilidad a largo plazo de lotes primarios no cubran el periodo de vida de anaquel concedido al momento de la aprobación, el estudio se debe continuar después de la aprobación, con la finalidad de establecer el periodo de vida de anaquel de manera definitiva.

Para la evaluación se indica que la estabilidad se debe realizar en un mínimo de tres lotes del fármaco y analizar los datos de cada lote para determinar la variabilidad lote a lote, además de reunir la información del tipo de degradación y el modelo matemático que describe el proceso. Probar la bondad de ajuste al modelo matemático, estableciendo las pruebas estadísticas necesarias.

Por otro lado, en el punto de Informes/Identificaciones, se refiere a la información requerida que debe aparecer en la etiqueta del fármaco para su almacenamiento apropiado.

6.0 ANALISIS DE CONDICIONES DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD  
DENTRO DE LAS NORMAS

**Tabla A**

<b>REQUERIMIENTOS</b>			
<b>Fármaco nuevo</b>			
Condiciones del caso general			
Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
<b>Estabilidad a Largo plazo</b>	Condiciones: 25°C±2°C/60% HR±5% HR o 30°C±2°C/65% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: Cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses durante el segundo y anualmente en adelante.	<b>Para fines de registro de un medicamento con fármacos nuevos en México, el fabricante del medicamento debe presentar ante la Secretaría de Salud estudios de estabilidad acelerada y/o a largo plazo de 3 lotes de (los) fármaco(s) efectuados por el fabricante de los mismos, utilizando métodos analíticos validados</b>	Condiciones: 25°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0,3,6,9 y 12 meses
<b>Estabilidad Acelerada</b>	Condiciones: 40°C±2°C/75% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: Se recomienda un mínimo de 3 puntos, incluyendo análisis inicial y final		Condiciones: 40°C±2°C/75% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6, meses
<b>Estabilidad Intermedia</b>	Condiciones: 30°C±2°C/65% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: Se recomienda un mínimo de 4 puntos, incluyendo análisis inicial y final Realización: Cuando se detecten cambios significativos en estabilidad acelerada <b>No realización: Cuando las condiciones de estabilidad a largo plazo sea de 30°C±2°C/65% HR±5% HR</b>		Condiciones: 30°C±2°C/65% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0, 3 y 6 meses Al momento del registro del medicamento que lo contenga y seguir el estudio hasta 12 meses Realización: Cuando se detecten cambios significativos en estabilidad acelerada

**Tabla A**  
(Continuación)

**REQUERIMIENTOS**

**Fármacos nuevos que deben almacenarse en refrigeración**

Condiciones de casos particulares

Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
<b>Estabilidad a Largo plazo</b>	Condiciones: 5°C±3°C Tiempo: 12 meses Frecuencia: Cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses durante el segundo y anualmente en adelante.	<b>Para fines de registro de un medicamento con fármacos nuevos en México, el fabricante del medicamento debe presentar ante la Secretaría de Salud estudios de estabilidad acalorada y/o a largo plazo de 3 lotes de (los) fármaco(s) efectuados por el fabricante de los mismos, utilizando métodos analíticos validados</b>	Condiciones: 5°C±3°C Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0, 3, 6, 9 y 12 meses
<b>Estabilidad Acelerada</b>	Condiciones: 25°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: Se recomienda un mínimo de 3 puntos, incluyendo análisis inicial y final. Cuando ocurran cambios significativos en este estudio entre los 3 y 6 meses el periodo de reanálisis propuesto debe basarse en los datos del estudio a largo plazo		Condiciones: 25°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6 meses Cuando ocurran cambios significativos en este estudio entre los 3 y 6 meses el periodo de reanálisis propuesto debe basarse en los datos del estudio a largo plazo

**Fármacos nuevos que deben almacenarse en congelación**

Condiciones de casos particulares

Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
<b>Estabilidad a Largo plazo</b>	Condiciones: -20°C±5°C Tiempo: 12 meses Frecuencia: Cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses durante el segundo y anualmente en adelante Aplica: fármacos con periodo de reanálisis propuesto de 12 meses		Condiciones: -20°C±5°C Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0, 3, 6, 9 y 12 meses Para este tipo de fármacos, el periodo de reanálisis propuesto debe basarse en los datos del estudio a largo plazo
<b>Estudio para evaluar el impacto de las "excursiones cortas" (ej. Manejo y embarque)</b>	Condiciones: 5°C±3°C o 25°C±2°C Tiempo: Periodo apropiado según sea el caso		Condiciones: 5°C±3°C o 25°C±2°C Tiempo: Periodo apropiado según sea el caso

**Tabla A**  
**(Continuación)**

**REQUERIMIENTOS**

**Fármacos nuevos que deben almacenarse por debajo de  $-20^{\circ}\text{C}$**

Condiciones de casos particulares

Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
	Deben ser tratados caso por caso		No considera este punto

**Análisis de la tabla A**

Dada la importancia del fármaco en las características y estabilidad del medicamento, es un gran avance el incluir la evaluación del principio activo, ya que en gran medida nos interesa asegurar que éste no descomponga ni contribuya a la inestabilidad del producto. A continuación se analiza la tabla A punto por punto.

El punto sobre los requerimientos necesarios para fármacos nuevos, nos muestra que la norma vigente no incluye los estudios para dichos fármacos, pero indica que para el registro de medicamentos con “farmacos nuevos” el fabricante debe presentar ante la Secretaria de Salud, estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo realizados por el fabricante del fármaco, por otro lado, el proyecto de modificación muestra un esquema semejante al propuesto por la norma ICH Q1A (R2), a excepción de los siguientes puntos:

- En la norma ICH se dan 2 opciones de condiciones de almacenamiento para la realización del estudio a largo plazo en el caso general, e indica que la decisión de seguir uno u otro es responsabilidad de quien quiere registrar.
- En el estudio de estabilidad intermedia el tiempo del estudio es diferente ya que para ICH es de 6 meses y para el proyecto es de 12 meses, en este mismo punto la norma ICH indica que cuando se opte por la condición de  $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ HR}\pm 5\% \text{ HR}$  no se lleve acabo el estudio intermedio y en el proyecto de norma esto no se considera
- En el punto que se refiere a fármacos para almacenarse en condiciones por debajo de  $-20^{\circ}\text{C}$  la norma ICH indica que se debe tratar caso por caso y en el caso del proyecto este no contempla ese tipo de fármacos.

Como puede observarse, para este primer caso, hay un avance importante en nuestra Normatividad, ya que de solicitar que el fabricante del medicamento presente los

estudios de estabilidad de los fármacos nuevos, en el Proyecto de Modificación de la NOM-073-SSA1-1993 ya se indican las condiciones y criterios para realizar la evaluación de los fármacos nuevos, además que al comparar con los criterios internacionales de la Norma ICH Q1A (R2) existe congruencia de los requisitos.

**Tabla B****REQUERIMIENTOS****Fármacos conocidos**

## Condiciones del caso general

Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
<b>Estabilidad a Largo plazo</b>	No considera fármacos conocidos (No está en el alcance del documento)	No considera fármacos conocidos	<p>Condiciones: Se establecen dos opciones para la realización del estudio de estabilidad.</p> <p>Primera opción 25°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6 meses</p> <p>Segunda opción 25°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0, 3, 6, 9 y 12 meses</p> <p>Para un fármaco con un periodo de reanálisis propuesto de al menos 12 meses se debe continuar el estudio a largo plazo con una frecuencia de cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo y anualmente después del periodo de reanálisis propuesto</p>
<b>Estabilidad Acelerada</b>			<p>Condiciones: 40°C±2°C/75% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6 meses</p>
<b>Estabilidad Intermedia</b>			<p>Condiciones: 30°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0,3 y 6 meses</p> <p>Al momento del registro del medicamento que lo contenga y seguir el estudio hasta 12 meses</p> <p>Realización: Cuando se detecten cambios significativos en estabilidad acelerada</p>



**Tabla B**  
**(Continuación)**

**REQUERIMIENTOS**

**Fármacos conocidos que deben almacenarse en refrigeración**

Condiciones de casos particulares

Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
Estabilidad a Largo plazo			Condiciones: 5°C±3C Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0, 3, 6, 9 y 12 meses
Estabilidad Acelerada	No considera fármacos conocidos (No esta en el alcance del documento)	No considera fármacos conocidos	Condiciones: 25°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6 meses Cuando ocurran cambios significativos en este estudio entre los 3 y 6 meses el periodo de reanálisis propuesto debe basarse en los datos del estudio a largo plazo

**Fármacos conocidos que deben almacenarse en congelación**

Condiciones de casos particulares

Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
Estabilidad A largo plazo			Condiciones: -20°C±5°C Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0, 3, 6, 9 y 12 meses Para este tipo de fármacos, el periodo de reanálisis propuesto debe basarse en los datos del estudio a largo plazo
Estudio para evaluar el impacto de las excursiones cortas (ej. Manejo y embarque)	No considera fármacos conocidos (No esta en el alcance del documento)	No considera fármacos conocidos	Condiciones: 5°C±3°C o 25°C±2°C Tiempo: Periodo apropiado segun sea el caso

## **Análisis de la tabla B**

Dado que en el país la mayoría de medicamentos que se registran contienen fármacos conocidos, un punto importante es que el Proyecto considera la evaluación de éstos, que aunado con los requisitos establecidos en la NOM-164-SSA1-1998 Buenas Prácticas de Fabricación para fármacos, permitan un mejor control en la calidad de los principios activos y por lo tanto en la calidad y estabilidad de los productos elaborados con ellos.

Estas Normas son el inicio en nuestro país, de un mayor control de la autoridad sanitaria hacia los fabricantes de fármacos, cuyas características son muy importantes para el diseño, calidad y estabilidad de los medicamentos.

Como podemos observar en la tabla, dentro de los avances del Proyecto de Modificación a la NOM-073-SSA1-1993, a diferencia de la Norma que rige actualmente los estudios de estabilidad, desgloza las condiciones y criterios para evaluar los fármacos conocidos y da bases sólidas para establecer los tiempos de reanálisis y vigencias de los principios activos, de manera que la información recopilada de la estabilidad de los fármacos será una base importante para el diseño y la estabilidad de los medicamentos que los incluyan.

**Tabla C**

<b>REQUERIMIENTOS</b>				
<b>Medicamento nuevo</b>				
Condiciones del caso general				
Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003	
<b>Estabilidad a Largo plazo</b>	Condiciones: 25°C±2°C/60% HR±5% HR o 30°C±2°C/65% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: Cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses durante el segundo y anualmente en adelante.	Condiciones: 30°C±2°C Tiempo: Igual al periodo de Caducidad Tentativo Frecuencia: Cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses durante el segundo y anualmente en adelante.	Condiciones: 25°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0,3,6,9 y 12 meses	
	<b>Estabilidad Acelerada</b>	Condiciones: 40°C±2°C/75% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: Se recomienda un mínimo de 3 puntos, incluyendo análisis inicial y final	<b>Condiciones para Formas farmacéuticas Sólidas:</b> 40°C±2°C/75% HR±5% HR Tiempo: 180 días Frecuencia: 30, 60 90 y 180 días	Condiciones: 40°C±2°C/75% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6,meses
			<b>Condiciones para Formas farmacéuticas Líquidas y Semisólidas:</b> 40°C±2°C/Humedad Ambiente Tiempo: 180 días Frecuencia: 30, 60 90 y 180 días	
		<b>Condiciones para todas las Formas farmacéuticas:</b> 30°C±2°C/Humedad Ambiente Tiempo: 180 días Frecuencia: Inicial, 90 y 180 días		
<b>Estabilidad Intermedia</b>	Condiciones: 30°C±2°C/65% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: Se recomienda un mínimo de 4 puntos, incluyendo análisis inicial y final Realización: Cuando se detecten cambios significativos en estabilidad acelerada No realización: Cuando las condiciones de estabilidad a largo plazo sea de 30°C±2°C/65% HR±5% HR	<b>No considera este punto</b>	Condiciones: 30°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0,3 y 6 meses Al momento del registro del medicamento y seguir el estudio hasta 12 meses Realización: Cuando se detecten cambios significativos en estabilidad acelerada	

**Tabla C**  
(Continuación)

**REQUERIMIENTOS**

<b>Medicamentos nuevos envasados en contenedores impermeables</b>			
Condiciones de casos particulares			
Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
<b>Estabilidad a Largo plazo</b>	Condiciones: Para este tipo de medicamentos el estudio de estabilidad puede realizarse en condiciones de humedad ambiente o controladas	<b>No considera este punto</b>	Condiciones: 25°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0, 3, 6, 9 y 12 meses
<b>Estabilidad Acelerada</b>			Condiciones: 40°C±2°C/75% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6 meses
<b>Estabilidad Intermedia</b>			Condiciones: 30°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0,3, 6, 9 y 12 meses
<b>Medicamentos nuevos envasados en contenedores semipermeables</b>			
Condiciones de casos particulares			
Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
<b>Estabilidad Largo plazo</b>	Condiciones: 25°C±2°C/40% HR±5% HR o 30°C±2°C/35% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: Cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses durante el segundo y anualmente en adelante.	<b>No considera este punto</b>	Condiciones: 25°C±2°C/40% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0,3,6,9 y 12 meses
<b>Estabilidad Acelerada</b>	Condiciones: 40°C±2°C/No más de 25% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: Se recomienda un mínimo de 3 puntos, incluyendo análisis inicial y final		Condiciones: 40°C±2°C/15% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6, meses
<b>Estabilidad Intermedia</b>	Condiciones: 30°C±2°C/65% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: Se recomienda un mínimo de 4 puntos, incluyendo análisis inicial y final Realización: Cuando se detecten cambios significativos en estabilidad acelerada <b>No realización: Cuando las condiciones de estabilidad a largo plazo sea de 30°C±2°C/65% HR±5% HR</b>		Condiciones: 30°C±2°C/40% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0,3, 6 y 12 meses

**Tabla C**  
(Continuación)

**REQUERIMIENTOS**

**Medicamentos nuevos envasados en contenedores permeables**

Condiciones de casos particulares

Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
Estabilidad a Largo plazo	No considera este punto	No considera este punto	Condiciones: 25°C±2°C/40% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0,3,6,9 y 12 meses
Estabilidad Acelerada			Condiciones: 40°C±2°C/15% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6,meses
Estabilidad Intermedia			Condiciones: 30°C±2°C/40% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0, 3, 6 y 12 meses

**Medicamentos nuevos que deben almacenarse en refrigeración**

Condiciones de casos particulares

Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
Estabilidad a Largo plazo	Condiciones: 5°C±3°C Tiempo: 12 meses Frecuencia: Cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses durante el segundo y anualmente en adelante. se establece que el tiempo de vida de anaquel de este tipo de medicamentos, debe basarse en los datos del estudio a largo plazo	No considera este punto	Condiciones: 5°C±3°C Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0, 3, 6, 9 y 12 meses
Estabilidad Acelerada	Condiciones: 25°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: Se recomienda un mínimo de 3 puntos, incluyendo inicial y final. Cuando ocurran cambios significativos en este estudio entre los 3 y 6 meses, se establece que el tiempo de vida de anaquel de este tipo de medicamentos, debe basarse en los datos del estudio a largo plazo		Condiciones: 25°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6 meses

**Tabla C**  
**(Continuación)**

**REQUERIMIENTOS**

<b>(*) Medicamentos nuevos que deben almacenarse en congelación</b>			
Condiciones de casos particulares			
Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
<b>Estabilidad a Largo plazo</b>	Condiciones: -20°C±5°C Tiempo: 12 meses Frecuencia: Cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses durante el segundo y anualmente en adelante Se establece que el tiempo de vida de anaquel propuesto de este tipo de medicamentos, debe basarse en los datos del estudio a largo plazo	No considera este punto	Condiciones: -15°C±5°C Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0, 3, 6, 9 y 12 meses
<b>Estabilidad Acelerada</b>	Condiciones: 5°C±3°C o 25°C±2°C Tiempo: Periodo apropiado según sea el caso Para la evaluación del impacto de las excursiones cortas donde no se cumpla con las condiciones establecidas en la etiqueta		Condiciones: 5°C±3°C Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6 meses
<b>Medicamentos nuevos que deben almacenarse por debajo de -20°C</b>			
Condiciones de casos particulares			
Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
	Deben ser tratados caso por caso	No considera este punto	No considera este punto

- (\*) Para medicamentos nuevos que deben almacenarse en congelación, la Norma ICH establece:
- En ausencia de estudio de estabilidad acelerada y para evaluar el impacto de las "excursiones cortas", fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a las siguientes condiciones.
- Condiciones:  
25°C±2°C/60% HR±5% HR
- Tiempo: 6 meses
- Frecuencia: Se recomienda un mínimo de 3 puntos, incluyendo análisis inicial y final. Cuando ocurran cambios significativos en este estudio entre los 3 y 6 meses.

## Análisis de la tabla C

Como se observa en los esquemas de evaluación de medicamentos nuevos se establecen diferentes condiciones considerando el sistema contenedor- cierre como un factor importante.

Este es un avance importante en la regulación Nacional, ya que las interacciones entre el producto y el contenedor también puede impactar en la estabilidad del medicamento dependiendo de sus características. A continuación se analiza la tabla C punto por punto.

- En el estudio de estabilidad a largo plazo para medicamentos nuevos en su caso general, nos muestra que la norma vigente solo incluye una condición de estudio y el tiempo de estudio lo relaciona directamente con el periodo de caducidad tentativo (12 meses), por otro lado, el Proyecto de Modificación muestra un esquema semejante al propuesto por la Norma ICH Q1A (R2), excepto porque, en la norma ICH se dan 2 opciones de condiciones de almacenamiento para la realización del estudio a largo plazo en el caso general, e indica que la decisión de seguir uno u otro es responsabilidad de quien quiere registrar el producto.
- En la estabilidad acelerada el esquema de la Norma ICH y el Proyecto de Modificación son semejantes. En el caso de la norma vigente ésta establece las condiciones para cada tipo de medicamentos y sus condiciones específicas para cada caso.
- La estabilidad Intermedia es un concepto nuevo que la Norma vigente no considera; la Norma ICH y el Proyecto de Modificación difieren en cuanto a la humedad, en las condiciones de almacenamiento, además del tiempo del estudio ya que para ICH es de 6 meses y para el proyecto es de 12 meses, en este mismo punto la norma ICH indica que cuando se opte por la condición de  $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ HR}\pm 5\% \text{ HR}$  no se llevará a cabo el estudio intermedio mientras que en el Proyecto de Norma no se considera que la estabilidad intermedia se realizará cuando ocurran cambios significativos durante la estabilidad acelerada.
- En el estudio de estabilidad a largo plazo **para medicamentos envasados en contenedores semipermeables**, la norma vigente no los contempla, en el caso de la norma ICH se dan 2 opciones de condiciones de almacenamiento para la realización del estudio e indica que la decisión de seguir uno u otro es responsabilidad de quien

quiere registrar, en el caso del proyecto de modificación solo marca una opción de condiciones de almacenamiento , en lo que respecta al tiempo y frecuencia son iguales en ambas normas

- En el estudio de estabilidad acelerada para medicamentos envasados en contenedores semipermeables la Norma vigente no lo contempla, en el caso de la norma ICH se establece un limite de no mas de 25% HR para la condición de humedad mientras que en el Proyecto de Modificación se marca un valor que es del 15% de HR; en lo que se refiere al tiempo y frecuencia del estudio son similares.
- En el estudio de estabilidad Intermedia para medicamentos envasados en contenedores semipermeables la Norma vigente no considera dicho estudio, en el caso de la Norma ICH y el Proyecto de Modificación si, en ambas las condiciones de almacenamientos son similares, en lo que respecta al tiempo del estudio es diferente ya que la Norma ICH indica 6 meses y el Proyecto de Modificación 12 meses, otra diferencia es que la Norma ICH indica que cuando se opte por la condición de  $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ HR}\pm 5\% \text{ HR}$  no se lleve acabo el estudio intermedio.
- En el caso de **medicamentos envasados en contenedores permeables** la Norma vigente y la Norma ICH no los consideran, el Proyecto de Modificación de la Norma establece las condiciones para su realización en los 3 estudios de estabilidad, largo plazo, acelerada y condición intermedia.
- En el estudio de estabilidad a largo plazo para medicamentos considerados para almacenarse en condiciones de refrigeración la Norma vigente no los considera, la Norma ICH y el Proyecto de Modificación presentan un esquema muy semejante en lo que respecta a las condiciones, tiempo y frecuencia de análisis.
- En el estudio de estabilidad acelerada para **medicamentos considerados para almacenarse en refrigeración** la Norma vigente no los considera, la Norma ICH y el Proyecto de Modificación presentan un esquema muy semejante, con la condición particular en la Norma ICH que cuando ocurran cambios significativos entre los 3 y 6 meses de la estabilidad acelerada el tiempo de vida de anaquel propuesto se debe basar en los datos del estudio a largo plazo.
- En el estudio de estabilidad a largo plazo **para medicamentos considerados para almacenarse en condiciones de congelación** la Norma vigente no los considera, la



Norma ICH establece como condiciones de almacenamiento  $-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$  y el proyecto de modificación establece  $-15^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ , el tiempo de estudio es similar, además la Norma ICH establece para este tipo de medicamentos que su periodo de vida útil debe basarse en los datos del estudio de estabilidad a largo plazo

- En el estudio de estabilidad acelerada para **medicamentos considerados para almacenarse en condiciones de congelación** la Norma vigente no los considera, la Norma ICH no establece el estudio formal sino que lo indica para evaluar el Impacto de las “excursiones cortas” fuera de las especificaciones establecidas en la etiqueta (ej. Manejo y embarque), en el caso del proyecto de modificación de la norma si establece el estudio y sus condiciones.
- En el caso de los **medicamentos que deben almacenarse por debajo de  $-20^{\circ}\text{C}$**  la Norma ICH indica que se debe tratar caso por caso mientras que para el Proyecto y la Norma vigente no esta considerado.

Como podemos observar el Proyecto de Norma representa un avance importante en los esquemas de evaluación de los medicamentos ya que pasa de un sólo esquema general que considera la estabilidad acelerada y largo plazo para todos los tipos de producto en cualquier tipo de material de empaque, a la descripción caso por caso, considerando el tipo de sistema contenedor-cierre (impermeables, semipermeables, permeables), y las características del producto, esto es, aquellos que requieren permanecer en condiciones de refrigeración o congelación y que indudablemente requieren un esquema particular y acorde con sus características para su evaluación.

También, como se observa las condiciones descritas en el Proyecto de Modificación de la NOM-073-SSA1-1993, son acordes con los criterios internacionales como se ve en la columna de requerimientos que marca la ICH Q1A (R2).

**Tabla D****REQUERIMIENTOS****Medicamento conocido**

## Condiciones del caso general

Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
<b>Estabilidad A largo plazo</b>	<b>No Considera medicamento conocido ( No esta en el alcance del documento)</b>	Condiciones: 30°C±2°C Tiempo: <b>Igual al periodo de Caducidad Tentativo</b> Frecuencia: Cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses durante el segundo y anualmente en adelante.	Condiciones: 25°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0,3,6,9 y 12 meses
<b>Estabilidad Acelerada</b>		Condiciones <b>para Formas farmacéuticas Sólidas</b> : 40°C±2°C/75% HR±5% HR Tiempo: 90 días Frecuencia: 30, 60 y 90 días	Condiciones: 40°C±2°C/75% HR±5% HR Tiempo: 3 meses Frecuencia: 0, 1 y 3 ,meses
		Condiciones <b>para Formas farmacéuticas Líquidas y Semisólidas</b> : 40°C±2°C/Humedad Ambiente Tiempo: 90 días Frecuencia: 30, 60 y 90 días	
		Condiciones <b>para todas las Formas farmacéuticas</b> : 30°C±2°C/Humedad Ambiente Tiempo: 90 días Frecuencia: Inicial y 90 días	
<b>Estabilidad Intermedia</b>		<b>No Considera este punto</b>	Condiciones: 30°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0,3 y 6 meses Al momento del registro del medicamento y seguir el estudio hasta 12 meses Realización: Cuando se detecten cambios significativos en estabilidad acelerada

**Tabla D**  
**(Continuación)**

**REQUERIMIENTOS**

<b>Medicamentos conocidos envasados en contenedores impermeables</b>			
Condiciones de casos particulares			
Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
Estabilidad A largo plazo	No Considera medicamento conocido (No esta en el alcance del documento)	No considera este punto	Condiciones: 25°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0, 3, 6, 9 y 12 meses
Estabilidad Acelerada			Condiciones: 40°C±2°C/75% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6 meses
Estabilidad Intermedia			Condiciones: 30°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0,3, 6, 9 y 12 meses
<b>Medicamentos conocidos envasados en contenedores semipermeables</b>			
Condiciones de casos particulares			
Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
Estabilidad A largo plazo	No Considera medicamento conocido (No esta en el alcance del documento)	No considera este punto	Condiciones: 25°C±2°C/40% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0,3,6,9 y 12 meses
Estabilidad Acelerada			Condiciones: 40°C±2°C/15% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6 meses
Estabilidad Intermedia			Condiciones: 30°C±2°C/40% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0,3, 6 y 12 meses

**Tabla D**  
(Continuación)

**REQUERIMIENTOS**

<b>Medicamentos conocidos envasados en contenedores permeables</b>			
Condiciones de casos particulares			
Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
Estabilidad A largo plazo	No Considera medicamento conocido (No esta en el alcance del documento)	No considera este punto	Condiciones: 25°C±2°C/40% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0,3,6,9 y 12 meses
Estabilidad Acelerada			Condiciones: 40°C±2°C/15% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6, meses
Estabilidad Intermedia			Condiciones: 30°C±2°C/40% HR±5% HR Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0, 3, 6 y 12 meses
<b>Medicamentos conocidos que deben almacenarse en refrigeración</b>			
Condiciones de casos particulares			
Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
Estabilidad A largo plazo	No Considera medicamento conocido (No esta en el alcance del documento)	No considera este punto	Condiciones: 5°C±3°C Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0, 3, 6, 9 y 12 meses
Estabilidad Acelerada			Condiciones: 25°C±2°C/60% HR±5% HR Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6 meses
<b>Medicamentos conocidos que deben almacenarse en congelación</b>			
Condiciones de casos particulares			
Pruebas	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003	NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003
Estabilidad A largo plazo	No Considera medicamento conocido (No esta en el alcance del documento)	No considera este punto	Condiciones: -15°C±5°C Tiempo: 12 meses Frecuencia: 0, 3, 6, 9 y 12 meses
Estabilidad Acelerada			Condiciones: 5°C±3°C Tiempo: 6 meses Frecuencia: 0, 3 y 6 meses

## **Análisis de la tabla D**

En el caso de los medicamentos conocidos representa un punto importante dentro del esquema Nacional para evaluar la estabilidad de los medicamentos, ya que la mayoría de los productos que se comercializan en el país caen dentro de esta categoría.

Como ya se mencionó, un punto a resaltar dentro de las mejoras que propone el Proyecto de Modificación a la NOM-073, es la evaluación de los medicamentos dentro de su material de empaque como un sistema completo, susceptible de interactuar, no sólo al interior de la forma farmacéutica, sino al exterior con los componentes del envase o aun más, con las posibles interacciones con factores externos debido a las características de permeabilidad del material del sistema contenedor-cierre.

- En el estudio de estabilidad a largo plazo para medicamentos conocidos en su caso general, la Norma vigente sólo incluye una condición de estudio y el tiempo se relaciona directamente con el periodo de caducidad tentativo, en el caso del Proyecto de Modificación se establecen condiciones diferentes, considerando el factor Humedad Relativa.
- En la estabilidad acelerada el Proyecto de Modificación indica las condiciones sin especificar el tipo de medicamento, simplificando el esquema respecto a la Norma vigente que establece las condiciones para cada tipo de forma farmacéutica y sus condiciones específicas para cada caso.
- Para la estabilidad Intermedia la Norma vigente no la incluye, en el caso del Proyecto de Modificación se establecen las condiciones para su realización y el criterio a seguir.
- En el caso de los medicamentos envasados en contenedores semipermeables, permeables e impermeables, así como para los medicamentos considerados para almacenarse en refrigeración y en congelación, son el nuevo esquema propuesto en el Proyecto de Modificación de la Norma.

## 6.1 ASPECTOS PARTICULARES

**Tabla E** Puntos de cada uno de los documentos legales considerados relevantes.

NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003
Establece que para un medicamento con un fármaco fotosensible el material de envase primario utilizado para este tipo de fármaco, debe proporcionar protección a la luz para demostrar la estabilidad del producto evaluando lo anterior en un lote conservado bajo condiciones de luz natural o de luz artificial, semejando las condiciones naturales, durante un periodo de tres meses con análisis inicial y final.	No considera el punto	La norma establece para fármacos, como parte de la prueba de estrés y para medicamentos, la prueba de fotoestabilidad, e indica que se puede realizar en un solo lote de producto. La prueba se describe en la guía ICHQ1B
<p><b>Análisis:</b> El Proyecto de Modificación de la Norma 073 no considera el punto, por lo tanto presenta una deficiencia ya que la Norma vigente si establece condiciones de estudio para la evaluación de la fotoestabilidad. En el caso de la Norma ICH se refiere a una guía particular para la realización de esta prueba, lo que denota la importancia de considerar la evaluación de productos sensibles a la luz.</p>		
NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003
Cuando un medicamento en particular no pueda cumplir con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura descritas en la estabilidad acelerada, se deben realizar estabilidad a largo plazo bajo las condiciones particulares y el tiempo en que se propone conservar y/o usar el producto	Cuando ocurran cambios significativos a cualquier tiempo durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se debe llevar a cabo una condición adicional intermedia a $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ HR}\pm 5\% \text{ HR}$ durante 12 meses; presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses al momento del registro del medicamento que lo contenga y continuar el estudio hasta 12 meses	Para estudios intermedios: Se recomienda realizar un mínimo de cuatro puntos, incluyendo el análisis inicial y final. Se deberá realizar cuando se detecten cambios significativos en el estudio acelerado
<p><b>Análisis:</b> La Norma vigente hace una consideración particular para un medicamento y al analizar el texto se encuentra similitud con lo establecido en el Proyecto de Modificación de la Norma y la Norma ICH, con la diferencia que las 2 últimas si le dan mayor realce al punto al establecer las condiciones para la evaluación de los cambios que se mencionan, definiendo también aquellos cambios significativos que nos llevarán a realizar la evaluación bajo la condición intermedia.</p>		

NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003
En el caso de reproceso de un lote de medicamento, se debe tener toda la información del reproceso que implique cambios significativos con respecto al proceso original, confirmando la estabilidad del lote con un análisis adicional a un tiempo y temperatura máximos demostrando que dicho reproceso no modifica las especificaciones del producto.	Cuando un lote de medicamento sea reprocesado, se debe tener toda la información del reproceso firmada por el químico responsable. Cuando el reproceso implique cambios significativos respecto al proceso original, se debe de confirmar la estabilidad del lote con un análisis adicional a un tiempo y temperatura máximos (De acuerdo al caso general indicado para medicamentos conocidos)	No considera el punto
<p><b>Análisis:</b> En este punto se observa que la Norma vigente indica de manera general que debe confirmarse la estabilidad del lote en el caso de que se realice el reproceso de un lote de medicamento, a diferencia del Proyecto de Modificación que si establece un esquema de estudio donde indica condiciones, tiempo y frecuencia para su realización.</p>		

NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003
Cualquier modificación significativa a la fórmula o al proceso de fabricación originales del medicamento registrado, se deben justificar los cambios con un estudio de estabilidad como la acelerada de al menos 2 lotes, para demostrar la estabilidad del medicamento como el original, asignándole la misma caducidad que tenia antes de la modificación.	<b>Estudios de estabilidad para modificaciones a las condiciones de registro. Esta norma contempla los siguientes cambios.</b> Componentes y composición de la formulación. Sitio de manufactura. Tamaño del lote. Manufactura. Equipo. Proceso. <b>Cambios en fármaco (ingrediente activo)</b> Sistema contenedor-cierre Realizar el estudio de estabilidad , presentar los datos y la solicitud de modificación a las condiciones de registro.	No considera el punto
<p><b>Análisis:</b> Como se observa la Norma vigente no se establece claramente cuando se realiza un cambio que amerite realizar la modificación del registro. En el caso del Proyecto de Modificación de la Norma se establecen claramente los puntos que se consideran cambios significativos y elimina la interpretación subjetiva.</p>		

NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003
<p><b>Los reportes de los estudios de estabilidad de medicamentos deben proporcionar la siguiente información:</b></p> <p>Información general del medicamento Denominación distintiva o marca comercial Forma farmacéutica y concentración Proveedor del fármaco Fórmula cuantitativa unitaria y por tamaño de lote, incluyendo la variación justificada del ajuste de los aditivos</p> <p>Protocolo del estudio Número de lotes seleccionados Tiempos de muestreo Para medicamentos que deben ser reconstituidos datos de la estabilidad de la formulación tanto antes como después de la reconstitución Condiciones de almacenamiento 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 método químico, en productos biológicos, se debe demostrar su equivalencia con el método biológico</p> <p>Resumen general del procedimiento de manufactura de los lotes empleados en el estudio</p> <p>Bibliografía</p>	<p><b>Informe del estudio</b> Debe contar con los siguientes puntos: Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica y concentración Número y tamaño del o los lotes y fecha de manufactura Nombre del fabricante del o los fármacos Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento, fuente de cada dato obtenido y fecha de análisis Datos individuales, el promedio, la desviación estandar, y el coeficiente de variación Evaluación de datos, incluir las gráficas, si procede Métodos estadísticos y fórmulas utilizadas Resultado del análisis estadístico y conclusiones Propuesta del periodo de caducidad</p> <p><b>Protocolo de estabilidad</b> Debe contener la siguiente información: Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica y concentración En el caso de medicamentos, fabricante y grado técnico del o los fármacos y excipientes Tipo, tamaño y número de lotes Tipo, tamaño y fuente de los contenedores y cierres Condiciones del estudio Tiempos de muestreo y análisis Parámetros de prueba Criterios de aceptación Referencia de los métodos analíticos por parámetro y su validación, si procede Diseño reducido de análisis, cuando se justifique.</p>	<p>No considera el punto</p>
<p><b>Análisis:</b> Como se observa la Norma vigente presenta en forma muy general lo referente a el informe y protocolo relacionados con la estabilidad de medicamentos. En el caso del Proyecto de modificación este puntualiza de manera detallada los puntos necesarios para cumplir con la Norma y evita las interpretaciones particulares de los fabricantes.</p>		



NOM-073-SSA1-1993	Proyecto de Modificación NOM-073 de Agosto del 2003	Norma ICH Q1A (R2) de Noviembre del 2003
<p>Estudios de anaquel. El número de lotes que se deben analizar anualmente es el siguiente: Si se fabrican de 1 a 20 lotes por año, analizar 1 lote por año y si se fabrican más de 20 lotes por año se analizan 2 lotes por año.</p>	<p><b>Programa anual de estabilidades.</b> Un año después de fabricar los 3 primeros lotes de producción, se debe implementar un programa anual para los medicamentos registrados y comercializados <b>para monitorear las características de estabilidad.</b> Someter un lote de cada concentración en cada sistema contenedor/cierre aprobado (frascos, blisters, etc.), a (<math>25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ HR} \pm 5\%</math>), en todos los años siguientes en los que se fabrique. Si el intervalo de manufactura es mayor que un año, el siguiente lote de producto liberado debe ser sometido a este programa. En los casos de estabilidad a largo plazo y programa anual, se pueden aplicar diseños de análisis reducido lo cual se debe justificar. <b>Los datos de estabilidad obtenidos de los estudios de largo plazo de los 3 primeros lotes de producción o del programa anual, se pueden emplear para solicitar la ampliación la vida útil del medicamento.</b></p>	<p>No considera el punto</p>
<p><b>Análisis:</b> Se observa un gran avance en la proposición de un programa anual de estabilidades que se indica en el Proyecto de Modificación a la Norma ya que se puede llevar a cabo un control total de todos los medicamentos que se fabriquen porque involucra todas las concentraciones, con sus sistemas contenedor – cierre durante los años que se fabriquen dichos medicamentos. Esto permitirá obtener información valiosa a través del tiempo bajo condiciones reales actuales y no quedarnos con información particular a través de la cual predecimos el comportamiento del producto para un periodo determinado. En el caso de la Norma vigente esta contempla un número de lotes para analizar por año muy reducido además de que no especifica las condiciones para realizar el estudio en lo que se refiere a considerar los diferentes materiales de envase, y las diferentes concentraciones de los productos.</p>		

## 7.0 ANÁLISIS DE INFORMACIÓN Y CONCLUSIONES

El propósito básico de establecer Normas para la realización de estudios de estabilidad es asegurar que el fármaco o medicamento, conserven las características de identidad, efectividad, inocuidad y pureza en el momento de ser usado por el paciente.

Para que los productos sean autorizados es necesario aportar pruebas sobre su calidad, al ser elaborado y también sobre la conservación de sus propiedades, a través del tiempo lo cual ésta indicado en nuestra legislación, misma que solicita datos experimentales con base científica.

El papel de los organismos regulatorios es asegurar que los medicamentos son aptos para el consumo, la otra parte le corresponde al consumidor que debe considerar todos las anotaciones que se incluyen en el medicamento en cuanto a su uso y conservación para lograr que el medicamento tenga el efecto esperado.

Al llevar a cabo el análisis de las reglas establecidas para controlar estos aspectos de los medicamentos, se considera adecuado realizarlo primero en la Normatividad Nacional que incluye a la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos y al Proyecto de Modificación publicado en el Diario Oficial de la Federación en agosto del 2003.

De acuerdo con la revisión y análisis de la información se observa que el Proyecto de Modificación con respecto a la Norma vigente presenta cambios muy notables, ya que incluye estudios de estabilidad para fármacos nuevos y conocidos, que la Norma vigente no contempla, siendo un factor importante debido a la repercusión que puede tener el fármaco en las características y estabilidad del medicamento. Otro punto de comparación corresponde a lo establecido para medicamentos nuevos y conocidos, ya

que la Norma vigente se limita a establecer condiciones generales de estudios de estabilidad acelerada con tiempo de evaluación de 6 meses para medicamentos nuevos y 3 meses para medicamentos conocidos, además de clasificar los medicamentos como sólidos, líquidos y semisólidos para establecer sus condiciones de estudio, además de una condición igual para todas las formas farmacéuticas en el caso de estabilidad a largo plazo estableciendo condiciones en forma general para medicamentos con fármaco nuevo y conocido, definiendo sólo el periodo de evaluación. En el caso del Proyecto de Modificación a la Norma 073 se establecen requerimientos para cada tipo de fármaco y medicamento, además se da mayor énfasis, a la evaluación del sistema contenedor-cierre (sistema de envase), el cual se considera un avance muy importante ya que actualmente se tiene conocimiento de interacciones entre el producto y el contenedor, lo que puede impactar en la estabilidad final del producto. Adicionalmente incluye la posibilidad de un estudio de estabilidad intermedia, cuando el producto tenga problemas a la condición acelerada y se presenten cambios significativos, definiendolos y estableciendo límites para cada uno de ellos, lo que representa una opción adicional para evaluar al medicamento.

En lo que respecta a la estabilidad a largo plazo, establece las condiciones, tiempo y frecuencia de realización para cada tipo de medicamento, otro punto que amplía es el de clasificar los medicamentos de acuerdo al tipo de envase y describir las condiciones de estudio y pruebas a realizar para cada uno de ellos. También incluye la forma de establecer un programa anual de estabilidades cuya finalidad es monitorear las características de estabilidad de los medicamentos que se fabriquen, además de tener un

control que permitirá al fabricante tomar acciones a tiempo si observa irregularidades en el producto y así evitar imprevistos.

Por otro lado indica los estudios de estabilidad para modificaciones a las condiciones de registro y las enumera una por una.

En resumen los cambios propuestos en el Proyecto de Modificación de la NOM-073-SSA1-1993, representa un avance hacia el cumplimiento de criterios internacionales para la evaluación de la estabilidad de los medicamentos.

Ya realizada la comparación dentro de la Normatividad Nacional se considera adecuado llevar a cabo una comparación del Proyecto de Modificación de la Norma 073 y la Norma ICH Q1A(R2) como ejercicio, para ver la congruencia de las propuestas del Proyecto de Modificación con los requerimientos a nivel internacional.

De inicio se observa que el alcance de la Norma ICH no considera los fármacos y medicamentos conocidos por lo tanto este no es un punto de comparación, en el caso de los fármacos y medicamentos nuevos su esquema es muy semejante al esquema presentado por el Proyecto de Modificación de la Norma 073 salvo ciertas diferencias, dentro de las cuales la evaluación de la fotoestabilidad es la más importante.

El Proyecto de Modificación a la Norma no lo contempla, lo cual se considera como una desventaja debido a que si se presenta un situación de ese tipo, no se tiene una guía clara para resolverla, en el caso de la Norma ICH inclusive maneja un documento específico para la realización de estas pruebas. De acuerdo con este análisis realizado a través de la comparación de la NOM-073-SSA1-1993, el Proyecto de Modificación de la NOM-073-SSA1-1993 y la Guía ICH Q1A (R2) “ Stability Testing of New Drug Substances and Products” se concluye lo siguiente:

- ◆ Los requisitos planteados en el Proyecto son un avance importante para lograr la concordancia con la Normatividad Internacional, lo que permitirá que nuestro país tenga mejores oportunidades para competir y poder exportar fármacos y medicamentos, además de promover que no sólo los medicamentos nuevos sean susceptibles de llevarse a otros mercados, sino también los medicamentos conocidos que deban regirse bajo estos criterios, abriendo las expectativas para productos nacionales o regionales.
- ◆ Establece de manera más clara y extensa los requisitos que deben cumplir los medicamentos que se pretenda comercializar en el país, por lo que se protege al consumidor nacional, sobre los productos importados que deben cumplir con reglas más estrictas congruentes con los criterios internacionales.
- ◆ La tendencia que sigue el Proyecto de Modificación a la NOM-073-SSA1-1993 permitirá cumplir las expectativas de seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos para alcanzar estándares de clase mundial.

A continuación se ejemplifica un protocolo de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo para la forma farmacéutica sólida (tabletas), considerando el esquema de evaluación del Proyecto de Modificación de la NOM- 073-SSA1-1993.

**8.0 FORMATO DE PROTOCOLO DE ESTABILIDAD PARA FORMA FARMACÉUTICA TABLETAS CON FARMACO CONOCIDO.**

No. protocolo:

Fecha:

Elaboró:

No. Pág.:

---

**Revisado y aprobado por:**

**Nombre:**

**Jefe de Aseguramiento  
de la Calidad**

**Firma:** \_\_\_\_\_

**Fecha:** \_\_\_\_\_

---

**OBJETIVO:** Demostrar que las características físicas, químicas y fisicoquímicas del producto permanecen dentro de los límites especificados durante el tiempo de los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo.

**OBJETIVO ESPECIFICO:** Demostrar que el producto se encuentra dentro de especificaciones para soportar la validación del proceso de fabricación.

**ANTECEDENTES:** Asegurar la estabilidad desde el comienzo hasta el final de la vida del medicamento, bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento registradas.

**REFERENCIAS:**

Anotar las referencias en las que se basó el estudio (Normas, Reportes de desarrollo del producto, etc.)

**DESCRIPCION DEL ESTUDIO:**

<b>No. de protocolo:</b>	
<b>Responsable del proyecto:</b>	
<b>Nombre del producto:</b>	
<b>Forma farmacéutica y concentración:</b>	Tabletas:                      concentración:
<b>Marca comercial:</b>	
<b>Presentación:</b>	
<b>Proveedor:</b>	
<b>Grado técnico de los fármacos y excipientes:</b>	
<b>Número de lotes en estudio:</b>	
<b>Tipo de lote:</b>	
<b>Tamaño de lote:</b>	

**Detalles de lotes de Tabletas utilizados para el estudio de estabilidad:  
(3 lotes)**

<b>No. de lote del producto</b>			
<b>Tamaño de lote:</b>			
<b>Fecha de fabricación del producto</b>			
<b>Tipo, tamaño y fuente de contenedores y cierres</b>			
<b>Número de Muestras para el estudio</b>	Deberá calcularse el número de muestras de cada lote, necesarias para relizar los análisis de cada prueba por duplicado, acorde al No. de piezas requeridas para cada prueba y a la presentación del producto.		

**Condiciones del estudio**

**CALENDARIO DE ANALISIS:**

Condición de Almacenamiento	No. de muestras/Tiempo de Almacenamiento (meses)								
	0	1	2	3	6	9	12	18	24
CAMARA No. (* ) 40°C ± 2°C / 75% ± 5%HR	X	X	X						
CAMARA No. 25°C ± 2°C / 60% ± 5%HR				X	X	X	X	X	X

**Deberá indicarse el número de envases a muestrear en cada tiempo de acuerdo a las pruebas a realizar.**

(\* ) Cuando ocurran cambios significativos durante el estudio de estabilidad acelerada, se debe llevar a cabo una condición adicional intermedia 30°C ± 2°C / 60% ± 5%HR durante 12 meses (al menos someter datos de 6 meses al momento de solicitar el registro)



## PROCEDIMIENTO

Los lotes de Tabletas de concentración en mg serán evaluados de acuerdo a las siguientes pruebas y especificaciones:

<b>Prueba</b>	<b>No. de piezas por prueba</b>	<b>Método de análisis</b>	<b><u>Especificación</u></b>	
			<b>Liberación</b>	<b>Fin de vida</b>
Apariencia	Indicar la cantidad de producto en unidades necesarias para cada prueba por duplicado	Indicar los métodos de análisis específicos para cada Prueba	Acorde con las especificaciones definidas para el producto	Acorde con las especificaciones definidas para el producto
Color				
Olor				
Ensayo				
Desintegración				
Disolución				
Dureza				
Friabilidad				
Humedad				
Cualquier cambio en las pruebas a realizar deberá estar debidamente justificado				

## EVALUACIÓN

Para considerar que el producto cumple con el periodo de estabilidad acelerada y a largo plazo, los lotes evaluados deberán cumplir con las especificaciones establecidas para liberación y fin de vida.

Tabla propuesta para presentar los resultados

Producto:				Clave de Protocolo:			
Lote:		Fecha de Fabricación:		Inicio de Estudio:			
Materia de Envase/Cierre:							
Pruebas	Condición de Almacenamiento/Tiempo						
	Inicial	40°C		25°C			
	0	1	3	3	6	9	12
Apariencia							
Color							
Olor							
Valoración							
Desintegración							
Disolución							
Dureza							
Friabilidad							
Humedad							

Claves:

Analista: \_\_\_\_\_

## 9.0 GLOSARIO

### Definiciones Nuevas o Modificadas

**Calidad de un fármaco o de un medicamento.** Cumplimiento de especificaciones establecidas que garantizan la identidad, pureza, potencia y cualquier otra propiedad química, física o biológica que asegure su aptitud de uso.

**Condiciones de almacenamiento.** Las que se indican en la etiqueta del medicamento o del fármaco.

**Envase primario.** Elementos del sistema de envase que están en contacto con el fármaco o el medicamento.

**Envase secundario.** Componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y no están en contacto directo con él.

**Especificaciones de estabilidad.** Requerimientos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos que un fármaco o medicamento debe cumplir a lo largo de su vida útil.

**Especificaciones de liberación.** Requerimientos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos que determinan que un fármaco o un medicamento es adecuado para su liberación.

**Estabilidad.** Es la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

**Estudios de estabilidad.** Pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.

**Programa Anual de Estabilidades.** Estudios diseñados para verificar la estabilidad del fármaco o del medicamento a partir de lotes de producción, en las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta.

**Fecha de caducidad.** Fecha que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento.

**Fecha de reanálisis.** Fecha en la que un fármaco se reanaliza para asegurar que sigue siendo adecuado para su uso.

**Lote.** Cantidad específica de un fármaco o medicamento elaborado en un ciclo de producción, bajo condiciones equivalentes de operación, que sea homogéneo y de calidad.

**Lote piloto.** Cantidad de un fármaco o medicamento elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción y no sea menor al 10% del tamaño de este.

**Medicamento conocido.** Es un medicamento que cuenta con registro en el país.

**Medicamento nuevo.** Es un medicamento que contiene una nueva entidad molecular o que no ha sido registrado previamente en el país.

**Periodo de caducidad.** Es el tiempo durante el cual un medicamento contenido en su envase de comercialización y conservado en las condiciones indicadas en su etiqueta permanece dentro de las especificaciones establecidas.

**Periodo de caducidad tentativo.** Es el periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza con base en los resultados de los estudios de estabilidad acelerada o al análisis estadístico de los datos de estabilidad a largo plazo disponible.

**Periodo de reanálisis.** Es el tiempo durante el cual un fármaco permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo condiciones de almacenamiento definidas y que después del cual se reanaliza para comprobar que cumple con estas y pueda ser utilizado inmediatamente.

**Protocolo de estabilidad.** Diseño del estudio relativo a las pruebas y criterios de aceptación, características del lote, manejo de las muestras, condiciones del estudio (frecuencia de análisis, temperatura, humedad o luz), métodos analíticos y materiales de envase.

**Vida útil.** Es el intervalo de tiempo en el que un producto permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo las condiciones de almacenamiento establecido en la etiqueta, en el envase de comercialización.

**Zona climática.** Área geográfica clasificada por sus condiciones climáticas que prevalecen anualmente.

**Bracketing.** El diseño de una agenda de estabilidad de tal manera que sólo muestras de los extremos de ciertos factores de diseño (ej. Potencias o presentación del envase) son analizadas en todos los tiempos tal como en el diseño completo. El diseño asume que la estabilidad de cualquier nivel intermedio está representada por la estabilidad de los extremos analizados. El modelo de bracketing es aplicable cuando va a ser analizado un rango de potencias y estas potencias son idénticas o de composición muy parecida (ej. Para un rango de tabletas fabricadas con diferentes pesos de compresión de una granulación básica similar, o un rango de cápsulas fabricadas mediante diferentes pesos de llenado de la misma composición básica en diferentes tamaños de cápsula), el

bracketing puede ser aplicado a diferentes tamaños de contenedor o a diferentes llenados en el mismo sistema contenedor-cierre.

**Matrixing.** Es el análisis a un tiempo específico de una muestra seleccionada del número total de muestras posibles para toda la combinación de factores. En un tiempo subsecuente se analiza otro grupo de muestras para todas las combinaciones de los factores. El diseño asume que la estabilidad de cada subgrupo de muestras representa la estabilidad de todas las muestras en un punto determinado. Las diferencias en las muestras para el mismo producto deberán estar identificadas por ejemplo cubriendo diferentes lotes, diferentes potencias, diferentes tamaños del mismo sistema contenedor-cierre, y posiblemente en algunos casos diferentes sistemas contenedor- cierre.

**Prueba de stress para fármacos.** Estudios llevados a cabo para eludir la estabilidad intrínseca del fármaco. Tal prueba es parte de la estrategia de desarrollo y normalmente es llevada a cabo bajo condiciones más severas que las utilizadas para la prueba acelerada.

**Prueba de stress para medicamentos.** Estudios llevados a cabo para establecer el efecto de condiciones severas sobre el medicamento. Tales estudios incluyen prueba de fotoestabilidad y pruebas específicas para ciertos productos (ej. Inhaladores de dosis medida, cremas, emulsiones, productos líquidos acuosos y refrigerados).

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## 10.0 BIBLIOGRAFIA

1. Chamberlain Richard. Computer Systems Validation for the Pharmaceutical and Medical Device Industries. 2a Edición, Estados Unidos, Alaren Press, 1994.
2. CFR 21 parte 211 subparte I 211.166, August 29, 1996
3. Winfield, A.J., Richards, R.M.E. Pharmaceutical Practice. 2a. Edición, Gran Bretaña, Churchill Livingstone, 2000.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de medicamentos.
5. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised tripartite Guideline. Stability testing of New Drug Substances and Products. ICH Steering Committee November 2000
6. Centro de Información de Medicamentos. Disponible en:  
<http://www.fcq.unc.edu.ar/cime/vencimientosII.htm>. Fecha de consulta: 26/03/2003
7. Proyecto de Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos. Diario Oficial de la Federación, 20 Agosto 2003 pags. 75-86.
8. Guidance for Industry Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products ICH November 2003.
9. Helman J. Farmacotecnia Teoría y Práctica. Vol.VIII. Ed. Continental. Madrid 1987 Pags. 2355 - 2399.
10. Sbarbati N. Estabilidad de Medicamentos. Ed. El Ateneo, Argentina 1989. Pags. 23 – 52.
11. Genaro. A.R. Remington. Farmacia, 19<sup>a</sup> Ed. Ed. Medica Panamericana. México, 1998. Pags 934-945.
12. Murray S. Cooper. Quality Control in the Pharmaceutical Industry. Vol 2. Ed. Academic Press. NY 1973. Pags. 142-121.
13. Villafuerte Robles Leopoldo. Diseño de Medicamentos. COSNET-ENCB-IPN.1984. Pags. 162-166.
14. Connors. K.A, and Kennon L. Chemical Stability of Pharmaceutical. John Wiley and Sons. NY. 102-106.
15. Medicamentos más allá de su fecha de vencimiento. Disponible en:  
<http://cancerteam.tripod.com/poli096.html>. Fecha de consulta: 2/04/2003
16. Department of Health and Human Services. Federal register. International Conference on Harmonisation; Final Guidelines on Stability Testing of Biotechnological/Biological Products; Availability; Notice Part IV, 1996.
17. The Origins, the Functioning and the Results. Dr. Christian Verschuere. Secretary General, COMISA and Secretary, VICH. Disponible en:  
<HTTP://VICH.Eudra.Org/documents/minutes/HLCV2.HTML>. Fecha de consulta: 16/08/2003
18. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised tripartite Guideline. Stability testing : Photostability Testing of of New Drug Substances and Products. ICH Steering Committee November 1996
19. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on in-use Stability Testing of Human Medicinal Products.CPMP/2934/99.

20. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Draft Consensus Guideline. Stability Data Package in Climatic Zones III and IV. ICH Steering Committee. 2002
21. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Draft Consensus Guideline. Evaluation of Stability Data. ICH Steering Committee. February 2002.
22. Presentación: Estado Actual de la NOM-073: Estabilidad de Medicamentos por G. Aguilar, presentada en la IV Convención Nacional de responsables sanitarios de la Industria Químico Farmacéutica 2003 Organizada por El Colegio de Químicos Farmacéuticos Biólogos México A.C. Sumiya, Septiembre del 2003
23. Roman D. Fernando. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. 1ª Ed. Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C. México 1990. Pags. 83-86.
24. Cartensen J. Drug Stability, Principles and Practices. Vol. 43. Marcel Dekker Inc. N.Y. 1990. Pags 145-153 y 538-541.
25. Sidney H, Murray M, William S. Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals, 2ª Ed. Marcel Dekker Inc. N.Y 1982.
26. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos.
27. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de Medicamentos.