

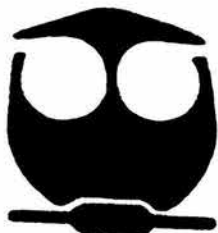


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

“DESARROLLO DE UN PROTOCOLO PARA ESTUDIOS DE
ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS QUE CONSIDERE LA
NORMATIVIDAD: NACIONAL E INTERNACIONAL”

**TRABAJO MONOGRAFICO DE
ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
VERONICA LEONOR BENITEZ CHAVIRA**



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

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.

Jurado asignado:

PRESIDENTE: Norma Trinidad González Monzón

VOCAL: María del Socorro Alpizar Ramos

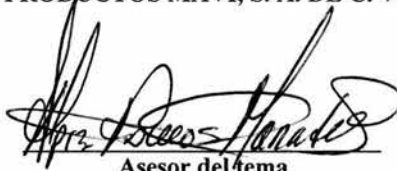
SECRETARIO: Francisco García Olivares

1ER. SUPLENTE: Raúl Lugo Villegas

2DO. SUPLENTE: Iván Franco Morales

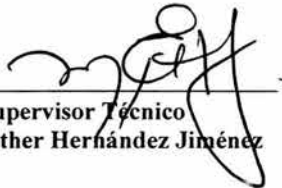
Sitio donde se desarrolló el tema:

**LABORATORIOS EUROMEX, S. A. DE C. V.
PRODUCTOS MAVI, S. A. DE C. V.**



Asesor del tema

María del Socorro Alpizar Ramos



Supervisor Técnico
María Esther Hernández Jiménez



Sustentante
Verónica Benítez Chavira

DEDICATORIAS

A mis padres: Irma y Joaquín

Por su apoyo incondicional,
en todos los momentos de mi vida
y por enseñarme
a alcanzar mis metas.
Los amo.

A mi mamá

Por ser el motivo que me inspira
a ser una mujer mejor,
por enseñarme los verdaderos valores
de la vida, por enseñarme a luchar por
mis sueños y no flaquear en el camino,
por ser mi amiga, mi confidente,
pero sobre todo,
por ser ella misma.

A mis hermanos Israel, Eduardo y Luis Ángel

Por estar a mi lado en
todos los momentos y
porque son muy importantes
en mi vida.

DEDICATORIAS

A mi novio Cuauhtemoc

Por su paciencia y comprensión
en los momentos difíciles,
porque me ha llenado de alegrías,
por ser mi amigo, mi compañero,
pero sobre todo,
porque lo amo.

 Mi corazón,
 dicen que es del tamaño
 de mi puño cerrado.

 Pequeño entonces.

 Pero basta para poner en marcha
 todo esto.

 Es un obrero
 que trabaja bien,
aunque anhele el descanso,
 y es un prisionero
 que espera vagamente
 escaparse”

Alaíde Foppa

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM

Por la oportunidad
que me brindó para
desarrollarme profesionalmente y
porque en sus aulas encontré
un segundo hogar,
en el que pase los mejores
años de mi vida.

A la M en C Socorro Alpizar

Por que gracias a ella pude
superar todos los problemas
encontrados en la realización
de este trabajo.

Por la motivación y el apoyo
que otorga a todos sus alumnos,
pero sobre todo por ser una gran
persona.

A todos mis maestros

Por sus enseñanzas
y en especial al **H. Jurado**,
por el tiempo dedicado
en la revisión de este trabajo.

Sin saberlo, todos estamos
en los sueños amorosos
de quienes se cruzan
con nosotros o nos rodean.

Y sucede a pesar de la fealdad,
la penuria, la edad o la sordidez
de quien desea, y a pesar del
pudor o la timidez de quien es
codiciado, sin que cuenten
sus propios deseos, dirigidos
tal vez a otra persona.

Así, cada uno de nosotros
abre a todos su cuerpo
y a todos se lo entrega.

Marguerite Yourcenar

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO

I. OBJETIVOS.....	1
- Objetivo General.....	2
- Objetivos Particulares.....	2
II. INTRODUCCIÓN.....	4
III. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS	7
- Medicamentos.....	8
- Objetivo de los Estudios de Estabilidad.....	9
- Estabilidad.....	10
- Tipos de Estabilidad.....	11
- Inestabilidad de Medicamentos.....	15
- Estudios de Estabilidad.....	20
- Tipos de Estudios de Estabilidad.....	21
- Diseños para los Estudios de Estabilidad.....	25
IV. NORMATIVIDAD.....	27
- Regulación Mexicana: NOM-073-SSA-1993, Estabilidad de Medicamentos y su Proyecto de Modificación.....	28
- Regulación FDA.....	61
- ICH (Conferencia Internacional de Armonización).....	76

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO

V.	ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA NOM-073-SSA1, FDA E ICH.....	89
VI.	PROTOCOLO DE ESTABILIDAD.....	107
VII.	CONCLUSIONES.....	126
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	131

CAPÍTULO I

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Diseñar un protocolo para los Estudios de Estabilidad de medicamentos que considere los lineamientos mínimos requeridos de acuerdo a la normatividad: nacional e internacional.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Revisar los conceptos fundamentales relacionados con la elaboración de un programa de estabilidad de medicamentos que cumpla con la regulación nacional e internacional.
- Realizar un estudio comparativo de los criterios regulativos nacionales e internacionales para llevar a cabo de forma exitosa los Estudios de Estabilidad en la Industria Farmacéutica Local y Transnacional.

JUSTIFICACIÓN

La estabilidad de medicamentos ha ido adquiriendo mayor importancia en la Industria Farmacéutica durante los últimos años como parte de su programa de Aseguramiento de la Calidad ya que no solo tiene la responsabilidad de manufacturar productos que sean puros, seguros y eficaces al momento de su fabricación, si no también mantener dicha seguridad y eficacia clínica durante el tiempo de almacenamiento y al momento de su uso.

Por esta razón principalmente y por la necesidad de las empresas mexicanas para exportar sus productos farmacéuticos, fortaleciendo así su crecimiento; este trabajo monográfico de actualización tiene gran importancia no solo para evitar problemas regulativos, sino, lo más importante conocer el tiempo de vida útil de los medicamentos, así como el tiempo en que éstos podrían presentar efectos adversos a causa de su inestabilidad, siempre pensando en la salud de la sociedad.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Ante el panorama actual de apertura comercial, iniciado a finales de los 80's cuando México ingresa al Acuerdo General de Aranceles Aduaneros y Comercio; y a raíz del Tratado de Libre Comercio entre México, Estados Unidos y Canadá, el cual entró en vigor el 1 de enero de 1994, y el Tratado de Libre Comercio celebrado con la Unión Europea el 1 de junio de 2000, se abrió un mercado extraordinariamente potencial para todas las empresas mexicanas que están preparadas para este reto.

Sin embargo el entorno cambia rápida y constantemente. La economía internacional se caracteriza por un activo proceso de transformación, como por ejemplo se globalizan los procesos productivos, se acentúan las políticas proteccionistas internacionales, lo que conduce al incremento de la competencia en los mercados de exportación. Por otro lado la globalización nos hace estar más concientes de nuestras áreas de oportunidad.

Por estos motivos en México la aplicación de normas y procedimientos para certificar y garantizar la calidad sanitaria de los productos para la salud siempre va encaminada a superar las desigualdades que presenta ante los países con un grado de desarrollo económico mayor, con el fin de ser competitivo, pero también es claro que su objetivo es obtener un acceso más seguro y amplio al mercado de los demás países por lo que sus producciones, exportaciones y el comercio de sus servicios deben ser eficientes y productivos, pero lo mas importante cumplir con los lineamientos nacionales y los lineamientos que los otros países consideran, por lo que México tendrá que realizar un mayor esfuerzo para poder competir con ellos, proceso en el que todos estamos involucrados.

La Secretaría de Salud por su parte ha modernizado los instrumentos de regulación sanitaria, en un afán por hacer más eficientes las acciones destinadas al cuidado de la salud de la población y así lograr la mayor competitividad de nuestros productos y servicios y, por supuesto, mejorar la calidad de éstos.

INTRODUCCIÓN

Para México el principio fundamental es evitar que las normas constituyan barreras a la actividad comercial, ha sostenido también que las normas y regulaciones técnicas que se emitan, se basen en principios y criterios generalmente aceptados a nivel internacional.

Un claro ejemplo de esto es la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 4 de noviembre de 1994 y de la cual a partir del 13 de noviembre de 2002 se inició la revisión, cuyas propuestas más importantes de cambio serán citadas más adelante.

Finalmente, el Proyecto de Modificación a la Norma-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos fue publicado en el Diario Oficial de la Federación en agosto de 2003. Estos cambios han sido debido a que México ha adquirido derechos, pero también obligaciones con otros países, por lo que dichos cambios están basados en los requisitos establecidos internacionalmente.

Este trabajo nos ayudará a conocer y comprender las modificaciones hechas a la NOM-073-SSA1-1993 y al mismo tiempo saber si los estudios propuestos para las pruebas de estabilidad son representativos de la mayoría de las agencias regulativas a nivel mundial y con ello evitar barreras a las importaciones o exportaciones de nuestro país; de modo que todos los productos cumplan como mínimo los requisitos establecidos por: la Secretaría de Salud de México, la Food and Drug Administration de Estados Unidos y otras dependencias regulativas de la Unión Europea.

De esta forma lograremos un acceso confiable de nuestros productos a varias partes del mundo; reduciendo medidas unilaterales por lo que la economía nacional se fortalecerá y las Industrias Farmacéuticas Mexicanas se convertirán en un sector sólido con mayores niveles de competitividad, elevando también el bienestar de la población nacional.

CAPÍTULO III

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

3.1 Medicamentos⁴

Un medicamento es definido como toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en una forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Los medicamentos se clasifican:

- ***Por su forma de preparación:***
 - I. Magistrales: cuando sean preparados conforme a la fórmula prescrita por un médico.
 - II. Oficinales: cuando la preparación se realice de acuerdo a las reglas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
 - III. Especialidades Farmacéuticas: cuando sean preparados con fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica.

- ***Por su Naturaleza:***
 - I. Alopáticos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, y que se encuentren en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para medicamentos alopáticos.
 - II. Homeopáticos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico preventivo o rehabilitatorio y que sea elaborado de acuerdo con los procedimientos de fabricación descritos en la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos.

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

- III. Herbolarios: Los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional.

3.2 Objetivo de los Estudios de Estabilidad³

El *objetivo* de los estudios de estabilidad es el de generar información para establecer la fecha de caducidad y las condiciones de almacenamiento de los medicamentos.

Estos estudios son llevados a cabo para asegurar que los medicamentos mantengan completamente su eficacia hasta el final de su fecha de caducidad. Para este propósito es necesaria una investigación analítica extensiva.

Los resultados obtenidos son utilizados para formular la información de la estabilidad, la cual asegura la *calidad, potencia, pureza y eficacia del medicamento* por el periodo de vida útil del mismo.

Esto quiere decir que todas las pruebas organolépticas, físico-químicas, químicas y microbiológicas son relevantes para el estudio de estabilidad de los productos farmacéuticos y con ello saber si estos están dentro de los rangos de tolerancia previamente definidos, hasta el final de la fecha de caducidad; por lo tanto se puede concluir que la información de estabilidad es así un elemento importante para el *aseguramiento de la calidad* de un medicamento.

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

3.3 Estabilidad³

La *estabilidad de medicamentos* se puede definir como: La capacidad de un fármaco o medicamento para mantener las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas dentro de las especificaciones de calidad establecidas en el envase (primario) que lo contiene, durante su periodo de vida útil.

Por otro lado la seguridad de que un producto farmacéutico envasado será estable para su vida futura, debe provenir de una serie de datos válidos sobre el mismo en su envase comercial, es decir el envase primario y/o secundario con el que se comercialice. Estos datos de estabilidad implican parámetros seleccionados que, tomados en conjunto, forman el *protocolo de estabilidad*.

La estabilidad de un medicamento también puede definirse como el tiempo desde la fecha de fabricación y envasado, hasta que su actividad química o biológica no sea menor que el nivel de potencia predeterminado y que sus características físicas no han cambiado en forma apreciable. Aunque hay excepciones, en general el 95% de la potencia indicada en el marbete se reconoce como el nivel de potencia mínima aceptable. La *fecha de caducidad* se define entonces como el tiempo en el cual el medicamento se mantiene estable cuando se almacena bajo las condiciones recomendadas. Dicha fecha, se exprese generalmente en términos de mes y año, entendiéndose que se refiere al último día del mes. Esta fecha se debe indicar en el material de envase primario y/o secundario.

Sin embargo, cuando se envasan recipientes de dosis única en cajas individuales, la fecha de caducidad puede colocarse en la caja y no directamente en el envase del producto. Si un producto seco se debe reconstituir en el momento de dispensarlo, se asignan fecha de caducidad tanto a la mezcla seca como al producto reconstituido y siempre que sea aplicable deben usarse envases inviolables.

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Por otro lado, la estimación de la fecha de caducidad esta sometida al *error tipo 1 o α* (establecer la fecha de caducidad demasiado temprano de modo que el producto sea destruido o retirado del mercado antes de lo necesario) y el *error tipo 2 o β* (establecer la fecha de caducidad demasiado tarde de modo que un hecho nocivo ocurra en una proporción de casos inaceptable).

En consecuencia los requisitos de los estudios de estabilidad y la fecha de caducidad están cubiertos principalmente en la NOM-073-SSA1 -1993, la NOM-059-SSA1-1993, la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM, USP) y las pautas de la Food and Drug Administration (FDA).

3.4 Tipos de estabilidad³

Es común que la evaluación de la estabilidad de los productos farmacéuticos haya sido separada en los *estudios de estabilidad químicos (incluyendo bioquímicos), estudios de de estabilidad físicos, toxicológicos, microbiológicos, etc.* Pero, desde el punto de vista realista, no hay ninguna división absoluta entre estas divisiones arbitrarias. Debido a que los factores físicos, como el calor, la luz y humedad pueden iniciar o acelerar las reacciones químicas, mientras que modificaciones de cualquier naturaleza, pueden alterar las propiedades terapéuticas o biológicas del producto farmacéutico.

Los tipos de estabilidad se pueden dividir en:

- **Estabilidad Física:** Los parámetros a evaluar son; apariencia, dureza, humedad, separación de fases (para el caso de suspensiones), etc. El conocimiento de la estabilidad física del producto farmacéutico es muy

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

importante principalmente por la aceptación del paciente, ya que cualquier cambio en el aspecto físico, puede hacer que el consumidor pierda la confianza del producto. Estos cambios físicos pueden afectar *la uniformidad del contenido* del principio activo, ya que una solución turbia o una emulsión rota pueden conducir a un patrón no uniforme de dosificación. Por otro lado la ruptura del sistema físico también puede conducir a la *no disponibilidad del fármaco*, un ejemplo de esto, son los aerosoles pulmonares con inhalador de dosis medidas, ya que la agregación de partículas puede producir un depósito pulmonar insuficiente de la medicación.

- **Estabilidad Química:** Esta se refiere a las reacciones químicas producto de degradación durante el periodo de vida útil del producto.

Las reacciones de degradación que perjudican la estabilidad química son principalmente:

- **Oxidación**
- **Hidrólisis ácida y alcalina**
- **Descarboxilación**
- **Racemización**
- **Isomerización**

La *oxidación* es una de las principales causas de inestabilidad de los productos, esta reacción implica agregación de oxígeno o la eliminación del hidrogeno. La oxidación o pérdida de electrones de un átomo frecuentemente produce radicales libres lo que da lugar a una serie de reacciones en cadena causando así inestabilidad.

En la práctica se usan nitrógeno y dióxido de carbono para desplazar el aire de los contenedores, lo cual ayuda a minimizar el deterioro por oxidación, pero es

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

importante incluir en el programa de estabilidad la determinación del potencial redox, ya que puede proporcionar información predictiva útil.

En muchas reacciones la velocidad de oxidación, es proporcional a la concentración de las especies oxidantes, pero también esta ligada a la temperatura, radiación y presencia de catalizadores; un aumento de la temperatura por lo tanto acelera la velocidad de oxidación, por lo que si la temperatura de almacenamiento disminuye, puede inferirse que la velocidad de oxidación se reducirá.

Por otro lado cantidades pequeñas de metales pesados, como iones cúpricos, crómicos, ferrosos o férricos, pueden catalizar reacciones de oxidación, por ejemplo, tan solo 0.2 mg del ion cobre por litro reduce considerablemente la estabilidad de las penicilinas; por lo que el agregado de agentes quelantes, para secuestrar los metales pesados, son algunos medios para reducir dicho efecto. También la oxidación se puede inhibir con antioxidantes, estos son muy efectivos para estabilizar los productos farmacéuticos que sufren una reacción en cadena mediada por radicales libres; estas sustancias, fácilmente oxidables, actúan porque poseen potenciales menores de oxidación que el del principio activo; por lo tanto, son degradados en forma preferencial o actúan como inhibidores en cadena de los radicales libres, al proporcionar un electrón y recibir el exceso de energía que posee la molécula activa. Algunos antioxidantes usados son: sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, ácido ascórbico, hidroquinona, palmitatos, etc.

Los fármacos propensos a reacción de *hidrólisis*, son los que poseen una unión éster o amida, algunos ejemplos de estos son: la cocaína, fisostignina, procaína, tetracaína, tiamina, bencilpenicilina, etc. La velocidad de hidrólisis depende de la *temperatura y del pH* de la solución, por lo que dichos factores deben ser controlados. Cuando se produce la hidrólisis, la concentración del principio activo disminuye mientras que la de los productos de descomposición aumenta.

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Se usan pequeñas cantidades de ácidos, bases o buffers para ajustar la formulación. Los buffers se usan cuando es probable que los pequeños cambios de pH, produzcan una degradación importante del principio activo.

Obviamente, la cantidad de agua presente puede tener un efecto profundo sobre la velocidad de reacción de hidrólisis. Cuando la reacción es bastante rápida en agua, a veces se puede sustituir por otros disolventes. Por ejemplo, los barbitúricos son mucho más estables a temperatura ambiente en propilenglicol-agua que en agua sola.

La modificación de la estructura química puede servir para retardar la hidrólisis. En general como es solo la fracción del fármaco en solución la que se hidroliza, con un compuesto puede ser estabilizado, reduciendo así su solubilidad. Esto se puede lograr adicionando distintos sustituyentes a la cadena de alquilo o también se pueden emplear tensoactivos o formar complejos estéricos y polares.

Otra reacción de degradación es la *descarboxilación* (eliminación del radical carbonilo), la cual ocurre con poca frecuencia durante el almacenamiento del producto farmacéutico a condiciones normales, ya que se necesitan temperaturas relativamente altas para la activación de dicha reacción. Ejemplo: el ácido *p*-aminosalicílico sufre descarboxilación a *m*-aminofenol y dióxido de carbono.

La *racemización*, o el proceso de cambiar de un compuesto óptimamente activo a uno racémico o una mezcla óptimamente inactiva de las formas dextro (*d*-) y levo (*l*), es un factor importante en la estabilidad farmacéutica. Con frecuencia la forma *l* es más farmacológicamente activa, que la forma *d*. Por ejemplo, la *l*-adrenalina es 15 a 20 veces más activa que la *d*-adrenalina.

En general, la racemización sigue una cinética de primer orden y depende de la temperatura, del solvente, del catalizador y de la presencia o ausencia de luz. La

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

racemización parece depender del grupo funcional ligado al átomo de carbono asimétrico; los grupos aromáticos tienden a acelerar el proceso.

- **Estabilidad Biológica y Microbiológica:** Son los estudios diseñados para probar la esterilidad, apirogenicidad, carga y calidad microbiológica, así como la efectividad de conservadores.
- **Estabilidad Terapéutica:** Debido a la complejidad y lo costoso de los estudios *in vivo* para un estudio de estabilidad completo, se han propuesto realizar estudios *in vitro* y estos son; la desintegración, los cambios en el perfil de disolución, los cambios en la biodisponibilidad, etc.
- **Estabilidad Toxicológica:** Es el estudio del incremento en el tipo y cantidad de productos de degradación.

3.5 Inestabilidad de los Medicamentos¹

Muchos factores afectan la estabilidad de un producto farmacéutico, entre los cuales se pueden citar:

- o Estabilidad de los principios activos
- o Estabilidad de los excipientes
- o El sistema contenedor-cierre
- o Interacción potencial entre excipientes
- o Interacciones entre los principios activos y excipiente (tabla 1)
- o Interacción entre principios activos y contenedores (tabla2)
- o Interacciones entre excipientes y contenedores
- o Interacciones entre principios activos, excipientes y contenedores

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Todas las reacciones y los cambios resultantes pueden ser influenciados por:

- Factores relacionados con la manufactura:
 1. Tamaño del lote
 2. Equipo
 3. Secuencia en la cual los constituyentes de la formulación son añadidos.
 4. Diferentes calidades en los principios activos, excipientes, contenedores, a pesar de que sean analizados antes de ser usados y se encuentren dentro de la especificación.
- Factores externos:
 1. Temperatura
 2. Humedad
 3. Luz
 4. Oxígeno
 5. pH

Dentro del tiempo de vida de un medicamento desde su manufactura hasta su uso, los siguientes factores externos también pueden influenciar su estabilidad:

- Manufactura
- Almacenamiento por el fabricante
- Almacenamiento del mayorista
- Almacenamiento en oficina o farmacias
- Almacenamiento en el hogar

De ahí que los estudios de estabilidad tienen que ver con una amplia variedad de problemas complejos por lo que la información a generar debe considerar todos los parámetros necesarios para evaluar cada uno de los factores citados anteriormente, desde el *desarrollo del fármaco y/o forma farmacéutica*, hasta su comercialización.

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Tabla 1. Interacción de principio activo con los excipientes (Grimm W., 1).

Tipo de interacción	Ejemplos
Física	Solubilización, complejación, absorción y adsorción.
Química	Reacciones, catálisis, inhibición.

Tabla 2. Incompatibilidad del principio activo con otros grupos funcionales, los cuales pueden ser excipientes u otros principios activos (Grimm W., 1).

Grupo funcional del principio activo	Incompatibilidad del principio activo con:	Tipo de reacción indeseable
Aminas primarias	Mono y disacáridos	Amina-aldehído y amina-acetal
Esteres, ciclos y lactosas	Componentes básicos	Apertura de anillos, ester-base e hidrólisis
Hidroxiolos y carbonilos	Silanol	Unión de hidrogeno
Aldehídos	Aminas y carbohidratos	Aldehído-amina, formación de bases de Schiff o glicosilaminas
Carboxilos	Bases	Formación de sales
Alcoholes	Oxigeno	Oxidación de aldehídos y cetonas
Sulfhídricos	Oxigeno	Dimerización
Fenoles	Metales	Complejación
Cápsulas de gelatina	Surfactantes catiónicos	Desnaturalización

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Tabla 3. Interacción de principio activo con contenedores y materiales del equipo de manufactura (Grimm W., 1).

Tipo de interacción	Ejemplos
Física	Absorción, adsorción y migración.
Química	Corrosión.

Estabilidad de Medicamentos

Anteriormente se mencionaron alternativas para evitar reacciones de degradación y en esta sección se incluyen tablas generales sobre dichos principios.

Tabla 4. Estabilización del fármaco (Grimm W., 1).

Estabilización por:	
Evitar aspectos desestabilizantes como:	
Química	Selección de formas químicas inestables, solventes, metales pesados y otras impurezas.
Factores ambientales	Calor, humedad, oxígeno, dióxido de carbono.
Adición de agentes estabilizantes como:	
	Formación de complejos, adición de antioxidantes, modificación del estado cristalino del principio activo.
Manufactura	
Modulación de los procesos existentes	Evitar condiciones con efecto desestabilizante, reducción del área de contacto, incrementar el tamaño de partícula, reducción de la porción de amorfos, evitar amorfismo, incrementar la pureza de los principios activos.
Estabilización por adición de pasos	Adicionar pasos al proceso como por ejemplo: recubrimiento, microencapsulación, complejación, etc.

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Tabla 5. Consideraciones de estabilidad: Selección química del principio activo
(Grimm W., 1).

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácidos y bases ▪ Sales ▪ Complejos ▪ Derivados de : Ácidos, esterés, aminas, alcoholes, profármacos, metabolitos, etc.

Tabla 6. Estabilización química del principio activo en la forma farmacéutica (ff)
(Grimm W., 1).

Estado del principio activo en la ff.	Problema presentado	Evitado por:
Estado Sólido	Modificación	Elección de polimorfos estables y elección adecuada de excipientes.
	Evaporación y sublimación	Complejación, microencapsulación y recubrimiento.
Sólido disperso	Aumento del tamaño de partícula o formación de cristales	Elegir adecuadamente el dispersante, evitar saturación o cambios de temperatura excesivos
Sólido Disuelto	Precipitación y cristalización	Evitar: saturación y nucleación

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Tabla 7. Estabilización química y microbiológica del principio activo en la forma farmacéutica (ff) (Grimm W., 1).

Estabilización química				
Medida	Hidrólisis	Oxidación	Luz	Calor
Ajuste del pH	+	+		
Evitar o ajustar la humedad	+			
Cosolventes	+			
Microencapsulación/recubrimiento	+	+		
Inclusión micelar	+	+		
Inclusión molecular	+	+		
Complejación del fármaco	+	+		
Complejación las trazas de metales				
Desplazamiento del oxígeno		+		
Uso de antioxidantes		+		
Contenedores			+	+
Opacidad			+	
Almacenamiento				+
Estabilización microbiológica				
Agentes estabilizantes	Degradación microbiológica			
Prevención de	Infección microbiana			

3.6 Estudios de Estabilidad: Son las pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de distintos factores (temperatura, humedad, luz) en el envase que los contiene. Estas pruebas se realizan con el objetivo de generar información para establecer fechas de caducidad y las condiciones de almacenamiento del medicamento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas permanecen dentro de los límites especificados, con lo cual se asegura la calidad, potencia, pureza y eficacia del producto farmacéutico por el periodo de vida útil del mismo.

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

3.7 Tipos de Estudios de Estabilidad^{1, 2}

3.7.1 Por tiempo: Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento.

a) **Estudios de Estabilidad Acelerada:** Estudios diseñados para *incrementar la velocidad de degradación* química, biológica o los cambios físicos de un fármaco o medicamento, bajo condiciones exageradas de almacenamiento: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$. El periodo mínimo de muestreo es de 6 meses y se deben presentar datos de 0, 1, 3 y 6 meses.

Estos estudios son utilizados para: Identificar la inestabilidad del principio activo en la formulación, hacer predicciones acerca de la estabilidad del producto farmacéutico y obtener información de los cambios que pueden sufrir durante el transporte del medicamento.

b) **Estudios de Estabilidad a Condición Intermedia:** Estos estudios se deben llevar a cabo cuando ocurran *cambios significativos* durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, al menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio bajo esta condición: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$; al momento de *solicitar el registro*, y continuar el estudio hasta los 12 meses.

c) **Estudios de Estabilidad a Largo Plazo:** Estudios diseñados para evaluar las características físicas, biológicas o cambios físicos de un fármaco o del medicamento durante el periodo de reanálisis o de caducidad, bajo condiciones de almacenamiento controladas: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$ o $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$. Estos estudios son obligatorios para *confirmar el periodo de caducidad tentativo*.

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Las condiciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad, deben corresponder a la actual condición climática del país o la zona climática en la cual el producto farmacéutico será distribuido.

Debido a que no es posible desarrollar estudios a condiciones específicas de almacenamiento para cada país, el mundo se ha dividido en cuatro zonas climáticas dentro de las cuales cada país puede ser clasificado tomando en cuenta las condiciones climáticas que prevalecen durante todo el año.

Las cuatro zonas climáticas, están definidas de la siguiente manera, Grimm W., 1):

Zona	°C promedio	% Humedad relativa promedio
I (clima moderado)	21	45
II (clima mediterráneo y subtropical)	25	60
III (clima caliente y seco)	30	35
IV (clima muy caliente y húmedo)	30	70

Clasificación de algunos países tomando en cuenta las zonas climáticas:

Región	Zona I y II	Zona III y IV
Europa	Todos los países	
América	Estados Unidos, Argentina, México, Perú	Brasil, Salvador, Guatemala
Asia	Japón, Afganistán, China, Irán	Singapur, Jerusalén, Irak, Vietnam, India
África	Egipto; Argelia, Túnez	Angola, Etiopía, Kenia
Australia/Oceanía	Australia, Nueva Zelanda	Tonga, Samoa, Guinea

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

- d) **Estudios Stress:** Los estudios stress ayudan a determinar la estabilidad intrínseca de las moléculas, así como el desarrollo y validación de los procedimientos indicativos de estabilidad ya que ayudan a identificar los productos de degradación y las posibles rutas por las cuales estos se forman. Estos estudios son llevados a cabo en *un lote del fármaco*, bajo condiciones que incluyen el efecto de la temperatura en incrementos de 10°C por arriba de los estudios de estabilidad acelerada (Ej. 50°C, 60°C) y una humedad relativa del 75% o más.
- e) **Estudios de Fotoestabilidad:** Estos estudios son parte complementaria de las pruebas stress, y son útiles para evaluar las características de fotoestabilidad intrínsecas, tanto para fármacos nuevos como para el productos farmacéuticos nuevos, es decir, sirven para demostrar cual es la exposición de luz apropiada a la cual no se presentan cambios indeseables.

Normalmente, los estudios de fotoestabilidad son llevados a cabo en *un solo lote* y bajo algunas circunstancias, estos estudios deben ser repetidos si se realizan algunos cambios al producto tales como: formulación, contenedores, etc.

Los estudios de fotoestabilidad para **productos farmacéuticos** deben realizarse de la siguiente manera:

- (i) Exposición directa a la radiación del producto farmacéutico; si el cambio no es significativo, termina el estudio, de no ser así se continua el estudio a,
- (ii) Exposición a la radiación el producto farmacéutico, en su empaque primario; si el cambio no es

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

significativo, termina el estudio, de no ser así continua el estudio a,

- (iii) Exposición del producto farmacéutico en su empaque de comercialización; si el cambio no es significativo, termina el estudio, si es significativo se deben de rediseñar los contenedores o realizar una reformulación e iniciar nuevamente el estudio.

(iv)

Para el caso de **fármacos** el estudio de estabilidad consiste solo en dos partes:

1. **Estudio de degradación forzada:** El propósito de estos estudios es evaluar la fotosensibilidad del fármaco para el desarrollo y validación de los métodos analíticos. Este estudio incluye el fármaco solo y/o en solución, para lo cual los contenedores deben ser químicamente inertes y transparentes.
2. **Estudio confirmatorio:** Estos estudios se realizan para proveer la información acerca de las precauciones necesarias en la manufactura o formulación del producto farmacéutico, así como los requerimientos del empaque cuando la exposición de la luz afecte la estabilidad del fármaco.

Existen varias fuentes de radiación o luz para la realización de los estudios de fotoestabilidad: lámparas de radiación fluorescente combinada con radiación visible, ultravioleta, lámparas de xenón principalmente, lámparas de metal haluro; pero para cualquier caso es importante mantener condiciones apropiadas de temperatura, esto para minimizar los cambios debidos a dicho parámetro, evitando así confusiones en los resultados.

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

3.7.2 Por clase

- a) **Prospectivos:** Basada en datos concurrentes.
- b) **Retrospectivos:** Basada en datos históricos.

3.7.3 Por condiciones de almacenamiento

- a) **Envejecimiento Natural:** Se refiere al envejecimiento del producto en condiciones de almacenamiento controladas.
- b) **Envejecimiento Drástico:** Se refiere al envejecimiento del producto en condiciones de almacenamiento extremas.

3.8 Diseños para los Estudios de Estabilidad

- a) **Diseño de análisis completo:** Diseño de un estudio de estabilidad que contempla el análisis de todos los parámetros indicativos de estabilidad a todas las condiciones establecidas en el protocolo.
- b) **Diseños de análisis reducidos:** Existe dos tipos y estos pueden ser aplicados a la mayoría de los productos farmacéuticos, sin embargo para ciertos fármacos complejos, en distintos sistemas de liberación, estos estudios deben ser justificados.
 - **Diseño por categoría:** Diseño de un estudio de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (Ej. concentración del fármaco, tamaño del contenedor cierre, cantidad de unidades), se analizan en todos los tiempos establecidos en un diseño completo. Se asume que la estabilidad del medicamento en los factores

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

de diseño intermedios está representada por la de los extremos de los mismos.

- **Diseño factorial fraccionario (Matriz):** Diseño de un estudio de estabilidad en el que sólo un grupo de muestras seleccionadas del total del número de muestras, se analizan a un punto de muestreo especificado. En los subsecuentes puntos de muestreo se seleccionan otros grupos de muestras y se lleva a cabo el análisis de estas. Se asume que la estabilidad de las muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras a un punto de muestreo dado. Las diferencias en las muestras para un mismo medicamento deben ser identificadas (Ej. diferentes lotes, diferentes concentraciones, diferentes tamaños de los contenedores-cierres y posiblemente en algunos casos incluir diferentes tipos de contenedores-cierres).

CAPÍTULO IV

NORMATIVIDAD

NORMATIVIDAD

4.1 REGULACIÓN MEXICANA: NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS Y SU PROYECTO DE MODIFICACIÓN.

La Secretaría de Salud (SSA), tiene como función principal regular el control sanitario de los productos para la salud dentro del territorio nacional, sin embargo también busca la aceptación de estos a nivel internacional, por lo que ha dado lugar a una constante evolución de las normas nacionales, cuyo objetivo principal es la obtención de *productos con calidad*, para el beneficio de los consumidores. Tal es el caso de la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos, la cual ha iniciado su revisión desde el 2002 y aún no ha sido publicada la versión definitiva. Por lo que gran parte de este capítulo será dedicado al análisis y comparación de dicha norma y su proyecto de modificación.

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.⁵

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

Objetivo: Proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz; y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad. El titular del registro es el responsable de la estabilidad del medicamento en el mercado bajo las condiciones de almacenamiento establecidas por él.

Todos los medicamentos que se encuentran en el mercado deben de tener fecha de caducidad y ésta no debe exceder a los 5 años de la fecha de fabricación.

Campo de aplicación: Esta norma es de observancia obligatoria en los establecimientos descritos en el título décimo segundo, capítulo VII, artículo 257 fracción I de la Ley General de Salud.

Definiciones, símbolos y abreviaturas: En esta sección se citarán los *términos omitidos* en el Proyecto de Modificación a la NOM-073-SSA1-1993:

NORMATIVIDAD

- ✦ **Condiciones de almacenamiento particulares.** Las condiciones específicas y diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, las cuales se indican en el marbete del medicamento.
- ✦ **Condiciones de almacenamiento normales.** La conservación de los medicamentos en locales secos (no más de 65% de humedad relativa), bien ventilados a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C), al abrigo de la luz intensa y de olores extraños u otras formas de contaminación.
- ✦ **Características de la Validación.** Linearidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y/o repetibilidad y especificidad.

PROYECTO DE MODIFICACIÓN A LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-1993 ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS (cuyo nombre informático es PROY-073-SSA1 secuencial_5 bis.doc).⁶

Entre los cambios más importantes destacan:

- El **objeto** es establecer los requisitos de los estudios de estabilidad que deben de efectuarse a los *fármacos* y medicamentos que se comercialicen en México, ya no se especifica si estos son nacionales o importados y además se omite un párrafo que hace alusión a la deficiencia de estabilidad.
- **Objetivo**, se incorpora el término calidad de un fármaco o medicamento y periodo de reanálisis. El objetivo de los estudios de estabilidad, es proporcionar evidencia documentada de cómo la *calidad* de un fármaco o un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad o luz. Los estudios permiten establecer las condiciones de almacenamiento; periodos de reanálisis y vida útil. Se elimina la fecha de caducidad, máximo 5 años.
- **Campo de aplicación**, se enumeran de manera directa los establecimientos y no hay mención de la Ley General de Salud. Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia *obligatoria en el territorio nacional para:* Fábricas o Laboratorios de Materias Primas para Elaboración de Medicamentos o Productos Biológicos para Uso Humano y Fábricas o Laboratorios de Medicamentos o Productos Biológicos para Uso Humano.

NORMATIVIDAD

- **Definiciones, símbolos y abreviaturas**, en este apartado se citarán los *conceptos añadidos* a la modificación de la NOM-073-SSA1-1993, así como los que coincidieran con la primera versión en un *cuadro comparativo*:
 - ✚ **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.
 - ✚ **Cambio Menor.** A aquel que no produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 1 de la Clasificación de Cambios.
 - ✚ **Cambio Moderado.** A aquel que puede producir un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 2 de la Clasificación de Cambios.
 - ✚ **Cambio Mayor.** A aquel que produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 3 de la Clasificación de Cambios.
 - ✚ **Condiciones de almacenamiento.** Las que se indican en la etiqueta del medicamento o del fármaco.
 - ✚ **Diseño de análisis completo.** Diseño de un estudio de estabilidad que contempla el análisis de todos los parámetros a todas las condiciones establecidas en el protocolo.
 - ✚ **Diseños de análisis reducidos**
 - **Diseño por categoría.** Diseño de un estudio de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (Ej. Concentración del fármaco, tamaño del contenedor cierre, cantidad de unidades), se analizan en todos los tiempos establecidos en un diseño completo. Se asume que la estabilidad del medicamento en los factores de diseño intermedios está representada por la de los extremos de los mismos.

NORMATIVIDAD

- **Diseño factorial fraccionado (Matriz).** Diseño de un estudio de estabilidad en el que sólo un grupo de muestras seleccionadas del total del número de muestras, se analizan a un punto de muestreo especificado. En los subsecuentes puntos de muestreo se seleccionan otros grupos de muestras y se lleva a cabo el análisis de estas. Se asume que la estabilidad de las muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras a un punto de muestreo dado.



Definición	NOM-073-SSA1-1993	MODIFICACIÓN DE LA NOM-073-SSA1-1993
Envase primario	Recipiente o material que está en contacto con el medicamento.	Elementos del sistema contenedor cierre que están en contacto con el fármaco o el medicamento.
Envase secundario	Material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario.	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. Para efectos de esta norma serán referidas como especificaciones.
- ↓ **Especificaciones de liberación.** Requerimientos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos que determinan que un fármaco o un medicamento es adecuado para su liberación.

NORMATIVIDAD

Definición	NOM-073-SSA1-1993	MODIFICACIÓN DE LA NOM-073-SSA1-1993
Estabilidad	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.	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 período de vida útil.
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.	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.
Estudios de estabilidad acelerada	Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.	Estudios diseñados bajo condiciones exageradas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco o de un medicamento.

NORMATIVIDAD

Definición	NOM-073-SSA1-1993	MODIFICACIÓN DE LA NOM-073-SSA1-1993
Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real)	Son aquellos en los que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.	Estudios diseñados bajo condiciones de almacenamiento controladas para evaluar las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del fármaco o del medicamento durante el periodo de reanálisis o de caducidad, respectivamente.
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 presenta en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.	Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica 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.
Fármaco conocido	No lo indica	A la sustancia que es el principio activo de un medicamento, que ha sido utilizada previamente como tal en nuestro país o cuya monografía se encuentra en alguna farmacopea reconocida por las autoridades sanitarias del país.

NORMATIVIDAD

Definición	NOM-073-SSA1-1993	MODIFICACIÓN DE LA NOM-073-SSA1-1993
Fármaco nuevo	No lo indica	A la sustancia que es el principio activo de un medicamento, que no ha sido utilizada previamente como tal en nuestro país o cuya monografía no se encuentra en alguna farmacopea reconocida por las autoridades sanitarias del país.
Fecha de caducidad	Fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el periodo de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación, y se toma en cuenta el periodo de caducidad.	Fecha que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento.
Fecha de reanálisis	No lo indica	Fecha en la que un fármaco o un aditivo se reanaliza para asegurar que sigue siendo adecuado para su uso.
Forma Farmacéutica	Es la mezcla de uno o más fármacos con o sin aditivos, que presentan características para su adecuada dosificación, conservación y administración.	Es la mezcla de uno o más fármacos con o sin aditivos, que permita su administración.

NORMATIVIDAD



Definición	NOM-073-SSA1-1993	MODIFICACIÓN DE LA NOM-073-SSA1-1993
Lote	Cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.	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 de producción	Lote destinado para los fines de comercialización.	Lote destinado para comercialización.
Lote Piloto	Fabricación de un medicamento, por un procedimiento representativo y que simule aquel que será utilizado durante la producción rutinaria para comercialización.	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 éste.
Medicamento conocido	No lo indica	Es un medicamento que cuenta con registro en el país
Medicamento nuevo	No lo indica	Medicamento que no ha sido registrado ni comercializado previamente como tal en el país.

NORMATIVIDAD



Definición	NOM-073-SSA1-1993	MODIFICACIÓN DE LA NOM-073-SSA1-1993
Medicamento	<p>Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo, rehabilitatorio o de diagnóstico, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.</p> <p>Cuando un producto contenga nutrimentos será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presenten en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos, rehabilitatorios o de diagnóstico.</p>	<p>Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.</p>

NORMATIVIDAD

Definición	NOM-073-SSA1-1993	MODIFICACIÓN DE LA NOM-073-SSA1-1993
Método analítico indicativo de estabilidad	Método analítico cuantitativo basado en las características químicas estructurales o en las propiedades biológicas de cada fármaco de un medicamento, capaz de distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y de sus productos de degradación, de manera que el fármaco pueda ser cuantificado con exactitud y precisión.	Método analítico cuantitativo para un fármaco o un medicamento, capaz de distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y de sus productos de degradación.
Periodo de caducidad	Es el tiempo estimado durante el cual el lote de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares. Este periodo no debe exceder de 5 años.	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 en base a los resultados de los estudios de estabilidad acelerada presentados en el paquete de registro del producto.	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 disponibles.

NORMATIVIDAD

Definición	NOM-073-SSA1-1993	MODIFICACIÓN DE LA NOM-073-SSA1-1993
Programa Anual de Estabilidades	Estudios de Anaquel: Estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de los lotes de producción almacenados, en las condiciones normales o particulares establecidas.	Estudios diseñados para verificar la estabilidad del fármaco o del medicamento a partir de lotes de producción, bajo las condiciones de estabilidad a largo plazo.
Protocolo de estabilidad	Conjunto de indicaciones relativas al manejo de las muestras, a las pruebas, métodos analíticos y condiciones del estudio de estabilidad (tiempo, temperaturas, humedad, luz, frecuencia de los análisis).	Diseño del estudio relativo a 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.

- ✚ **Periodo de reanálisis.** Es el tiempo durante el cual un fármaco o un aditivo permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo condiciones de almacenamiento definidas.
- ✚ **Sistema contenedor-cierre.** El conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen a la forma farmacéutica. Incluye tanto el envase primario como al secundario, si este último cumple la función de proporcionar protección adicional al producto.

NORMATIVIDAD

Definición	NOM-073-SSA1-1993	MODIFICACIÓN DE LA NOM-073-SSA1-1993
Validación	<p>Acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina.</p> <p>La validación de un método analítico debe de cumplir con las características de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y/o repetibilidad y especificidad.</p>	<p>Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.</p>

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

✚ **Zona climática.** Área geográfica clasificada por sus condiciones climáticas que prevalecen anualmente. Los Estados Unidos Mexicanos se consideran dentro de la **Zona Climática II**.

NORMATIVIDAD

Se establecen nuevas condiciones de almacenamiento, tanto para fármacos como productos.⁶

➤ Fármaco nuevo:

Selección de lotes	Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en <i>al menos tres lotes piloto</i> del fármaco fabricados por la misma ruta de síntesis y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción.
Sistema contenedor-cierre	Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre o representativo al <i>propuesto para su almacenamiento y distribución.</i>
Parámetros a evaluar y metodología analítica	El protocolo del estudio debe incluir los parámetros y las especificaciones que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su <i>calidad, seguridad o eficacia.</i> Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad <i>validados.</i>

Condiciones del estudio. Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco:

NORMATIVIDAD

Caso general:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses	0, 1, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia **	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a Largo Plazo *	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

* Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a **25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR** o a **30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR**.

** Si la condición de **30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR** es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a **25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR**, y ocurren *cambios significativos* durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo pruebas adicionales a la *condición intermedia* y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, al menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio bajo esta condición *al momento de solicitar el registro*, y continuar el estudio hasta 12 meses.

En este caso, se considera cambio significativo a cualquier *no cumplimiento* de las especificaciones.

La *estabilidad a largo plazo* para un fármaco con un periodo de reanálisis propuesto de al menos 12 meses, debe continuar con una frecuencia de análisis, cada 6 meses el segundo año y después anualmente.

NORMATIVIDAD

Fármacos para almacenarse bajo condiciones de refrigeración

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$	6 meses	0, 1, 3 y 6 meses
Estabilidad a Largo Plazo	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

Cuando ocurran *cambios significativos* entre los 3 y 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, el periodo de reanálisis propuesto debe estar basado en los datos de estabilidad a largo plazo.

Fármacos para almacenarse bajo condiciones de congelación

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad a Largo Plazo	$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

Para evaluar el impacto de las *excursiones cortas*, fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse **un lote piloto** a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ o a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, durante un periodo apropiado, según sea el caso.

NORMATIVIDAD

➤ **Fármaco conocido:**

Selección de lotes	<p>Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo de acuerdo a alguna de las dos opciones siguientes:</p> <p>Opción 1: <i>En al menos dos lotes de producción</i> fabricados por la misma ruta de síntesis y las condiciones de estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco; y someter <i>un tercer lote de producción</i> una vez que la manufactura del fármaco sea continua.</p> <p>Opción 2: <i>Tres lotes piloto</i> fabricados por la misma ruta de síntesis y las condiciones de estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento. En esta opción <i>los tres primeros lotes de producción</i> deben ser sometidos a estudios de estabilidad a largo plazo utilizando el mismo protocolo.</p>
Sistema contenedor-cierre	<p>Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre o representativo al propuesto para su <i>almacenamiento y distribución.</i></p>
Parámetros a evaluar y metodología analítica	<p>El protocolo del estudio debe incluir los parámetros y las especificaciones que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su <i>calidad, seguridad o eficacia.</i> Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad <i>validados.</i></p>

Condiciones del estudio Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco:

NORMATIVIDAD

Caso general:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	3 meses	0, 1 y 3 meses
Estabilidad a condición intermedia **	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a Largo Plazo *	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses (opción 1) 12 meses (opción 2)	0, 3 y 6 meses 0, 3, 6, 9 y 12 meses

* Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR.

** Si la condición de 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR, y ocurren *cambios significativos* durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo pruebas adicionales a la *condición intermedia* y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, al menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio bajo esta condición al *momento de solicitar el registro*, y continuar el estudio hasta 12 meses.

En este caso, se considera cambio significativo a cualquier *no cumplimiento* de la especificación establecida.

NORMATIVIDAD

La estabilidad a largo plazo para un fármaco con un periodo de reanálisis propuesto de al menos 12 meses, debe continuar con una frecuencia de análisis de cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo año y anualmente después del periodo de re-análisis propuesto.

Fármacos sensibles a la temperatura. Aplicar las condiciones indicadas para fármacos nuevos.

➤ Medicamento nuevo:

Selección de lotes	Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en <i>al menos tres lotes del medicamento</i> , fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción para comercialización. <i>Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes piloto; el tercero puede ser de menor tamaño.</i> Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos <i>utilizando diferentes lotes del ingrediente activo.</i>
Sistema contenedor-cierre	Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su <i>almacenamiento y distribución.</i>
Parámetros a evaluar y metodología analítica	El protocolo del estudio debe incluir los parámetros y las especificaciones que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su <i>calidad, seguridad o eficacia.</i> Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad <i>validados.</i>

NORMATIVIDAD

Someter los datos obtenidos en el estudio de estabilidad *acelerada* de acuerdo a la indicado en el cuadro correspondiente y los datos de la estabilidad a *largo plazo* disponibles al tiempo de hacer *el trámite de solicitud de registro*.

Condiciones del estudio. Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento; aplicar las condiciones siguientes:

Caso general:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$	6 meses	0, 1, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia **	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a Largo Plazo *	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$ o $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

* Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$ o a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$.

** Si la condición de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$ es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia

Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$, y ocurren *cambios significativos* durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo pruebas adicionales a la *condición intermedia* y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, al menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio bajo esta condición al momento de solicitar el registro, y continuar el estudio hasta 12 meses.

NORMATIVIDAD

Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada a:

- **5 por ciento de variación** de la potencia inicial; o bien no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos.
- Cualquier **producto de degradación** que exceda su límite de especificación.
- Cuando se **excedan los límites de pH**, cuando aplique.
- Cuando se **excedan los límites de especificación de disolución** para 12 unidades de dosificación, cuando aplique.
- Cuando **no cumpla** con las especificaciones de **apariencia y propiedades físicas**.

Casos particulares

- Medicamentos contenidos en *envases permeables y semi-permeables* y;
- Para *parenterales de gran y pequeño volumen y preparaciones líquidas* para aplicación oftálmica, ótica, oral, tópica y nasal envasados en bolsas de plástico, contenedores de plástico semi-rígidos, ampollitas de plástico, frascos ampula y frascos de plástico con o sin gotero, los cuales pueden ser susceptibles a la pérdida de humedad, seguir el siguiente esquema:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	40°C ± 2°C / no más de 25% HR	6 meses	0, 1, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia **	30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR	6 meses	0, 3, y 6 meses
Estabilidad a Largo Plazo *	25°C ± 2°C / 40% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

NORMATIVIDAD

* Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 40\% \pm 5\% \text{ HR}$ o a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 35\% \pm 5\% \text{ HR}$.

** Si la condición de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 35\% \pm 5\% \text{ HR}$ es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la *condición intermedia*.

En el caso de que exista una *pérdida de más de 5% de agua* del valor inicial, durante los tres primeros meses del estudio de estabilidad acelerada, presentar los datos de estabilidad a largo plazo.

Para contenedores menores o igual a 1 mL, una *pérdida de agua de más de 5%* del valor inicial, durante los tres primeros meses del estudio de estabilidad acelerada, es aceptable si se justifica.

Para *líquidos en frascos de vidrio, frascos ampula o ampolletas de vidrio selladas*, los cuales proveen una barrera impermeable a la pérdida de agua, seguir el siguiente esquema:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} /$ humedad ambiente o $75\% \pm 5\% \text{ HR}$	6 meses	0, 1, 3 y 6 meses
Estabilidad Intermedia	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} /$ humedad ambiente o $65\% \pm 5\% \text{ HR}$	12 meses	0, 3, 6 y 12 meses
Estabilidad a Largo Plazo	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} /$ humedad ambiente o $60\% \pm 5\% \text{ HR}$ o $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} /$ humedad ambiente o $65\% \pm 5\% \text{ HR}$	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

NORMATIVIDAD

Para medicamentos a almacenarse en condiciones de refrigeración seguir el siguiente esquema:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR	6 meses	0, 1,3 y 6 meses
Estabilidad a Largo Plazo	5°C ± 3°C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

Para medicamentos a almacenarse en condiciones de congelación seguir el siguiente esquema:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad a Largo Plazo	-20 ± 5°C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

Para evaluar el impacto de las excursiones cortas, fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse *un lote piloto* a 5°C ± 3°C o a 25°C ± 2°C, durante un periodo apropiado, según sea el caso.

➤ Medicamento conocido:

Selección de lotes	Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en <i>al menos dos lotes del medicamento</i> , fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción para comercialización. Los dos lotes deben <i>ser al menos lotes piloto</i> .
--------------------	--

NORMATIVIDAD

Sistema contenedor-cierre	Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su almacenamiento y distribución.
Parámetros a evaluar y metodología analítica	El protocolo del estudio debe incluir los parámetros y las especificaciones que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad o eficacia. Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

Someter los datos obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a la indicado en el cuadro correspondiente y los datos de la estabilidad a largo plazo disponibles al tiempo de hacer el *trámite de solicitud de registro*.

Condiciones del estudio. Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento; aplicar el esquema siguiente:

Caso general:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$	3 meses	0, 1 y 3 meses
Estabilidad a condición intermedia **	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$	6 meses	0, 3, y 6 meses
Estabilidad a Largo Plazo	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$ o $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

NORMATIVIDAD

* Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$ o a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$.

** Si la condición de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$ es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la *condición intermedia*.

Cambios significativos: Las mismas consideraciones que para medicamentos nuevos.

Casos particulares: Las mismas consideraciones que para medicamentos nuevos. Para este caso, el periodo mínimo del estudio de estabilidad acelerada es de 3 meses y la frecuencia de análisis es 0, 1 y 3 meses.

Consideraciones generales

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

NORMATIVIDAD

PRUEBAS PARA SÓLIDOS

	Tableta y Grajea	Cápsula	Polvo para reconstituir de uso oral	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Polvo de uso tópico	Polvo para inhalación
Apariencia	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Olor	✓	✓	✓	NA	NA	NA
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
pH	NA	✓1	NA	NA	NA	NA
Contenido de Conservadores	NA	NA	✓2	✓2	✓2	✓2
Límite microbiano (inicio y final)	NA	✓	✓	NA	✓	✓
Desintegración	✓3	✓3	NA	NA	NA	NA
Disolución	✓2	✓2	NA	NA	NA	NA
Dureza	✓4	NA	NA	NA	NA	NA
Humedad	✓	✓2	✓	✓	✓	✓
Resuspendibilidad	NA	NA	✓	✓	NA	NA
Tiempo de reconstitución	NA	NA	✓	✓	NA	NA
Esterilidad / Pirógenos (inicial y final)	NA	NA	NA	✓	NA	NA

1. Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido.
2. Cuando aplique.
3. Cuando la disolución no es requerida.
4. Sólo para tableta

Nota: En el caso de polvos para reconstituir, una vez reconstituídos, se deberán realizar las pruebas correspondientes a soluciones o suspensiones, según sea el caso, durante el periodo y condiciones de uso indicados en la etiqueta.

NORMATIVIDAD

PRUEBAS PARA SEMISOLIDOS

	Supositorio y óvulo	Gel, crema y ungüento tópico	Gel, crema y ungüento ótico u oftálmico
Apariencia (incluyendo consistencia)	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓
Olor	✓	✓	✓
Ensayo	✓	✓	✓
pH	NA	✓	✓
Viscosidad	NA	✓	✓
Límite microbiano (inicio y final)	✓	✓	✓4
Contenido de conservadores y antioxidantes	✓1	✓1	✓1
Pérdida de peso	✓2	✓2	✓2
Esterilidad (inicial y final)	NA	NA	✓3
Material Particulado	NA	NA	✓

1 Cuando aplique

2 Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable

3 Cuando sea de uso oftálmico

4. Cuando sea ótico

NORMATIVIDAD

PRUEBAS PARA LIQUIDOS

	Solu- ción oral, tópica, ótica y nasal	Solución oftálmica y parenteral	Emulsión oral y tópica	Emulsión parenteral	Suspensión oral, tópica, y nasal	Suspensión oftálmica y parenteral
Apariencia	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Olor	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Claridad de la solución	✓	✓	NA	NA	NA	NA
pH	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenido de conservadores y antioxidantes	✓1	✓1	✓1	✓1	✓1	✓1
Limite microbiano (inicio y final)	✓	NA	✓	NA	✓	NA
Esterilidad/ (inicial y final)	NA	✓	NA	✓	NA	✓
Pirógenos (inicial y final)	NA	✓3	NA	✓	NA	✓3
Pérdida de peso	✓2	✓2	✓2	✓2	✓2	✓2
Resuspendibi- lidad	NA	NA	NA	NA	✓	✓
Viscosidad	NA	NA	✓	✓	✓	✓
Volumen de sedimentación	NA	NA	NA	NA	✓	✓

NORMATIVIDAD

1. Cuando aplique
2. Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable
3. Cuando sea de uso parenteral

OTRAS FORMAS FARMACÉUTICAS

	Aerosol para inhalación	Spray nasal: solución o suspensión	Aerosol tópico	Transdérmicos	Implantes de aplicación subcutánea, dispositivos vaginales e intrauterinos que liberan fármaco
Apariencia	✓	✓	✓	✓	✓
Esterilidad (inicial y final)	NA	NA	NA	NA	✓1
pH	NA	✓	NA	NA	NA
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓
Contenido de agua	✓	NA	✓	NA	NA
Límite microbiano (inicial y final)	✓	✓	✓	✓	✓1
Contenido de conservadores y antioxidantes	✓1	✓1	✓1	NA	NA
Adhesividad	NA	NA	NA	✓	NA
Velocidad de liberación	NA	NA	NA	✓1	✓
Ensayo para cosolventes	NA	NA	✓1	NA	NA
Pérdida de peso	✓	✓2	✓	✓1	NA
Tamaño de partícula	✓	✓1	✓1	NA	NA

1. Cuando aplique
2. Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable

NORMATIVIDAD

La presencia de *productos de degradación* que se observen durante los estudios de estabilidad, deben ser controlados como sigue:

- 1) Para los casos en que exista monografía farmacopéica que incluya impurezas que sean a su vez productos de degradación, debe vigilarse que tal(es) impureza(s) no rebase(n) los límites establecidos.
- 2) Para los casos en los que no exista una monografía farmacopéica debe evaluarse que los productos de degradación que se presenten no representan un riesgo en la seguridad del fármaco o medicamento.

Si existen *otros parámetros físicos, químicos o biológicos* del medicamento no mencionados en esta norma que se vean afectados durante el estudio de estabilidad, se deben de determinar de acuerdo a lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus Suplementos, así como lo que marca la bibliografía internacional reconocida.

Para las *formas farmacéuticas no incluidas* en esta norma, las pruebas físicas, fisicoquímicas, químicas, microbiológicas y biológicas que se deben efectuar durante un estudio de estabilidad son aquellas que sean indicativas de estabilidad y que estén incluidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus Suplementos, o en la bibliografía internacional reconocida.

En el caso de medicamentos en los que el fabricante indique que para su administración pueden ser mezclados con otro medicamento u otra sustancia de acuerdo a lo indicado en la etiqueta, se debe llevar a cabo el estudio de estabilidad de la mezcla obtenida.

Tratándose de *productos biológicos*, además de los parámetros en la forma farmacéutica descrita, se requiere de evaluar su potencia como actividad biológica, de acuerdo a lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus Suplementos. En caso de no existir en ésta, lo que marque la bibliografía internacional reconocida.

Si los estudios de estabilidad *acelerada y los datos de la estabilidad a largo plazo disponibles* para la obtención del registro son satisfactorios, se otorgará un periodo de caducidad tentativo de **24 meses**.

Cuando por las características del fármaco o del medicamento se requieran condiciones diferentes a las indicadas anteriormente, para llevar a cabo el estudio de estabilidad, se deberán sustentar técnicamente y concertarlas con la Autoridad Sanitaria.

NORMATIVIDAD

La *estabilidad a largo plazo* de los lotes sometidos en el expediente de registro debe continuar hasta cubrir el periodo de caducidad otorgado en el registro del producto. El análisis de las muestras deberá ser cada 3 meses el primer año, y cada 6 meses el segundo año, presentar los resultados a la autoridad sanitaria.

Si los lotes sometidos en el expediente de registro fueron *lotes piloto*; después de otorgado este, los tres primeros *lotes de producción*, deberán ser sometidos a estabilidad a largo plazo utilizando el mismo protocolo de estabilidad que el sometido en el expediente de registro. El análisis de las muestras deberá ser cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo año y anualmente a partir de este hasta un máximo de 5 años.

Programa anual de estabilidades. Un año después de haber fabricado los tres primeros lotes de producción, debe implementarse un programa anual para los medicamentos registrados y comercializados para monitorear las características de estabilidad. Someter un lote de cada concentración en cada sistema contenedor/cierre aprobado bajo las condiciones de estabilidad a largo plazo, en todos los años subsecuentes 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** si se justifica.

Cuando un medicamento tiene la misma fórmula cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones del fármaco, se pueden presentar los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración del fármaco.

Para medicamentos de importación.

✚ El solicitante deberá presentar la siguiente información:

- a. Documentación que acredite la calificación de las cámaras de estabilidad.
- b. Procedimientos del fabricantes relacionados con los estudios de estabilidad

NORMATIVIDAD

- ✦ El periodo de caducidad tentativo debe ser confirmado con estudios de estabilidad a largo plazo de muestras conservadas y analizadas en México. El análisis de las muestras deberá ser cada 3 meses el primer año, y cada 6 meses el segundo año, presentar los resultados a la autoridad sanitaria. Las excepciones deberán ser justificadas y concertadas con la autoridad sanitaria.

Los datos de estabilidad obtenidos de los estudios de largo plazo de los tres primeros lotes de producción o del programa anual, pueden ser utilizados para solicitar *modificación de la vida útil del medicamento*.

Si un fármaco o un aditivo permanece almacenado de acuerdo a las condiciones indicadas en la etiqueta después de la fecha de reanálisis establecida, puede ser reanalizado para comprobar que cumple con las especificaciones, y utilizarse durante un periodo no mayor a los 30 días después del reanálisis. El fármaco o aditivo puede reanalizarse varias veces y utilizarse mientras cumpla con las especificaciones establecidas.

Estudios de Estabilidad para Modificaciones a las Condiciones de Registro

Los cambios contemplados en esta norma son:

1. Componentes o composición de la fórmula
2. Sitio de fabricación
3. Tamaño de lote
4. Manufactura
5. Cambios en el fármaco
6. Sistema contenedor-cierre

Cuando un lote de fármaco o del 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 a las condiciones del medicamento conocido, para el caso general).

Cuando se *cambie el método analítico* durante el estudio de estabilidad, se debe demostrar que los dos métodos son equivalentes mediante el proceso de validación.

NORMATIVIDAD

Todos los análisis que se lleven a cabo durante el estudio de estabilidad, deben hacerse por duplicado y reportarse ambos datos.

Protocolo del Estudio de Estabilidad . Debe contener la siguiente información:

1. Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica y concentración.
2. En el caso de medicamentos, fabricante y grado técnico del (los) fármaco (s) y excipientes.
3. Tipo, tamaño y número de lotes.
4. Descripción sistema contenedor-cierre.
5. Condiciones del estudio.
6. Tiempos de muestreo y análisis.
7. Parámetros de prueba.
8. Especificaciones para estabilidad.
9. Referencia de los métodos analíticos indicativos de estabilidad, por parámetro y su validación, si procede.
10. Diseño reducido de análisis, cuando se justifique.

Informe del Estudio de Estabilidad. Debe contener la siguiente información:

1. Nombre del fabricante del (los) fármaco(s).
2. Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica y fórmula cuali-cuantitativa.
3. Número y tamaño del (los) lote(s) y fecha de manufactura.
4. Descripción sistema contenedor-cierre.
5. Datos analíticos por condición de almacenamiento y fecha de análisis.
6. Datos individuales, el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación.
7. Evaluación de los datos; incluir gráficas, si procede.
8. Conclusiones y propuesta del periodo de caducidad.

NORMATIVIDAD

Para medicamentos con fármacos nuevos, durante los estudios clínicos de fases I, II, III, y IV se deben guardar muestras del material clínico y analizar al inicio y cuando menos una vez al tiempo máximo de duración del estudio.

Concordancia con normas internacionales

Esta norma no es equivalente a ninguna norma internacional o mexicana.

Bibliografía

1. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus Suplementos.
2. Ley General de Salud.
3. Reglamento de Insumos para la Salud
4. "Guideline for Submitting documentation for the stability of human drugs and biologicals". Center for Drugs and Biologics Food and Drug Administration Department of Health and Human Services. (USA). February, 1987.

Observancia de la Norma

La vigilancia del cumplimiento de la presente norma corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la vigilancia y verificación de la misma.

NORMATIVIDAD

4.2 REGULACION FDA⁷

Un importante documento para las pruebas de estabilidad a productos farmacéuticos es la Guía de la FDA: *Guía para la Presentación de la Documentación para Estabilidad de Fármacos y Productos Biológicos de Uso Humano (Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics)*. Apareció por primera vez en 1984 y fue actualizada en 1987.

Esta guía provee recomendaciones relacionadas al diseño de estudios de estabilidad y la generación de datos para establecer el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento requeridas para cada producto farmacéutico, siguiendo las referencias de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la cual será citada posteriormente.

También provee recomendaciones para presentar la información y los datos de estabilidad a: *El Centro de Fármacos y Productos Biológicos (Center for Drugs and Biologics, CDB)* para la Investigación de Nuevos Fármacos (IND's) y Productos Biológicos, Solicitudes de Fármacos Nuevos (NDA's), Solicitudes de Licencia para Productos Biológicos (PLA's).

Esta guía indica que la obtención de los datos del periodo de caducidad deben provenir de al menos *tres lotes diferentes* del producto farmacéutico, lo cual permite asegurar un nivel de confianza estadísticamente aceptable para el periodo de caducidad propuesto y es responsabilidad del fabricante confirmar dicho periodo mediante la evaluación continua de las propiedades del producto.

Algunas definiciones importantes de esta guía son las siguientes:

- **Compromiso:** Es un acuerdo firmado en la solicitud del registro de una NDA, ANDA o PLA para conducir (o completar) los estudios de estabilidad prescritos en lotes comerciales. El compromiso es aceptado por la FDA a cambio de otros datos que apoyen la predicción de un resultado favorable para proponer el periodo de caducidad con un alto grado de seguridad (Ej. cuando una NDA es aprobada con datos de estabilidad solo de lotes experimentales o piloto), o cuando una solicitud es aprobada con datos que no cubren completamente el periodo de caducidad.

Se establecen compromisos para:

- Conducir o completar los estudios deseados.

NORMATIVIDAD

- Enviar resultados periódicamente, como lo especifica la FDA.
- Retirar del mercado cualquier lote que haya sido encontrado fuera de las especificaciones aprobadas para el producto farmacéutico. Si el fabricante tiene evidencias de que la desviación es un evento único, que no afecta la seguridad y eficacia del producto farmacéutico, el solicitante debe discutirlo inmediatamente con la división revisora y debe proveer justificación para la distribución continua de ese lote.
- **Datos de estabilidad primarios:** Datos de productos farmacéuticos almacenados en su sistema contenedor-cierre propuestos para comercialización, bajo condiciones de almacenamiento que apoyen el periodo de caducidad propuesto.
- **Datos apoyo o complementarios de estabilidad:** Otros datos además de los de estabilidad primarios, tales como los datos de estabilidad de formulaciones en investigación, estudios acelerados en principios activos a granel, datos de estabilidad publicados, referencias bibliográficas, estudios de estabilidad acelerada del producto farmacéutico propuesto para su comercialización, información acerca de los resultados de las pruebas de los contenedores o envases primarios y otros datos científicos que apoyen el periodo de caducidad propuesto y las condiciones de almacenamiento.
- **Estabilidad:** Capacidad de un producto farmacéutico para permanecer dentro de las especificaciones establecidas y asegurar su identidad, potencia, calidad y pureza.
- **Estabilidad Acelerada:** Estudio diseñado para incrementar la velocidad de degradación química y/o física del fármaco o el producto farmacéutico utilizando condiciones exageradas de almacenamiento. El propósito de esto es determinar los parámetros cinéticos para predecir el periodo de caducidad tentativo. El término estabilidad acelerada es usado frecuentemente como sinónimo de *estudios strees*.
- **Fármaco:** Es el componente farmacológicamente activo de un producto farmacéutico.
- **Fecha de caducidad:** Fecha indicada en la etiqueta/contenedor directo del producto farmacéutico y designa la fecha en la que se espera que el producto permanezca dentro de las especificaciones. Si la fecha de caducidad solo incluye mes y año se espera que el producto satisfaga las especificaciones hasta el último día del mes.

NORMATIVIDAD

- **Lote:** Cantidad específica de un fármaco o medicamento cuyas características y calidad son uniformes y se encuentran dentro de los límites especificados. Este es producido de acuerdo a una sola orden de manufactura dentro de un solo ciclo de manufactura.
- **Metodología indicativa de estabilidad:** Métodos analíticos cuantitativos que están basados en las características estructurales, químicas, o propiedades biológicas de cada ingrediente activo de un producto farmacéutico, que distinguirá cada ingrediente activo de sus productos de forma que el contenido del ingrediente activo puede ser medido con precisión.
- **Muestreo aleatorio:** Selección de unidades escogidas de una población grande de tantas unidades, que la probabilidad de inclusión de cualquier unidad dada en una muestra esta definida. En un muestreo aleatorio simple cada unidad tiene igual oportunidad de ser incluida.
- **Periodo de caducidad:** Es el intervalo de tiempo en el que se espera que un producto farmacéutico permanezca dentro de las especificaciones aprobadas después de su manufactura. El periodo de caducidad es utilizado para establecer la fecha de caducidad de cada lote individual y puede ser ampliado en un reporte anual de estabilidad, solo si los criterios establecidos dentro del protocolo de estabilidad son conocidos y apoyados por los datos obtenidos.
- **Periodo de caducidad tentativo:** Es el periodo de caducidad provisional, determinado a partir de los resultados de los estudios de al menos una condición de almacenamiento, por ejemplo los estudios de estabilidad acelerada, utilizando productos farmacéuticos en el contenedor-cierre sometido a comercialización.
- **Producto farmacéutico:** Se refiere a la forma farmacéutica terminada (Ej. cápsulas, tabletas, soluciones, etc.), que contengan el principio activo y generalmente pero no necesariamente en asociación con sustancias inactivas.
- **Protocolo de estabilidad:** Es un plan detallado que es usado para generar y analizar los datos de estabilidad, para apoyar el periodo de reanálisis de un fármaco o el periodo de caducidad de un producto farmacéutico. También puede ser utilizado en el desarrollo de datos para apoyar la extensión del periodo de caducidad.
- **Pruebas strees:** Ver estabilidad acelerada.

NORMATIVIDAD

- **Valoración:** Medida cuantitativa del ingrediente activo, así como de otros ingredientes que requieren cuantificación, tales como alcohol y conservadores.

Diseño de los Estudios de Estabilidad

El diseño de un protocolo de estabilidad debe incluir la metodología para determinar tanto la estabilidad del fármaco a granel (sustancia farmacéutica), como del producto farmacéutico y las estadísticas relacionadas con el muestreo y el análisis de datos.

Por otro lado la metodología indicativa de estabilidad debe ser validada por el fabricante y descrita de forma detallada para permitir la validación por parte de los laboratorios de la FDA.

A. Sustancia Farmacéutica

La información de estabilidad del fármaco antes de la formulación es valiosa ya que se podrán identificar características de la molécula que puedan cambiar bajo las condiciones definidas de almacenamiento.

Para el propósito de esta guía los estudios para definir el perfil de estabilidad de la sustancia activa necesitan ser llevados a cabo solo una vez para cada sustancia activa producida por el mismo proceso de manufactura. Estos estudios también pueden ser útiles en el establecimiento de los requerimientos del material de empaque, condiciones de almacenamiento y periodo de caducidad.

Los estudios para definir la estabilidad de la sustancia farmacéutica requieren:

- *Un solo lote* para cada nueva sustancia farmacéutica.
- El programa de evaluación de la estabilidad puede incluir *almacenamiento a temperatura ambiente y condiciones stress* (5, 50, 75° C y 75% de humedad relativa o más). También la exposición de la sustancia activa a varias longitudes de onda de radiación electromagnética, preferentemente en contenedores cerrados.
- Para el caso de sustancias farmacéuticas destinadas a la elaboración de soluciones y suspensiones también debe evaluarse, el pH y el contenido de oxígeno atmosférico.

NORMATIVIDAD

B. Producto Farmacéutico

Para apoyar la asignación de la fecha de caducidad se requiere de estudios de estabilidad en:

- Muestras *elaboradas bajo condiciones similares a las de producción* de la forma farmacéutica final, y contenidas en el *empaquete de comercialización*.
- *Almacenadas a la temperatura indicada en la etiqueta*.
- *Pruebas stress*, utilizadas para identificar problemas potenciales que se puedan encontrar durante el almacenamiento y transporte y para proveer una estimación de la fecha de caducidad.

El diseño del estudio de estabilidad debe incluir las siguientes consideraciones:

1. Sistema contenedor-cierre

- Los datos de estabilidad deben ser desarrollados para cada tipo de contenedor-cierre inmediato propuesto para la comercialización del producto farmacéutico, incluyendo resistencia a la congelación y resistencias forzadas al cierre, a pesar de las similitudes de los tapones.
- Evaluación de la interacción entre el producto farmacéutico y el contenedor-cierre.
- Para la mayoría de las formas farmacéuticas sólidas, los datos de estabilidad solo necesitan ser obtenidos de los pequeños y de los grandes contenedores-cierres propuestos para comercialización a condición de que los tamaños intermedios sean de composición idéntica a los demás.
- Cuando el empaque posee sello de identidad, este debe ser avaluado en el protocolo de estabilidad a las siguientes condiciones: 70% H.R., 37°C.

NORMATIVIDAD

2. *Fluctuaciones a temperaturas extremas*

- Un estudio del efecto de las fluctuaciones de temperatura es apropiado para las consideraciones a tomar en el transporte y almacenamiento del producto farmacéutico; para ello se debe someter dicho producto en el empaque indicado a un ciclo de temperatura que simule los cambios de temperatura que este pueda sufrir durante su distribución.

3. *Calidad Microbiana*

- Los productos farmacéuticos tales como jarabes, parenterales, suspensiones, etc., contienen conservadores para el control de la contaminación microbiana, estos conservadores deben satisfacer su monitoreo desde el inicio hasta el final del periodo de caducidad propuesto.
- Por otro lado las preparaciones no estériles, que no poseen conservadores, el control de la calidad microbiana debe ser analizada en intervalos específicos a lo largo del periodo de caducidad propuesto. Los microorganismos objetables son los siguientes: Pseudomona cepacia, Aspergillus Níger y Candida albicans.

4. *Degradación de productos*

- Cuando la degradación de productos es detectada, se debe presentar la siguiente información:
 - a) Identidad y estructura de los productos de degradación.
 - b) Información acerca del efecto biológico de los productos de degradación y la importancia de las concentraciones encontradas.
 - c) Procedimiento de aislamiento y purificación de los productos de degradación.
 - d) Mecanismo de formación de los productos de degradación, incluyendo reacciones.
 - e) Propiedades físicas y químicas de los productos de degradación.
 - f) Especificaciones y pruebas a realizar para la determinación de los niveles o concentraciones que se espera estén presentes.

NORMATIVIDAD

Los parámetros a evaluar para cada forma farmacéutica son los siguientes:

FORMA FARMACÉUTICA	PARÁMETROS
Tabletas	Apariencia, friabilidad, dureza, color, olor, humedad, valoración y disolución.
Cápsulas	Valoración, humedad, color, olor del contenido, apariencia, forma y disolución.
Emulsiones	Apariencia (como separación de fases), color, olor, valoración, pH y viscosidad.
Soluciones y suspensiones orales	Apariencia (precipitación, claridad), color, olor, valoración, pH, redispersabilidad, disolución (suspensiones) y claridad (soluciones).
Polvos para reconstituir	Apariencia, valoración, color, olor y humedad. Después de la reconstitución: apariencia, pH, redispersabilidad y valoración a lo largo del periodo de almacenamiento propuesto.
Inhaladores y aerosoles	Valoración, dosis liberada por disparo, número de dosis, color, claridad (soluciones), distribución del tamaño de partícula (suspensiones), pérdida de propelente, presión, corrosión de válvula y diseño del atomizador. Ausencia de <u>S. aureus</u> , <u>P. aeruginosa</u> , <u>E. coli</u> y especies de la familia <u>Salmonella</u> .
Preparaciones tópicas y oftálmicas	Para ungüentos, cremas, lociones y geles se evalúan los siguientes parámetros: apariencia, claridad, color, homogeneidad, pH, resuspendibilidad (lociones), consistencia, distribución del tamaño de partícula, valoración y pérdida de peso. Ungüentos, pastas y cremas en tubos de 3.5 gramos deben ser muestreados en la superficie superior, media e inferior del contenedor. Aerosoles: apariencia, olor, valoración, presión, pérdida de peso, peso neto dispensado, velocidad de liberación y diseño del atomizador. Preparaciones oftálmicas (cremas, ungüentos, soluciones y suspensiones): apariencia, olor, consistencia, pH, resuspendibilidad, tamaño de partícula, homogeneidad (suspensiones, crema y ungüentos), valoración y esterilidad.

NORMATIVIDAD

FORMA FARMACÉUTICA	PARÁMETROS
Parenterales de pequeño volumen	<p>Valoración, apariencia, color, partículas, pH, esterilidad y pirogenicidad.</p> <p>Polvos: apariencia, color, olor, pH, valoración, dispersabilidad y partículas, conservadores y esterilidad.</p> <p>Suspensiones: además, distribución del tamaño de partícula, redispersabilidad, propiedades reológicas.</p> <p>Emulsiones: además, separación de fases, viscosidad, tamaño y distribución media de glóbulos dispersos.</p>
Parenterales de gran volumen	<p>Los parámetros a evaluar son los mismos que para los parenterales de pequeño volumen y los parámetros mínimos a evaluar son: valoración, apariencia, color, claridad, partículas, pH, esterilidad y pirogenicidad.</p>
Supositorios	<p>Valoración, reblandecimiento y disolución.</p>
Aditivos	<p>Compatibilidad, pH, color, claridad, partículas e interacción con el empaque.</p>
Dispositivo intrauterino y dispositivos vaginales regulados con fármacos de liberación.	<p>Valoración, degradación, sustancias extrañas extractables para establecer la estabilidad y la compatibilidad del fármaco con la matriz del polímetro.</p> <p>DIU: Deflexión de los brazos horizontales y otras partes del armazón, fuerza tensil, integridad del empaque (como por ejemplo la esterilidad).</p> <p>Si el dispositivo contiene un fármaco de liberación se debe incluir la evaluación de los siguientes parámetros: valoración, productos de degradación, velocidad de liberación del fármaco in vitro.</p>
Productos biológicos	<p>Determinación de la potencia.</p>

Consideraciones para el diseño de los Estudios de Estabilidad a Largo Plazo, bajo condiciones ambientales.

El diseño de los estudios de estabilidad a largo plazo esta encaminado a establecer la fecha de caducidad aplicable a todos los lotes futuros del producto farmacéutico elaborados bajo condiciones similares, por lo tanto dichos lotes deben ser representativos en todos los aspectos (Ej. formulación, sistema contenedor-cierre, proceso de fabricación, condición de las materia primas, etc.).

NORMATIVIDAD

- **Consideraciones del lote:** Idealmente los lotes para los estudios de estabilidad deben ser *seleccionados al azar* y generalmente dichos lotes son los primeros *lotes de producción*, pero algunas veces estos pueden ser lotes piloto.
 - *Al menos tres lotes* deben ser analizados; ya que un solo lote no permitirá la evaluación de la variabilidad existente entre lote y lote.

- **Contenedor-cierre y consideraciones de las muestras del producto farmacéutico:**
 - La selección de los contenedores también debe ser al azar y las muestras de estudio deben provenir de sus contenedores sin ser abiertos previamente.
 - Cada unidad de la forma farmacéutica debe ser seleccionada al azar, por lo tanto se deben escoger unidades que estén cerca de las paredes del contenedor y de otras partes como las centrales e incluir la ubicación de cada unidad dentro del contenedor en el reporte de resultados.
 - Se deben obtener mezclas compuestas de al menos 20 unidades de la forma farmacéutica (ej. 20 tabletas) y deben provenir de varios contenedores para que sean representativas del lote.

- **Tiempo de muestreo:** Los estudios de estabilidad deben ser hechos a *intervalos de 3 meses durante el primer año, de 6 meses durante el segundo año y posteriormente cada año.*

Datos e interpretación de los Estudios de Estabilidad a Largo Plazo

El tiempo durante el cual un lote permanece dentro de las especificaciones no solo depende de la velocidad de degradación, sino también de los promedios iniciales de cada lote y con ello realizar un análisis estadístico adecuado. De este modo se acepta hasta un mínimo del 95% de la concentración indicada en la etiqueta del producto farmacéutico para la determinación del periodo de caducidad.

NORMATIVIDAD

Investigación de Nuevos Fármacos (IDN)

Los estudios llevados a cabo durante el desarrollo de un fármaco o producto biológico, están divididos en 3 fases:

- Fase 1: Estudio de las todas las características de estabilidad del fármaco para garantizar que este será estable durante todo el tiempo de la investigación.
- Fase 2: Se evalúa la estabilidad del fármaco o producto biológico en las posibles formulaciones y se realizan pruebas de compatibilidad entre el fármaco y otros componentes. La finalidad de estos estudios es obtener la información necesaria para la formulación final.
- Fase 3: Estudio de la estabilidad de la formulación final en su posible contenedor de comercialización, posible fecha de caducidad y estudio de los productos de degradación, cuando haya.

Solicitud de Fármaco Nuevo (NAD)

Generalmente la presentación original de una NAD debe contener los *datos de estabilidad primarios*, los cuales sometido a un análisis estadístico apropiado, apoyan el periodo de caducidad propuesto. Para ello se deben tomar muestras de los **tres primero lotes de producción** y deberán ser analizadas durante el periodo de caducidad a las condiciones de almacenamiento señaladas en la etiqueta (estudios a largo plazo), esto para confirmar dicho periodo.

Los lotes utilizados deben cumplir con las especificaciones propuestas en el contenedor de comercialización.

Solicitud Abreviada de Fármaco Nuevo (ANDA)

En este caso la ausencia de suficientes datos a las condiciones de almacenamiento propuestas, los *estudios stress* serán aceptados para proponer el periodo de caducidad tentativo.

Las condiciones recomendadas para los *estudios stress* son: 40°C, 75% humedad relativa y se deben realizar los análisis a 0, 1, 2 y 3 meses.

NORMATIVIDAD

Si existen datos disponibles a largo plazo, estos deben ser incluidos y si los resultados son satisfactorios, un periodo de caducidad tentativo hasta de *24 meses* puede ser concedido.

La solicitud también debe incluir los siguientes compromisos:

- 1 Los primeros *tres lotes de producción* deben ser destinados a estudios de estabilidad a largo plazo, cuya frecuencia de análisis es 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses y posteriormente cada año, hasta alcanzar la fecha de caducidad deseada.
Si hay mas de un contenedor-cierre propuesto para comercialización, los primeros *tres lotes de producción* del contenedor mas pequeño y del contenedor más grande, deben ser estudiados.
- 2 Los resultados deben se presentados en un reporte periódico o cuando lo especifique la FDA.
- 3 Cualquier lote encontrado fuera de las especificaciones aprobadas para el producto farmacéutico, debe ser retirado del mercado. Cualquier desviación que no afecte la seguridad y eficacia del producto, debe ser discutida inmediatamente entre el solicitante y la división de revisión y debe ser reportado a la FDA.

Complementos para la Solicitud de Nuevos Fármacos:

- 1 Cambios en la formulación, proveedor o contenedor-cierre para comercialización; cuando exista alguno de estos cambios se requiere el desarrollo de datos que demuestren que dicho cambio no afecta de manera adversa la estabilidad del producto. Para ello es suficiente con realizar los estudios de estabilidad acelerada. Si se presentan cambios significativos durante los seis meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo pruebas adicionales en las cuales las condiciones de almacenamiento deben ser a temperatura controlada. Si los datos no dan razón para creer que el cambio propuesto altera la estabilidad del producto, el periodo de caducidad previamente aprobado, puede ser utilizado.
- 2 Intercambiabilidad de los contenedores de polietileno. Los contenedores para cápsulas y tabletas pueden ser cambiados y mediante un suplemento pueden ser aprobados sin datos previos de estabilidad, haciendo un compromiso de acuerdo al protocolo de estabilidad o lo especificado por la FDA.

NORMATIVIDAD

- 3 Nuevas instalaciones de manufactura. Se requieren datos de estabilidad acelerada durante los primeros tres meses, dependiendo de la naturaleza del producto, el proceso involucrado y los datos de estabilidad previamente generados. Un compromiso deberá ser hecho, para realizar los estudios de estabilidad en al menos los primeros *tres lotes comerciales*, generalmente el periodo de caducidad previamente aprobado puede ser utilizado bajo ciertas circunstancias.
- 4 Material reprocesado. Se debe incluir un suplemento, que demuestre que el producto reprocesado cuenta con las características de identidad, valoración, calidad y pureza. También se debe presentar el compromiso para continuar los estudios de estabilidad.
- 5 Nuevo fabricante de contenedores. Cuando un nuevo fabricante de contenedores de plástico es propuesto y no hay cambios en las especificaciones del material, los estudios de estabilidad acelerada no son requeridos y el periodo de caducidad aprobado anteriormente puede ser utilizado, previo compromiso del solicitante para iniciar los estudios de estabilidad de los primeros *tres lotes comerciales* en el nuevo contenedor.

Solicitud de licencia para productos biológicos (PLA)

A. Guía General para Estudios de Estabilidad de Productos Biológicos.

Los componentes de los productos biológicos son usualmente proteínas, derivados de proteínas y otros compuestos orgánicos. Tales compuestos son sensibles al calor por lo que requieren refrigeración o congelación para proteger la potencia del producto. De esta forma las metodologías y análisis estadísticos utilizados para determinar las características de estabilidad y periodos de caducidad no necesariamente son aplicables a productos biológicos.

Solo se requiere documentación de la estabilidad del producto biológico, cuando estos productos son nuevos o se realizan cambios significativos a la composición del contenedor-cierre de productos biológicos actualmente aprobados.

Todas las propuestas y presentaciones relacionadas a la estabilidad de los productos biológicos deben estar acompañadas de la solicitud de licencia del producto.

NORMATIVIDAD

B. Presentación original.

- 1 Estudios presentados con solicitud. Los estudios para apoyar el periodo de caducidad de un producto biológico se realizan en al menos *tres lotes representativos* del producto para comercialización, bajo condiciones definidas de almacenamiento. Estos estudios deben ser presentados al mismo tiempo que el expediente de solicitud de licencia.
- 2 Datos complementarios. El periodo de caducidad aprobado para productos biológicos esta basado normalmente en el intervalo de tiempo para el que existen datos disponibles a las condiciones de almacenamiento establecidas en la etiqueta. Los estudios de estabilidad realizados al producto a granel pueden ser considerados para apoyar el periodo de caducidad del producto terminado. Por otro lado, el efecto de temperaturas extremas que pueden ser encontradas durante el transporte del producto, debe ser evaluado.
- 3 Periodo de caducidad aceptado mediante un compromiso. En algunos casos, los datos de estabilidad no cubren todo el periodo de caducidad propuesto y es posible aceptar que estos datos son suficientes para designar el periodo de caducidad mediante un compromiso en el cual se continúe con el estudio de estabilidad a las condiciones recomendadas de almacenamiento y posteriormente debe ser presentado para su confirmación.

C. Rectificaciones.

- 1 Cambio en la formulación y contenedor-cierre. Una rectificación para un producto biológico aprobado, que presenta un cambio en su formulación o contenedor-cierre, requerirá el desarrollo de datos que muestren que el cambio propuesto no afecta de forma adversa la estabilidad del producto. En algunos casos los datos de estabilidad acelerada y un compromiso serán suficientes. Para el caso de ciertos productos biológicos relativamente inestables, se requieren datos de estabilidad a condiciones normales, mínimo de 6 meses junto con los datos de estabilidad acelerada.
- 2 Nuevas instalaciones de manufactura. Cuando se realizan cambios en las instalaciones de manufactura para un producto previamente autorizado, se deben presentar datos de estabilidad acelerada y un compromiso para llevar a cabo los estudios de estabilidad en por lo menos los *tres primeros lotes* de producción. Generalmente el periodo de caducidad previamente aprobado, puede ser utilizado bajo dichas condiciones.

NORMATIVIDAD

- 3 Extensión del periodo de caducidad. Una petición para la extensión del periodo de caducidad debe estar acompañada por los datos complementarios de estabilidad actualizados.
- 4 Material reprocesado. Se puede hacer una rectificación para el uso del material reprocesado, a condición de que se incluyan datos que aseguren que el producto reprocesado cumple con las especificaciones.

Contenido de los Reportes de Estabilidad

A. Información general del producto:

- Nombre del fármaco, producto farmacéutico y/o producto biológico.
- Forma farmacéutica y concentración, incluyendo formulación.
- Etiquetas.
- Composición, tipo y tamaño del contenedor-cierre.

B. Especificaciones e información de la metodología de análisis:

- Características físicas, químicas, microbiológicas y especificaciones regulatorias (FDA o USP).
- Metodologías de análisis (especificadas por la FDA o la USP).
- Validación del método de análisis.
- Para productos biológicos, descripción de la prueba de potencia para la medición de la actividad biológica.

C. Diseño del estudio y condiciones de estudio:

- Descripción del plan de muestreo incluyendo:
 - Lotes y número de lotes seleccionados.
 - Contenedores-cierres y número seleccionado.
 - Número de unidades seleccionadas y si las pruebas se realizaron sobre unidades individuales o en muestras compuestas.
 - Tiempos de muestreo.

NORMATIVIDAD

- Pruebas para fármacos o productos biológicos de reconstitución, antes y después de ser reconstituidos.
- Duración esperada del estudio:
 - Condiciones de almacenamiento: Temperatura, humedad y luz.
- Información y datos de estabilidad:
 - Número y tipo de lotes (investigación, piloto o de producción) y fecha de manufactura.
 - Para productos biológicos, la edad del principio activo usado en la manufactura del lote.
 - Datos analíticos, fuente de cada dato (Ej. lote, contenedor, etc.) y fecha de análisis.
 - Datos individuales, media y desviación estándar.
 - Datos tabulados por condición de almacenamiento.
 - Resumen de la información de formulaciones previas durante el desarrollo del producto.
- Análisis de datos:
 - Documentación de métodos estadísticos apropiados y fórmulas usadas.
 - Evaluación de datos, incluyendo cálculos, análisis estadísticos, planos o gráficas.
 - Resultados de pruebas estadísticas usadas para estimar la potencia microbiológica.
- Conclusiones:
 - Periodo de caducidad propuesto y su justificación.
 - Especificaciones propuestas (establecimiento de la potencia mínima aceptable al momento de la liberación del producto para garantizar el periodo de caducidad).

NORMATIVIDAD

4.3 ICH (Conferencia Internacional de Armonización)⁹

Esta guía propone los requerimientos de los estudios de estabilidad para la solicitud de registro dentro de solo tres regiones: Unión Europea (UE), Japón y Estados Unidos, lo cual indica que no busca cubrir los estudios necesarios que pueden ser requeridos para el registro o exportación a otras partes del mundo.

Por lo que se establece que la información de estabilidad generada en cualquiera de las tres regiones, debe ser mutuamente aceptable por parte de las otras dos localidades.

Objetivo: Definir si los requisitos de estabilidad, tanto para nuevos fármaco como productos farmacéuticos, son suficientes para la solicitud de su registro, dentro de las regiones de la EU, Japón y Estados Unidos.

Alcance: Esta guía establece la información necesaria para la solicitud del registro de una nueva entidad molecular y productos farmacéuticos.

Esta guía actualmente no busca cubrir la información a presentar en el caso de solicitudes abreviadas y variaciones o solicitudes de pruebas clínicas.

Tampoco cubre especificaciones detalladas de las muestras y pruebas para cada forma farmacéutica en su contenedor-cierre propuesto.

El **propósito** de las pruebas de estabilidad es proveer evidencia de cómo la calidad de un fármaco o un producto farmacéutico varía con el tiempo, bajo la influencia de una variedad de factores ambientales, como la temperatura, la humedad y la luz. Estas pruebas permiten el establecimiento de las condiciones de almacenamiento recomendables, el periodo de reanálisis para sustancias farmacéuticas y periodo de caducidad para los productos farmacéuticos.

Las condiciones escogidas para llevar a cabo las pruebas de estabilidad, están basadas en el análisis de los efectos climáticos de las regiones de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos.

Definiciones importantes de la guía:

- **Bracketing o Categoría:** Diseño de un estudio de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (Ej. Concentración del fármaco, tamaño del contenedor), se analizan en todos los tiempos establecidos en un diseño completo. Se asume que la estabilidad en los factores de diseño intermedios está representada por la de los extremos de los

NORMATIVIDAD

mismos. Este diseño puede ser aplicado a diferentes tamaños de contenedores de un producto farmacéutico, diferentes recubrimientos del producto farmacéutico en el mismo contenedor-cierre, para rangos de concentración de fármaco, es aplicable si, son de idéntica composición o están relacionados estrechamente (Ej. tabletas hechas por diferentes técnicas de compresión, similar proceso de granulación, misma composición de la formulación en diferentes tamaños de cápsulas, etc.).

- **Datos apoyo o complementarios:** Otros datos además de los estudios de estabilidad formal, que apoyan los procedimientos analíticos, el periodo de reanálisis o periodo de caducidad propuesto y las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta. Estos datos incluyen:
 - Datos de estabilidad en lotes de rutas sintéticas iniciales del fármaco, pequeños lotes realizados durante la investigación de la formulación, productos presentados en contenedores y cierres distintos a los propuestos para venta.
 - Información respectiva a resultados de estudios en contenedores y otros.
- **Excipiente:** Cualquier otra sustancia diferente a la sustancia farmacéutica contenida en la forma farmacéutica.
- **Estudios a largo plazo:** Estudios diseñados bajo condiciones de almacenamiento recomendadas en la etiqueta para el periodo de reanálisis o fecha de caducidad propuesta (o aprobada).
- **Estudios de Estabilidad Acelerada:** Estudio diseñado para incrementar la velocidad de degradación química y/o física del fármaco o el producto farmacéutico utilizando condiciones exageradas de almacenamiento, forman parte los estudios formales de estabilidad. Los datos de estos estudios, en conjunto con los estudios de estabilidad a largo plazo pueden ser utilizados para evaluar efectos químicos a largo plazo en condiciones no aceleradas y para evaluar el efecto de las excursiones cortas, fuera de las condiciones de almacenamiento establecidas en la etiqueta, tales como las que pueden ocurrir durante el transporte. Los estudios de estabilidad acelerada no siempre predicen los cambios físicos.

NORMATIVIDAD

- **Estudios formales de estabilidad:** Estudios a largo plazo y acelerados (e intermedios) llevados a cabo sobre lotes primarios, de acuerdo a un protocolo de estabilidad prescrito, para establecer o confirmar el periodo de reanálisis de un fármaco o la fecha de caducidad de un producto farmacéutico.
- **Estudios intermedios:** Estudios llevados a cabo a 30°C/75% HR., diseñados para incrementar moderadamente la velocidad de degradación química y/o física del fármaco o producto farmacéutico destinados a ser almacenados a 25°C en los estudios a largo plazo.
- **Estudios stress (fármaco):** Estudios diseñados para elucidar la estabilidad intrínseca de las sustancias farmacéuticas. Estas pruebas son parte de la estrategia de desarrollo y son normalmente llevadas a cabo bajo condiciones más severas que las utilizadas en los estudios de estabilidad acelerada.
- **Estudios stress (producto farmacéutico):** Estudios diseñados para evaluar el efecto de condiciones severas sobre el producto farmacéutico.
- **Fecha de caducidad:** Fecha indicada en la etiqueta/contenedor de un producto farmacéutico y designa la fecha en la que se espera que el lote del producto permanezca dentro de las especificaciones.
- **Fecha de reanálisis:** Fecha en la que un fármaco debe ser analizado, para asegurar que todavía cumplen con las especificaciones y es adecuado para su uso en la manufactura de un producto farmacéutico dado.
- **Forma farmacéutica:** Es un tipo de producto farmacéutico (Ej. tabletas, cápsulas, soluciones, cremas) que contiene el fármaco y que generalmente pero no necesariamente, en asociación con excipientes.
- **Lote a escala piloto:** Lote del fármaco o producto farmacéutico elaborado por un procedimiento representativo y que simule al aplicado a los lotes de producción y no sea menor al 10% del tamaño de éste.
- **Lote primario:** Lotes de fármaco o producto farmacéutico destinados para los estudios formales de estabilidad, estos datos serán presentados en la solicitud del registro, cuyo propósito es establecer el periodo de reanálisis o fecha de caducidad respectivamente. Estos lotes pueden ser a escala piloto o de producción.
- **Lote de producción:** Lote del fármaco o producto farmacéutico elaborado con el equipo utilizado en producción, el cual se especifica en la solicitud.

NORMATIVIDAD

- **Matrixing o matriz:** Diseño de un estudio de estabilidad en el que sólo un grupo de muestras seleccionadas del total del número de muestras, se analizan a un punto de muestreo especificado. En los subsecuentes puntos de muestreo se seleccionan otros grupos de muestras y se lleva a cabo el análisis de estas. Se asume que la estabilidad de las muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras a un punto de muestreo dado. Las diferentes muestras a considerar para un mismo producto farmacéutico son: diferentes lotes, diferentes concentraciones del fármaco, diferentes tamaños o los mismos sistemas contenedor-cierre y posiblemente en algunos casos diferentes sistemas contenedor-cierre.
- **Periodo de caducidad:** Es el periodo de tiempo durante el cual un producto farmacéutico se espera permanezca dentro de las especificaciones de la fecha de caducidad, siempre y cuando haya sido almacenado bajo las condiciones definidas en la etiqueta.
- **Periodo de reanálisis:** Periodo de tiempo durante el cual el fármaco se espera que permanezca dentro de las especificaciones bajo las condiciones de almacenamiento definidas, por lo tanto puede ser utilizado en la manufactura de un producto farmacéutico dado. Después de este periodo el lote del fármaco debe ser reanalizado para verificar que cumple con las especificaciones y poder utilizarlo. Un lote del fármaco puede ser reanalizado múltiples ocasiones y utilizado siempre y cuando continúe cumpliendo con las especificaciones. Para la mayoría de las sustancias biológicas y biotecnológicas, las cuales se sabe que son lábiles, es más apropiado establecer una fecha de caducidad que el periodo de reanálisis.
- **Producto farmacéutico:** Es la forma farmacéutica en su empaque final inmediato propuesto para venta.
- **Sistema contenedor-cierre:** El conjunto de componentes del empaque que juntos, contienen y protegen a la forma farmacéutica. Incluye tanto el envase primario como al secundario, si este último cumple la función de proporcionar protección adicional al producto. Un sistema de empaque es equivalente al sistema contenedor-cierre.
- **Sustancia farmacéutica:** Es la sustancia que no se encuentra en una formulación, pero que posteriormente puede ser formulada junto con los excipientes para obtener una forma farmacéutica.

NORMATIVIDAD

- **Zonas climáticas:** Las cuatro zonas del mundo son distinguidas por las condiciones climáticas que prevalecen ahí a lo largo del año. Esto en base a los conceptos descritos por W. Grimm.¹

A. Sustancia Farmacéutica

La información de estabilidad de la sustancia farmacéutica, es parte integral de la evaluación de la estabilidad.

- **Estudios stress:** Estos ayudan a identificar los posibles productos de degradación lo cual es útil para: 1) establecer la estabilidad intrínseca de la molécula y 2) desarrollo y validación del método analítico indicativo de estabilidad a utilizar.

Los *estudios stress* son llevados a cabo en *un lote del fármaco*, bajo condiciones que incluyen el efecto de la temperatura en incrementos de 10°C por arriba de los estudios de estabilidad acelerada (Ej. 50°C, 60°C) y una humedad relativa del 75% o más, donde la oxidación y fotólisis del fármaco ocurren. Estos estudios se complementan con *estudios de fotoestabilidad* y los resultados de ambos forman parte integral de la información requerida por las autoridades regulativas.

- **Selección de lotes:** Para los *estudios formales de estabilidad*, los datos deben provenir de al menos *tres lotes primarios* del fármaco. Los lotes deben ser manufacturados mínimo a escala piloto, por la misma ruta sintética y utilizando un método de manufactura y procedimiento que simule el proceso final a ser usado en los lotes de producción.
- **Sistema contenedor-cierre:** Los estudios de estabilidad deben ser llevados a cabo en el sistema contenedor-cierre, que es el mismo o que simule el empaque propuesto para el almacenamiento y distribución del fármaco.
- **Frecuencia de prueba:**
 - **Para estudios de estabilidad a largo plazo:** Analizar por lo menos 12 meses, analizando cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y posteriormente anualmente.
 - **Para estudios de estabilidad acelerada:** Analizar por lo menos tres tiempos incluyendo el inicial y el final (Ej. 0, 3 y 6 meses).

NORMATIVIDAD

- **Para estudios de estabilidad a condición intermedia:** Estos estudios se realizan cuando se presentan cambios significativos a condiciones de estabilidad acelerada. Se deben analizar por lo menos cuatro tiempos, incluyendo el inicial y el final (Ej. 0, 3, 6 y 12 meses).

- **Condiciones de Almacenamiento:** Las condiciones de almacenamiento escogidas y la duración del estudio deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso posterior del fármaco.

a. Caso general:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo
Estabilidad a Largo Plazo*	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR 0 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses
Estabilidad a condición intermedia **	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses
Estabilidad Acelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses

* Es decisión del solicitante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a **25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR** o a **30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR**.

** Si la condición de **30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR** es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la *condición intermedia*.

Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a **25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR**, y ocurren *cambios significativos* durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo pruebas adicionales a la *condición intermedia* y evaluar nuevamente los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo.

NORMATIVIDAD

El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, al menos que se justifique lo contrario. La solicitud inicial debe incluir al menos datos de 6 meses del estudio y continuar hasta 12 meses el estudio a condiciones de almacenamiento intermedia.

Se considera *cambio significativo* de un fármaco, a cualquier no cumplimiento o pérdida de sus especificaciones.

b. Fármacos para almacenarse bajo refrigeración:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo
Estabilidad a Largo Plazo	5°C ± 3°C	12 meses
Estabilidad Acelerada	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR	6 meses

Si ocurren *cambios significativos* entre los 3 y 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, el periodo de reanálisis propuesto debe estar basado en los datos disponibles de estabilidad a largo plazo.

Para evaluar el impacto de las excursiones cortas, fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse *un lote piloto* del fármaco a condiciones aceleradas, por un periodo de 3 meses, pero los estudios deben realizarse con más frecuencia.

c. Fármacos para almacenarse bajo congelación:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo
Estabilidad a Largo Plazo	- 20°C ± 5°C	12 meses

Para evaluar el impacto de las excursiones cortas, fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse *un lote piloto* a 5°C ± 3°C o a 25°C ± 2°C, durante un periodo apropiado (Ej. que considere el transporte y trato del fármaco).

NORMATIVIDAD

- d. **Fármacos para almacenarse a temperaturas menores a -20°C.** Los fármacos que requieren almacenamiento a temperaturas menores a -20°C, deben analizarse individualmente.
- **Compromiso de estabilidad:** Cuando los datos de estabilidad a largo plazo en lotes primarios, no cubren el periodo de reanálisis propuesto aceptado, se debe realizar un compromiso para continuar los estudios de estabilidad para establecer solidamente el periodo de reanálisis.

Si la presentación incluye datos de estabilidad en *menos de tres lotes* de producción, un compromiso debe hacerse para continuar estos estudios hasta cubrir el periodo de reanálisis propuesto.

Si la presentación no incluye datos de estabilidad en lotes de producción, un compromiso debe hacerse para que los primeros tres lotes de producción sean sometidos a estudios de estabilidad a largo plazo, hasta cubrir el periodo de reanálisis propuesto.

B. Producto Farmacéutico

El diseño de los Estudios Formales de Estabilidad para productos farmacéuticos debe estar basado en el conocimiento de las propiedades y comportamiento del fármaco solo.

- **Estudios de fotoestabilidad:** Estos estudios se deben llevar a cabo en al menos *un lote primario* del producto farmacéutico.
- **Selección de lotes:** Para los *estudios formales de estabilidad*, los datos deben provenir de al menos *tres lotes primarios* del producto farmacéutico. Los lotes primarios deben ser elaborados con la misma fórmula, empaque y el mismo contenedor-cierre propuesto para su comercialización. El proceso de manufactura utilizado para los lotes primarios debe simular al aplicado para los lotes de producción el cual, debe proporcionar producto con la misma calidad y que cumpla con las especificaciones con que se comercializará. Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes a escala piloto y el tercer lote puede ser más pequeño, previa justificación. Cuando sea posible los lotes del producto farmacéutico, deben ser producidos utilizando lotes diferentes del fármaco o principio activo.
- **Sistema contenedor-cierre:** Los estudios de estabilidad deben ser llevados a cabo en el sistema contenedor-cierre, propuesto para su comercialización (incluyendo empaque secundario y etiquetado).

NORMATIVIDAD

- **Especificaciones:** El estudio de estabilidad debe incluir los parámetros y especificaciones del producto farmacéutico que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que probablemente influyen en la calidad, seguridad o eficacia del mismo. Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos y microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

- **Frecuencia de prueba:**
 - **Para estudios de estabilidad a largo plazo:** Para productos cuya vida media propuesta es de 12 meses, la frecuencia de prueba es de cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y posteriormente anualmente.

 - **Para estudios de estabilidad acelerada:** Analizar por lo menos tres tiempos incluyendo el inicial y el final (Ej. 0, 3 y 6 meses).

 - **Para estudios de estabilidad a condición intermedia:** Estos estudios se realizan cuando se presentan cambios significativos a condiciones de estabilidad acelerada. Se deben analizar por lo menos cuatro tiempos, incluyendo el inicial y el final (Ej. 0, 3, 6 y 12 meses).

- **Condiciones de Almacenamiento:** Un producto farmacéutico, debe ser evaluado bajo condiciones de almacenamiento que prueben su estabilidad térmica y cuando aplique su sensibilidad a la humedad o a la pérdida de disolventes. Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios de estabilidad, deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, la distribución y el posterior uso del producto.

a. Caso general:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo
Estabilidad a Largo Plazo *	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR 0 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses
Estabilidad a condición intermedia **	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses
Estabilidad Acelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses

NORMATIVIDAD

* Es decisión del solicitante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$ o a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$.

** Si la condición de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$ es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la *condición intermedia*.

Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$, y ocurren *cambios significativos* durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo pruebas adicionales a la *condición intermedia* y evaluar nuevamente los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo. La solicitud inicial debe incluir un mínimo de 6 meses y continuar el estudio hasta 12 meses a la condición intermedia.

Se considera un *cambio significativo* para un producto farmacéutico a los siguientes casos:

- *5 por ciento de variación de la potencia inicial*; o bien no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos.
- Cualquier *producto de degradación* que exceda su límite de especificación.
- Cualquier *no cumplimiento en los criterios de aceptación de apariencia y propiedades físicas* (Ej. color, separación de fases, resuspendibilidad, etc.).
- Cualquier *cambio de pH* fuera de los criterios de especificación.
- Cuando se *excedan los límites de especificación de disolución* para 12 unidades de dosificación.

b. Productos empacados en contenedores impermeables:

Para el caso productos farmacéuticos contenidos en envases impermeables, no es importante la sensibilidad a la humedad o la pérdida del disolvente, ya que estos contenedores proveen de una barrera permanente, evitando así el paso de humedad o disolvente.

NORMATIVIDAD

Los estudios de estabilidad para productos almacenados en contenedores impermeables, pueden conducirse bajo cualquier condición controlada o cualquier condición de humedad ambiente.

c. Productos empacados en contenedores semipermeables:

A los productos a base de componentes acuosos, empacados en contenedores semipermeables, se les debe evaluar la pérdida de agua, aunado a sus características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas. Esto para demostrar que dichos productos pueden resistir un ambiente con humedad relativa baja.

Condiciones de almacenamiento:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo
Estabilidad a Largo Plazo *	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 40\% \pm 5\% \text{ HR}$ o $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 35\% \pm 5\% \text{ HR}$	12 meses
Estabilidad a condición intermedia **	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$	6 meses
Estabilidad Acelerada	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \text{no más de } 25\% \text{ HR}$	6 meses

* Es decisión del solicitante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 40\% \pm 5\% \text{ HR}$ o a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 35\% \pm 5\% \text{ HR}$.

** Si la condición de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 35\% \pm 5\% \text{ HR}$ es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la *condición intermedia*.

Cuando los estudios de estabilidad a largo plazo son llevados a cabo a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 40\% \pm 5\% \text{ HR}$ y ocurren **cambios significativos** en la pérdida de agua durante los 6 primeros meses de estudios de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo pruebas adicionales a *condición intermedia*.

NORMATIVIDAD

Un pérdida del 5% de agua del valor inicial, durante los tres primeros meses del estudio de estabilidad a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / no más de 25% HR, se considera un *cambio significativo*.

Para contenedores menores o igual a 1 mL, una pérdida de agua de más de 5% del valor inicial, durante los tres primeros meses del estudio de estabilidad a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / no más de 25% HR, es aceptable si se justifica.

d. Productos para almacenarse bajo refrigeración:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo
Estabilidad a Largo Plazo	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	12 meses
Estabilidad Acelerada	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\%$ HR	6 meses

Si ocurren *cambios significativos* entre los 3 y 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, la vida media propuesta debe estar basada en los datos disponibles de estabilidad a largo plazo.

Para evaluar el impacto de las excursiones cortas, fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse *un lote piloto* del producto farmacéutico a condiciones aceleradas, por un periodo de 3 meses, pero los estudios deben realizarse con más frecuencia.

e. Productos para almacenarse bajo congelación:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo mínimo
Estabilidad a Largo Plazo	$-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$	12 meses

Para evaluar el impacto de las excursiones cortas, fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse *un lote piloto* a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ o a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, durante un periodo apropiado.

NORMATIVIDAD

- f. **Productos para almacenarse a temperaturas menores a -20°C.** Los fármacos que requieren almacenamiento a temperaturas menores a -20°C, deben analizarse individualmente
- **Compromiso de estabilidad:** Cuando los datos de estabilidad a largo plazo en lotes primarios, no cubren el periodo de caducidad propuesto aceptado, se debe realizar un compromiso para continuar los estudios de estabilidad para establecer solidamente el periodo de caducidad.

Si la presentación incluye datos de estabilidad en *menos de tres lotes* de producción, un compromiso debe hacerse para realizar los estudios de estabilidad a largo plazo hasta cubrir el periodo de caducidad propuesto y realizar los estudios de estabilidad acelerada de 6 meses.

Si la presentación no incluye datos de estabilidad en lotes de producción, un compromiso debe hacerse para que los primeros tres lotes de producción sean sometidos a estudios de estabilidad a largo plazo, hasta cubrir el periodo de caducidad propuesto y realizar los estudios de estabilidad acelerada de 6 meses.

CAPÍTULO V

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA NOM-073-SSA1, FDA E ICH

ESTUDIO COMPARATIVO

Este capítulo esta enfocado a realizar una comparación de los criterios determinantes de las diferentes agencias regulativas, para el diseño adecuado del Protocolo de Estabilidad con cumplimiento regulativo nacional e internacional.

OBJETIVO	
NOM-073-SSA1-1993	<p>Esta Norma se emite con el objeto de establecer <i>los requisitos de los estudios de estabilidad</i> que deben de efectuarse a los <i>medicamentos nacionales o importados que se comercialicen en México</i> 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.</p> <p>Su objetivo es proveer evidencia documentada de cómo <i>las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento</i>, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz; y <i>establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad</i>. El titular del registro es el responsable de la estabilidad del medicamento en el mercado bajo las condiciones de almacenamiento establecidas por él.</p>
PROY-073-SSA1-1993*	<p>El objeto es establecer <i>los requisitos de los estudios de estabilidad</i> que deben de efectuarse a los <i>fármacos y medicamentos que se comercialicen en México</i>.</p> <p>Su objetivo es proporcionar evidencia documentada de cómo <i>la calidad de un fármaco o un medicamento</i> varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad o luz. Los estudios permiten <i>establecer las condiciones de almacenamiento; periodos de reanálisis y vida útil</i>.</p>
FDA	<p>Proveer recomendaciones relacionadas al <i>diseño de estudios de estabilidad</i> y la generación de datos para <i>establecer el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento</i> requeridas para cada producto farmacéutico, siguiendo las referencias de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).</p>
ICH	<p>Definir si los <i>requisitos de estabilidad</i>, tanto para <i>nuevos fármacos como productos farmacéuticos existentes</i>, son suficientes para la solicitud de su registro, dentro de las regiones de la EU, Japón y Estados Unidos. Se basa en las Zonas Climáticas.</p>

* Proyecto de modificación de la NOM-073-SSA1-1993

ESTUDIO COMPARATIVO

CARACTERÍSTICAS Y SELECCIÓN DE LOTES

NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	FDA	ICH
<p>- Los estudios de estabilidad se deben llevar a cabo en <i>tres lotes piloto</i> o de <i>producción</i>.</p> <p>- Fórmula sometida al registro.</p>	<p>- Para <i>fármacos nuevos</i>, los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en <i>al menos tres lotes piloto</i>.</p> <p>- Para <i>fármacos conocidos</i>, los estudios de estabilidad se deben llevar a cabo en 1) <i>al menos dos lotes de producción</i> y <i>someter un tercer lote de producción</i> una vez que la manufactura del fármaco sea continua y 2) <i>tres lotes piloto</i> a condición de que los <i>primeros tres lotes de producción</i>, deben ser sometidos a estudios de estabilidad a largo plazo.</p> <p>- Para <i>medicamentos nuevos</i>, los estudios de estabilidad se deben llevar a cabo en <i>al menos tres lotes</i>, dos de los tres lotes, deben ser <i>al menos piloto</i>; el tercero puede ser de <i>menor tamaño</i>.</p> <p>- Para <i>medicamentos conocidos</i>, los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en <i>al menos dos lotes piloto</i>.</p> <p>- Misma ruta sintética del fármaco, misma fórmula cualitativa del medicamento y aplicando el método de manufactura, que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción.</p> <p>- Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando <i>diferentes lotes del principio activo</i>.</p>	<p>- Los estudios de estabilidad para <i>sustancias farmacéuticas</i> deben llevarse a cabo en <i>un solo lote</i> y para <i>productos farmacéuticos</i> en <i>al menos tres lotes piloto</i> o de <i>producción</i>.</p> <p>- Los lotes piloto deben ser manufacturados con la misma fórmula, proceso y calidad que los lotes de producción.</p> <p>- Usar diferentes lotes de principio activo.</p>	<p>- Los estudios de estabilidad se deben llevar a cabo en <i>al menos tres lotes primarios</i>, dos de los tres lotes deben ser al menos piloto y el tercer lote puede ser de <i>menor tamaño</i>.</p> <p>- Los lotes primarios deben ser manufacturados mínimo a escala piloto, por la misma ruta sintética y utilizando el método de manufactura y procedimiento que simule al utilizado en los lotes de producción</p> <p>- Los lotes primarios deben ser manufacturados con la misma fórmula, proceso y calidad que los lotes de producción.</p> <p>- Usar diferentes lotes de principio activo.</p> <p>- Utilizar <i>un lote primario</i>, para llevar a cabo los estudios stress.</p>

ESTUDIO COMPARATIVO

SISTEMA CONTENEDOR-CIERRE			
NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	FDA	ICH
Los estudios de estabilidad se deben llevar a cabo en el material de empaque <i>descrito en el registro.</i>	Los estudios de estabilidad se deben llevar a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre <i>propuesto para su almacenamiento y distribución.</i>	Los estudios de estabilidad se deben llevar a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre <i>propuesto para su comercialización.</i>	Los estudios de estabilidad se deben llevar a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre <i>propuesto para su comercialización.</i>

ESTUDIO COMPARATIVO

TIPOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD Y CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.

ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	FDA	ICH
<p>Para todos los medicamentos: 30°C ± 2°C o a condiciones particulares.</p> <p>Para estudios de anaquel: Condiciones de conservación.</p>	<p>Todos los fármacos y medicamentos nuevos y conocidos: 25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR.</p> <p>Fármacos y medicamentos nuevos para almacenarse bajo condiciones de refrigeración: 5°C ± 3°C.</p> <p>Fármacos y medicamentos nuevos, para almacenarse bajo condiciones de congelación: -20°C ± 5°C.</p> <p>Medicamentos nuevos contenidos en envases permeables y semipermeables: 25°C ± 2°C/40% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/35% HR ± 5% HR.</p> <p>Medicamentos nuevos, líquidos contenidos en frascos de vidrio, frascos ampula o ampolletas de vidrio selladas: 25°C ± 2°C/ HA o 60% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/ HA o 65% HR ± 5% HR.</p> <p>No indica estudios de anaquel.</p>	<p>Todos los fármacos y medicamentos: 25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR.</p> <p>Fármacos y medicamentos almacenarse bajo condiciones de refrigeración: 5°C ± 3°C.</p> <p>Fármacos y medicamentos, para almacenarse bajo condiciones de congelación: -20°C ± 5°C.</p> <p>No indica estudios de anaquel.</p>	<p>Todos los fármacos y medicamentos: 25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR. o 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR</p> <p>Fármacos y medicamentos almacenarse bajo condiciones de refrigeración: 5°C ± 3°C.</p> <p>Fármacos y medicamentos, para almacenarse bajo condiciones de congelación: -20°C ± 5°C.</p> <p>Medicamentos contenidos en envases semipermeables: 25°C ± 2°C/40% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/35% HR ± 5% HR.</p> <p>No indica estudios de anaquel.</p>

ESTUDIO COMPARATIVO

ESTABILIDAD ACELERADA

NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	FDA	ICH
<p>Para medicamentos con fármacos nuevos y conocidos, aplicar las siguientes condiciones:</p> <p>Formas farmacéuticas sólidas: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$</p> <p>Formas farmacéuticas líquidas y semisólidas: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{HA}$ (Humedad Ambiente).</p> <p>Todas las formas farmacéuticas: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{HA}$</p>	<p>Todos los fármacos y medicamentos nuevos y conocidos: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.</p> <p>Fármacos y medicamentos nuevos para almacenarse bajo condiciones de refrigeración: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.</p> <p>Medicamentos nuevos contenidos en envases permeables y semipermeables: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/$ no más de 25% HR.</p> <p>Medicamentos nuevos, líquidos contenidos en frascos de vidrio, frascos ampula o ampolletas de vidrio selladas: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{HA}$ o $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.</p>	<p>Todos los fármacos y medicamentos: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.</p> <p>Fármacos y medicamentos para almacenarse bajo condiciones de refrigeración: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.</p>	<p>Todos los fármacos: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.</p> <p>Fármacos para almacenarse bajo condiciones de refrigeración: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.</p> <p>Todos los medicamentos: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.</p> <p>Medicamentos contenidos en envases semipermeables: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/$ no más de 25% HR.</p> <p>Medicamentos para almacenarse bajo condiciones de refrigeración: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.</p>

ESTUDIO COMPARATIVO

ESTABILIDAD A CONDICIÓN INTERMEDIA			
NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	FDA	ICH
No lo indica	<p>Todos los fármacos y medicamentos nuevos y conocidos: 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR.</p> <p>Medicamentos nuevos contenidos en envases permeables y semipermeables: 30°C ± 2°C/ 35% HR ± 5% HR.</p> <p>Medicamentos nuevos, líquidos contenidos en frascos de vidrio, frascos ampula o ampolletas de vidrio selladas: 30°C ± 2°C/HA ó 65% HR ± 5% HR.</p>	<p>Todas las sustancias y productos farmacéuticos 30°C ± 2°C/ 60% HR ± 5% HR.</p>	<p>Todos los fármacos: 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR.</p> <p>Todos los medicamentos: 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR</p> <p>Medicamentos contenidos en envases semipermeables: 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR</p>

ESTUDIO COMPARATIVO

ESTABILIDAD A CONDICIONES STRESS			
NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	FDA	ICH
No lo indica	No lo indica	<p>Todos los fármacos y medicamentos: 5, 50, 75°C y 75% HR o más; y exposición directa a varias longitudes de onda.</p> <p><i>Se llevan a cabo en un lote piloto.</i></p>	<p>Para fármacos: 50, 60 °C y 75% HR. o más</p> <p><i>Se llevan a cabo en un lote piloto.</i></p> <p>Para medicamentos: Exposición directa a la radiación del producto farmacéutico.</p> <p><i>Se llevan a cabo en un lote piloto.</i></p>

CAMBIOS SIGNIFICATIVOS EN ESTABILIDAD ACELERADA			
NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	FDA	ICH
No lo indica	Si ocurren cambios significativos durante los 6 meses de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo pruebas adicionales a la condición intermedia. (duración del estudio: 12 meses).	Cuando un cambio significativo ocurre en las pruebas aceleradas, se deben conducir pruebas a condición intermedia. (duración del estudio: 12 meses).	Si ocurren cambios significativos durante los 6 meses de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo muestras adicionales a la condición intermedia. (duración del estudio: 12 meses).

ESTUDIO COMPARATIVO

CAMBIOS SIGNIFICATIVOS

NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	FDA	ICH
<ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de la potencia inicial, por abajo del límite inferior especificado en la monografía del producto. - Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación. - Cuando se excedan límites de pH. - Cuando se excedan los límites de especificaciones de disolución. - Cuando no cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas. - Cuando se excedan los límites microbiológicos y biológicos. Estos datos deben ser confirmados con los estudios de estabilidad a largo plazo. 	<p>Para <i>fármacos nuevos y conocidos</i>: se considera cambio significativo a cualquier no cumplimiento de las especificaciones.</p> <p>Para <i>medicamentos nuevos y conocidos</i>, se considera cambio significativo a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 por ciento de variación de la potencia inicial; o bien no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos. - Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación. - Cuando se excedan los límites de pH, cuando aplique. - Cuando se excedan los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación, cuando aplique. - Cuando no cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas. 	<p>Considera cambio significativo a cualquier no cumplimiento de las especificaciones aprobadas.</p>	<p>Para <i>fármacos</i>: se considera cambio significativo a cualquier no cumplimiento de las especificaciones.</p> <p>Para <i>medicamentos</i>, se considera cambio significativo a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 por ciento de variación de la potencia inicial; o bien no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos. - Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación. - Cualquier no cumplimiento en los criterios de aceptación de apariencia y propiedades físicas. - Cuando se excedan los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación.

ESTUDIO COMPARATIVO

CAMBIOS QUE IMPLICAN UN NUEVO ESTUDIO DE ESTABILIDAD

NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*		FDA	ICH
<p>- 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 que demuestren que el reproceso no modifica las especificaciones del producto.</p> <p>- Cuando se cambie el método analítico durante el estudio de estabilidad, se debe demostrar que los dos métodos son equivalentes mediante el proceso de validación.</p> <p>- Cualquier cambio en el tipo de</p>	Cambios en los componentes o composición de la formulación:		<p>- Cambios en el proceso de manufactura.</p> <p>- Cambio en el sitio de manufactura</p> <p>- Cambio en el laboratorio de análisis.</p> <p>- Cambio en la formulación del producto.</p> <p>- Cambio del equipo de manufactura</p> <p>- Cambio en el tamaño de lote del producto.</p> <p>- Reproceso del producto.</p> <p>- Cambio del contenedor y tapón del producto.</p>	No lo indica
	Nivel cambio	Tipo de estudio		
	1	Un lote en estabilidad a largo plazo.		
	2	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.		
	3	Si hay estudios previos: <i>un lote</i> con 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo y si <i>no</i> hay estudios previos: <i>tres lotes</i> con 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.		
	Cambios en el tamaño de lote			
	Nivel cambio	Tipo de estudio		
	1	Un lote en estabilidad a largo plazo.		
	2	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada, y a largo plazo.		
	Cambio en el equipo de manufactura			
	Nivel cambio	Tipo de estudio		
	1	Un lote en estabilidad a largo plazo.		
	2	Si hay estudios previos: <i>un lote</i> con 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo y si <i>no</i> hay estudios previos: <i>tres lotes</i> con 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.		
	Cambio en el proceso de manufactura			
Nivel cambio	Tipo de estudio			

ESTUDIO COMPARATIVO

<p>materias de envase primario se debe llevar a cabo un estudio de estabilidad.</p> <p>-Cualquier modificación significativa a la fórmula o al proceso de fabricación originales del medicamento registrado, el fabricante debe justificar los cambios, con un estudio de estabilidad acelerada de al menos dos lotes y con el cual se demuestre que el medicamento es tan estable como el original, asignándole la misma caducidad que el medicamento tenía antes de la modificación.</p>	2	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada, y a largo plazo.		
	3	Si hay estudios previos, <i>un lote</i> con 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo y si <i>no</i> hay estudios previos: <i>tres lotes</i> con 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo		
	Cambio de fármaco			
	Nivel cambio	Tipo de estudio		
	3	Tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.		
	Cambio del sistema contenedor-cierre			
	Nivel cambio	Tipo de estudio		
	1	Un lote en estabilidad a largo plazo		
	2	un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo		
	3	Tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo		

Niveles de cambio:

1. A aquel que no produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación.
2. A aquel que puede producir un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación.
3. A aquel que produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación.

ESTUDIO COMPARATIVO

PARÁMETROS A EVALUAR POR FORMA FARMACÉUTICA

TABLETAS Y GRAGEAS		
NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	ICH
Concentración del fármaco, características organolépticas, desintegración y/o disolución, humedad cuando proceda.	Apariencia, color, olor, ensayo, desintegración (3), disolución (2), dureza (4), humedad.	Apariencia, friabilidad, dureza, color, olor, humedad, valoración y disolución.

CÁPSULAS		
NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	ICH
Concentración del fármaco, características organolépticas del contenido y de la cápsula u oblea, desintegración y/o disolución, humedad cuando proceda.	Apariencia, color, olor, ensayo, pH (1), límites microbianos (inicio y final), desintegración (3), disolución (2), humedad (2).	Valoración, humedad, color, olor del contenido, apariencia, forma y disolución.

ESTUDIO COMPARATIVO

POLVOS		
NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	ICH
<p>Concentración del fármaco, características organolépticas, humedad; y cuando proceda prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, esterilidad, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Si el producto es para reconstituir: concentración del fármaco, características organolépticas y pH.</p>	<p>Polvos para reconstituir de uso oral: apariencia, color, olor, ensayo, pH, contenido de conservadores (2), límites microbianos (inicio y final), humedad, resuspendibilidad, tiempo de reconstitución.</p> <p>Polvos para reconstituir de uso parenteral: apariencia, color, ensayo, contenido de conservadores (2), humedad, resuspendibilidad, tiempo de reconstitución, esterilidad/pirógenos (inicial y final).</p> <p>Polvos de uso tópico y para inhalación: apariencia, color, ensayo, contenido de conservadores (2), límites microbianos (inicio y final), humedad.</p> <p>Nota: En el caso de polvos para reconstituir, una vez reconstituidos, se deberán realizar las pruebas correspondientes a soluciones o suspensiones, según sea el caso, durante el periodo y condiciones de uso indicadas en la etiqueta.</p>	<p>Polvos para reconstituir: apariencia, valoración, color, olor y humedad. Después de la reconstitución: apariencia, pH, redispersabilidad y valoración a lo largo del periodo de almacenamiento recomendado.</p>

1. Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido
2. Cuando aplique
- 3 Cuando la disolución no es requerida
- 4 Sólo para tableta

ESTUDIO COMPARATIVO

SUPOSITORIO Y ÓVULO

NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	ICH
Concentración del fármaco, temperatura de fusión, características organolépticas, disolución y/o tiempo de licuefacción.	Apariencia (incluyendo consistencia), color, olor, ensayo, límites microbianos (inicio y final), contenido de conservadores y antioxidantes (1), pérdida de peso (2).	Valoración, reblandecimiento y disolución.

GEL, CREMA Y UNGÜENTO

NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	ICH
Concentración del fármaco, características organolépticas, homogeneidad, penetrabilidad y/o viscosidad; y cuando proceda: pH, prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, tamaño de partícula, pérdida de peso (envase de plástico), esterilidad y prueba de irritabilidad ocular o en piel, límites microbianos; estas pruebas se deben de llevar a cabo en análisis inicial y final.	<p>Gel, crema y ungüento de uso tópico: apariencia (incluyendo consistencia), color, olor, ensayo, pH, viscosidad, límites microbianos (inicio y final), contenido de conservadores y antioxidantes (1), pérdida de peso (2).</p> <p>Gel, crema y ungüento de uso ótico u oftálmico: apariencia (incluyendo consistencia), color, olor, ensayo, pH, viscosidad, límites microbianos (inicio y final) (4), contenido de conservadores y antioxidantes (1), pérdida de peso (2), esterilidad (inicial y final) (3), material particulado.</p>	<p>Para <i>ungüentos, cremas, lociones y geles:</i> apariencia, claridad, color, homogeneidad, pH, resuspendibilidad (lociones), consistencia, distribución del tamaño de partícula, valoración y pérdida de peso.</p> <p>Preparaciones oftálmicas (<i>cremas, ungüentos, soluciones y suspensiones</i>): apariencia, olor, consistencia, pH, resuspendibilidad, tamaño de partícula, homogeneidad (suspensiones, crema y ungüentos), valoración y esterilidad.</p>

1 Cuando aplique

2 Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable

3 Cuando sea de uso oftálmico

4. Cuando sea ótico

ESTUDIO COMPARATIVO

SOLUCIONES, SUSPENSIONES Y EMULSIONES		
NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	ICH
<p>Soluciones y suspensiones: concentración del fármaco, características organolépticas, pH, límites microbianos, y cuando proceda: resuspendibilidad (en suspensiones), pérdida de peso (envase de plástico), prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, esterilidad, materia particulada y pruebas de irritabilidad ocular o en piel, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el tapón para determinar si existe alguna interacción, que afecte la estabilidad del producto.</p> <p>Emulsiones: concentración del fármaco, características organolépticas, viscosidad; y cuando proceda: prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, límites microbianos, esterilidad y prueba de irritabilidad ocular o en piel, en análisis inicial y final. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el tapón para determinar si existe alguna interacción entre ellos, que afecte la estabilidad del producto.</p>	<p>Soluciones y suspensiones oral, tópica, ótica y nasal: apariencia, color, olor, claridad de solución (solo para soluciones), pH, ensayo, contenido de conservadores y antioxidantes (1), límites microbianos (inicio y final), pérdida de peso (2). Solo para el caso de suspensiones: resuspendibilidad, viscosidad y volumen de sedimentación.</p> <p>Soluciones y suspensiones oftálmica y parenteral: apariencia, color, olor, claridad de solución (solo para soluciones), pH, ensayo, contenido de conservadores y antioxidantes (1), esterilidad (inicial y final), pirógenos (inicial y final) (3), pérdida de peso (2). Solo para el caso de suspensiones: resuspendibilidad, viscosidad y volumen de sedimentación.</p> <p>Emulsiones oral, tópica y parenteral: apariencia, color, olor, pH, ensayo, contenido de conservadores (1), pérdida de peso (2), viscosidad. Para emulsiones orales y tópicas: límites microbianos (inicial y final) y, para emulsiones parenterales: esterilidad/pirógenos (inicial y final).</p>	<p>Soluciones y suspensiones orales: apariencia (precipitación, claridad), color, olor, valoración, pH, redispersabilidad, disolución (suspensiones) y claridad (soluciones).</p> <p>Emulsiones: apariencia (como separación de fases), color, olor, valoración, pH y viscosidad.</p>

1 Cuando aplique

2 Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable

3 Cuando sea de uso parenteral

ESTUDIO COMPARATIVO

OTRAS FORMAS FARMACÉUTICAS

NOM-073-SSAI-1993	PROY-073-SSA1-1993*	ICH
<p>Aerosoles y nebulizadores concentración del fármaco, dosis entregadas (mg/acción de la válvula), características organolépticas, tamaño de partícula (suspensiones)</p> <p>Se deben considerar las especificaciones para límites microbianos o la cuenta total de microorganismos aerobios, cocos gram positivos y estafilococos coagulasa positiva, cuando proceda.</p>	<p>Aerosoles para inhalación: apariencia, ensayo, contenido de agua, límites microbianos (inicial y final), contenido de conservadores y antioxidantes (1), pérdida de peso, tamaño de partícula.</p> <p>Spray nasal, solución o suspensión: apariencia, pH, ensayo, límites microbianos (inicial y final), contenido de conservadores y antioxidantes (1), pérdida de peso (2), tamaño de partícula (1).</p> <p>Aerosol tópico: apariencia, ensayo, contenido de agua, límites microbianos (inicial y final), contenido de conservadores y antioxidantes (1), ensayo para cosolventes (1) pérdida de peso, tamaño de partícula (1).</p> <p>Transdérmicos: apariencia, ensayo, límites microbianos (inicial y final), adhesividad, velocidad de liberación (1), pérdida de peso (1).</p> <p>Implantes de aplicación subcutánea, dispositivos vaginales e intrauterinos que liberan fármaco: apariencia, esterilidad (inicial y final) (1), ensayo, límites microbianos (inicial y final) (1), velocidad de liberación.</p>	<p>Inhaladores y aerosoles: valoración, dosis liberada por disparo, número de dosis, color, claridad (soluciones), distribución del tamaño de partículas (suspensiones), pérdida de propelente, presión, corrosión de válvula y diseño del atomizador. Ausencia de <u>S. aureus</u>, <u>P. aeruginosa</u>, <u>E. coli</u> y especies de la familia <u>Salmonella</u>.</p> <p>Además para aerosoles: apariencia, olor, valoración, presión, pérdida de peso, peso neto dispensado, velocidad de liberación y diseño del atomizador.</p> <p>Parenterales de pequeño y gran volumen: valoración, apariencia, color, partículas, pH, esterilidad y pirogenicidad.</p> <p>Polvos: apariencia, color, olor, pH, valoración, dispersabilidad y partículas, conservadores y esterilidad.</p> <p>Suspensiones: además, distribución del tamaño de partículas, redispersabilidad, propiedades reológicas.</p> <p>Emulsiones: además, separación de fases, viscosidad, tamaño y distribución media de glóbulos dispersos.</p> <p>Aditivos: compatibilidad, pH, color, claridad, partículas e interacción con el empaque.</p> <p>Dispositivo intrauterino y dispositivos vaginales regulados con fármacos de liberación:</p> <p>DIU: Deflexión de los brazos horizontales y otras partes del armazón, fuerza tensil, integridad del empaque. Si el dispositivo contiene un fármaco de liberación se debe incluir la evaluación de los siguientes parámetros: valoración, productos de degradación, velocidad de liberación del fármaco in vitro.</p> <p>Productos biológicos: determinación de la potencia.</p>

ESTUDIO COMPARATIVO

1. Cuando aplique
2. Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable

INFORMACIÓN DEL PROTOCOLO DE ESTABILIDAD			
NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	FDA	ICH
<p>1 Descripción del estudio, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Número de lotes seleccionados. - Tiempos de muestreo. - Para medicamentos que deben ser reconstituidos: datos de estabilidad de la formulación tanto antes como después de la reconstitución. <p>2 Condiciones de almacenamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>1 Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica y concentración.</p> <p>2 En el caso de medicamentos, fabricante y grado técnico del (los) fármaco (s) y excipientes.</p> <p>3 Tipo, tamaño y número de lotes.</p> <p>4 Descripción del sistema contenedor-cierre.</p> <p>5 Condiciones del estudio.</p> <p>6 Tiempos de muestreo y análisis.</p> <p>7 Parámetros de prueba.</p> <p>8 Especificaciones para estabilidad.</p>	<p style="text-align: center;">A</p> <p>Información general del producto.</p> <p style="text-align: center;">B</p> <p>Especificaciones e información de la metodología de análisis.</p> <p style="text-align: center;">C</p> <p>Diseño y condiciones del estudio, incluyendo: tipo, tamaño y número de lotes, tipo, tamaño y fuente de los contenedores-cierres, métodos de prueba y parámetros a evaluar, tiempos y plan de muestreo, condiciones de almacenamiento, evaluación y análisis estadístico, presentación de datos y conclusiones que incluyen el periodo de</p>	<p>No lo establece como tal, pero señala los requerimientos necesarios para el diseño de los estudios de estabilidad.</p> <p>Para fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pruebas de stress. - Selección de lotes. - Contenedor - Especificaciones. - Frecuencia de análisis - Condiciones de almacenaje. - Compromiso de estabilidad. - Evaluación <p>Para productos farmacéuticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pruebas de fotoestabilidad. - Selección de lotes. - Contenedor - Especificaciones.

ESTUDIO COMPARATIVO

INFORMACIÓN DEL PROTOCOLO DE ESTABILIDAD

NOM-073-SSA1-1993	PROY-073-SSA1-1993*	FDA	ICH
<p>3 Resumen general del procedimiento de manufactura de los lotes empleados en el estudio.</p> <p>4 Bibliografía.</p>	<p>9 Referencia de los métodos analíticos por parámetro y su validación, si procede.</p> <p>10 Diseño reducido de análisis, cuando se justifique.</p>	<p>caducidad y de reanálisis propuesto así como su justificación y los límites de especificación.</p>	<ul style="list-style-type: none">- Frecuencia de análisis- Condiciones de almacenaje- Compromiso de estabilidad- Evaluación.

CAPÍTULO VI

PROTOCOLO DE ESTABILIDAD

PROTOCOLO DE ESTABILIDAD

Un Protocolo de Estabilidad es un plan detallado que es utilizado para generar y analizar los datos de estabilidad, los cuales son útiles para:

- ✦ Apoyar en periodo de reanálisis para fármacos.
- ✦ Apoyar el periodo de caducidad para productos farmacéuticos.
- ✦ Apoyar la extensión del periodo de caducidad.
- ✦ El establecimiento de las condiciones de almacenamiento, tanto para fármacos como productos farmacéuticos.

Este Protocolo aplica a las Agencias Regulatorias de México, Estados Unidos, la Unión Europea y Japón las cuales se encuentran dentro de la Zona Climática II, aunque es difícil establecerlo como Guía única ya que la mayoría de los países en el caso de la Unión Europea y algunos estados de México se encuentran fuera de esta Zona, ejemplo de estos últimos son: Sonora, Coahuila, Nuevo León, entre otros.

Lo más recomendable sería diseñar un Protocolo de Estabilidad de Medicamentos por cada país en el que se va a comercializar el producto farmacéutico, pero esto no es conveniente, ya que la regulación sería deficiente y complicada, aunado al hecho de que el costo por cada estudio representaría un gasto excesivo para las Industrias Farmacéuticas.

El presente protocolo está basado principalmente en el Proyecto de Modificación a la NOM-073-SSA1-1993, ya que la mayoría de los cambios hechos fueron establecidos en base a criterios aceptados internacionalmente.

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	1 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

Y A LARGO PLAZO

Elaboró	Revisó	Autorizó
Firma / Fecha	Firma / Fecha	Firma / Fecha
Cargo	Cargo	Cargo

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	2 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

TABLA DE CONTENIDO:

- I. REGISTRO DE CAMBIOS**
- II. OBJETIVO**
- III. ALCANCE**
- IV. RESPONSABILIDADES**
- V. GLOSARIO**
- VI. DESCRIPCIÓN**
- VII. ANEXOS**
- VIII. REFERENCIAS**

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	3 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

I. REGISTRO DE CAMBIOS

Fecha de emisión	Fecha de aplicación	Versión	Elaborado por:	Naturaleza del cambio	Próxima revisión
dd.mm.aaaa	dd.mm.aaaa	02	Nombre / Cargo	Sustituye a PNO-X1	dd.mm.aaaa

dd = día
mm =mes
aaaa = año

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	4 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

II. OBJETIVO

Establecer un procedimiento para realizar estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo que permita obtener datos confiables con los que se pueda proponer y/o fijar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento de un medicamento.

III. ALCANCE

- Este procedimiento aplica a:
 - Todos los medicamentos elaborados por la Industria Farmacéutica Nacional e Internacional y comercializados en México.
 - Todos los medicamentos sometidos a registro ante las diferentes agencias regulativas de los países de: México, Estados Unidos, Unión Europa y Japón.
 - Cambios en la formulación del medicamento.
 - Cambios en el proceso, equipo y/o sitio de manufactura del medicamento.
 - Cambios en el tamaño de lote del medicamento.
 - Cambios en el sistema contenedor-cierre del medicamento.
 - Extensión de la fecha de caducidad a Medicamentos.

IV. RESPONSABILIDADES

- Es responsabilidad del Departamento de Desarrollo Farmacéutico y del Departamento de Desarrollo Analítico, el conocimiento y seguimiento de lo indicado en este Procedimiento Normalizado de Operación.
- Es responsabilidad del Departamento de Aseguramiento de la Calidad verificar el cumplimiento de las indicaciones propuestas por este procedimiento.

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	5 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

V. GLOSARIO

Palabra/Término	Definición
Diseños de análisis reducidos	<p>Diseño por categoría. Diseño de un estudio de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (Ej. Concentración del fármaco, tamaño del contenedor cierre, cantidad de unidades), se analizan en todos los tiempos establecidos en un diseño completo. Se asume que la estabilidad del medicamento en los factores de diseño intermedios está representada por la de los extremos de los mismos.</p> <p>Diseño factorial fraccionado (Matriz). Diseño de un estudio de estabilidad en el que sólo un grupo de muestras seleccionadas del total del número de muestras, se analizan a un punto de muestreo especificado. En los subsecuentes puntos de muestreo se seleccionan otros grupos de muestras y se lleva a cabo el análisis de estas. Se asume que la estabilidad de las muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras a un punto de muestreo dado.</p>
Estabilidad	Es la capacidad de un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas.
Estudios de Estabilidad	Pruebas que se efectúan a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de distintos factores tales como: temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.
Estudios de Estabilidad Acelerada	Estudios diseñados bajo condiciones exageradas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación física, química y/o biológica de un medicamento.
Estudios de Estabilidad a condición Intermedia	Estudios llevados a cabo a 30°C/75% HR., diseñados para incrementar moderadamente la velocidad degradación física y/o química de un medicamento.
Estudios de estabilidad a largo plazo	Estudios diseñados bajo condiciones de almacenamiento controladas (las indicadas en la etiqueta del medicamento) para evaluar las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de caducidad propuesto.
Lote de producción	Lote destinado para comercialización.

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	6 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

Palabra/Término	Definición
Lote Piloto	Cantidad de un medicamento elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción y no sea menor al 10 % del tamaño de éste.
Medicamento conocido	Es un medicamento que cuenta con registro en el país.
Medicamento nuevo	Medicamento que no ha sido registrado ni comercializado previamente como tal 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.
Sistema contenedor-cierre.	El conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen a la forma farmacéutica. Incluye tanto el envase primario como al secundario, si este último cumple la función de proporcionar protección adicional al producto.

VI. DESCRIPCIÓN

VI.1. Consideraciones generales:

- Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento.
- Si algunos medicamentos requieren condiciones de almacenamiento diferentes a las indicadas en este procedimiento, se deberán sustentar técnicamente y tratarlas con la Autoridad Sanitaria correspondiente.
- El sistema contenedor-cierre del medicamento que se someta a estudios de estabilidad debe ser el mismo que se utilice para su almacenamiento, distribución y comercialización y deben considerarse aquellas características que pudieran afectar la estabilidad del mismo.
- se deben establecer los parámetros indicativos de estabilidad y sus especificaciones.

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	7 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

- Las condiciones que se utilicen para cada estudio, deberán ser analizadas de acuerdo al principio activo, forma farmacéutica y el sistema contenedor-cierre de que se trate
- Se pueden aplicar diseños de análisis reducido tanto en estudios de estabilidad acelerada como a largo plazo, siempre y cuando se justifique. Ejemplo: cuando un medicamento cuente con la misma fórmula cuali y cuantitativa, el mismo sistema contenedor-cierre, en presentaciones con diferentes concentraciones del fármaco; se podrán realizar los estudios de estabilidad de la presentación con la menor concentración y la mayor concentración del fármaco.
- Se debe contar con los reportes de la calificación de las cámaras climáticas (estufas o cámaras con humedad controlada) y el registro del control de temperatura y humedad de las mismas.

VI.2. Procedimiento

- a. Fabricar un mínimo de tres lotes piloto o de producción, empleando de preferencia diferentes lotes del (los) principio (s) activo (s). Los lotes piloto deben ser manufacturados, utilizando el método de manufactura y procedimiento que simule al utilizado en los lotes de producción, así como el sistema contenedor-cierre propuesto.
 - b. Para el caso en el que se desee utilizar lotes piloto; se debe calcular el tamaño de estos, considerando los periodos a cubrir en el protocolo de estabilidad y las determinaciones a efectuar en cada periodo de acuerdo a la forma farmacéutica (**ver anexo 1 y 2**). Para los lotes de producción, se debe determinar la cantidad de muestras necesarias en base a los mismos criterios que para los lotes piloto.
- **Nota:** La cantidad de las muestras debe ser la adecuada para poder efectuar todos los análisis por duplicado. De ser posible, se debe considerar el doble en la cantidad de muestras sometidas al estudio para cualquier otro análisis que pudiera proporcionar información extra.
- c. Registrar en la bitácora correspondiente al Control de Número de Lotes para Estudios de estabilidad Acelerada y a Largo Plazo, el número de cada uno de los lotes que se someten al estudio, la fecha de inició y término del estudio, así como las fechas de muestreo del estudio y el Nombre del Químico responsable.

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	8 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

- d. Identificar cada muestra con etiquetas adheribles las cuales deben contener la siguiente información: Nombre del Producto, el Número de Lote, la Condición de Almacenamiento y el Responsable Técnico.
- e. Someter el número de muestras necesarias a las condiciones específicas del estudio de estabilidad.
 - o Los estudios de **estabilidad acelerada** se deben llevar a cabo con un mínimo de tres lotes piloto o de producción por un periodo de seis meses, tanto para medicamentos nuevos como conocidos a las condiciones específicas en la **tabla 1**.

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
Todos los medicamentos nuevos y conocidos: 40°C ± 2°C/75% HR ± 5% HR.	0, 30, 90 y 180 días
Medicamentos para almacenarse bajo condiciones de refrigeración: 25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR.	0, 30, 90 y 180 días
Medicamentos contenidos en envases permeables y semipermeables: 40°C ± 2°C/ no más de 25% HR.	0, 30, 90 y 180 días
Medicamentos líquidos contenidos en frascos de vidrio, frascos ampula o ampolletas de vidrio selladas: 40°C ± 2°C/HA ó 75% HR ± 5% HR	0, 30, 90 y 180 días

Tabla 1. Estudios de estabilidad acelerada.

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	9 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

- Los estudios de **estabilidad a largo plazo** se deben llevar a cabo con un mínimo de tres lotes piloto o de producción por un periodo mínimo de 12 meses, tanto para medicamentos nuevos como conocidos a las condiciones específicas en la **tabla 2**. La frecuencia de prueba es de cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y posteriormente anualmente.

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO	PERIODO MÍNIMO DE ANÁLISIS
Todos los medicamentos nuevos y conocidos: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ o $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.	0, 30, 90,180 y 360 días
Medicamentos para almacenarse bajo condiciones de refrigeración: $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.	0, 30, 90,180 y 360 días
Medicamentos para almacenarse bajo condiciones de congelación: $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.	0, 30, 90,180 y 360 días
Medicamentos contenidos en envases permeables y semipermeables: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ o $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.	0, 30, 90,180 y 360 días
Medicamentos líquidos contenidos en frascos de vidrio, frascos ampulla o ampolletas de vidrio selladas: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/ \text{HA} \text{ ó } 60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ o $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/ \text{HA} \text{ ó } 65\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.	0, 30, 90,180 y 360 días

Tabla 2. Estudios de estabilidad a largo plazo.

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	10 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

Notas:

- Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$ o a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$.
 - Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$, y ocurren cambios significativos durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo pruebas adicionales a la **condición intermedia** ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$) y evaluar nuevamente los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo (**ver anexo 3**). La solicitud del registro debe incluir un mínimo de 6 meses y continuar el estudio hasta 12 meses a la condición intermedia.
 - Si la condición de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$ es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario realizar el estudio a la condición intermedia.
 - Para evaluar el impacto de las excursiones cortas en los medicamentos que requieren condiciones de congelación para su almacenamiento, se debe someter un *lote piloto* a condiciones aceleradas, por un periodo mínimo de 3 meses, pero los análisis deben realizarse con más frecuencia.
 - Para evaluar el efecto de condiciones severas sobre el medicamento y demostrar cual es la exposición de luz apropiada a la cual no se presentan cambios indeseables, se debe someter un lote piloto a estudios stress, durante un periodo adecuado, según sea el caso.
 - Se debe indicar el tipo y composición del sistema contenedor-cierre.
- f. Analizar en el laboratorio cada una de las muestras conforme se vayan retirando de las condiciones de almacenamiento en las diferentes etapas del estudio (el análisis de cada muestra debe realizarse en un plazo máximo de 8 días después de sacarla de la condición de estudio) y realizar todas las pruebas que correspondan a la forma farmacéutica (**ver anexo 1**). Los métodos analíticos deben ser indicativos de estabilidad y deben estar validados.
- g. Una vez finalizados los análisis de las muestras, estas deberán reunirse en una caja, la cual debe identificarse previamente para su almacenamiento. Dichas muestras se conservarán hasta que se obtenga el Registro Sanitario o la modificación del mismo.
- h. Registrar todas las cajas en la bitácora correspondiente al Control de Cajas.

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	11 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

- i. Colocar en la carpeta de producto todos los cromatogramas y espectrogramas que se vayan generando durante el estudio de Estabilidad y anotar en la libreta correspondiente asignada por nombre del (los) principio (s) activo (s), los resultados de los análisis realizados y los acontecimientos que se presenten durante dichos análisis. También deben registrarse los estándares utilizados en análisis de las muestras así como la pureza de los mismos.

VI.3. Manejo de la información

VI.3.1. Para justificar cualquier cambio en el sistema contenedor-cierre, debe llevarse a cabo un nuevo estudio de estabilidad.

VI.3.2. Cualquier cambio significativo, debe ser notificado inmediatamente a la Gerencia del Departamento de Desarrollo Analítico, quien una vez certificado este cambio procederá a dar indicaciones sobre las condiciones especiales a las que se deberán someter las muestras en cuestión, para su posterior reevaluación.

VI.3.3. Una vez concluido el estudio de estabilidad, el Coordinador de Estabilidades y los Químicos Responsables del mismo deben realizar el reporte general, el cual deberá contener la siguiente información:

- Objetivo.
- Nombre del fabricante del fármaco y los excipientes, así como el número de lotes de cada uno de estos.
- Nombre del medicamento, forma farmacéutica y concentración.
- Tamaño y Número de lotes, anotando la fecha de fabricación de los mismos.
- Tipo, tamaño y fuente del sistema contenedor-cierre.
- Fórmula cuali-cuantitativa.
- Condiciones de almacenamiento: Anotar claramente las condiciones de temperatura y humedad que se utilizaron.

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	12 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

- Plan de muestreo y frecuencia de análisis: Llenar el **anexo 4** con fechas concretas de análisis, suprimiendo las que no se realizaron en el caso de haber aplicado análisis reducido.
- Especificación de los métodos analíticos empleados y toda la información referente a la metodología de análisis, así como los resultados de la validación.
- Determinaciones a realizar de acuerdo a la forma farmacéutica y las especificaciones de dichas determinaciones.
- Resumen de resultados, incluir graficas si procede.
- Análisis estadístico de resultados.
- Conclusiones: Concluir si hubo o no alteración negativa con el sistema contenedor-cierre y proponer el periodo de caducidad del producto.
- Emitir las firmas en el estudio realizado, del Químico responsable, del Químico que revisa y el Vo. Bo. del Químico Sanitario.
- Anexar toda la información cruda de los análisis realizados, como soporte o evidencia del estudio de estabilidad.

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	13 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

VII ANEXOS

ANEXO 1

DETERMINACIONES A REALIZAR DURANTE EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD PARA DIFERENTES FORMAS FARMACÉUTICAS

FORMAS FARMACÉUTICAS						
PRUEBA	TABLETA	GRAGEA	CÁPSULA	POLVO	SUPOSITORIO Y ÓVULO	GELES CREMA Y UNGÜENTO
VALORACIÓN	X	X	X	X	X	X
CARACTERÍSTICAS ORGANOLEPTICAS	X	X	X DEL CONTENIDO Y DE LA CÁPSULA	X	X	X
DISOLUCIÓN	X	X	X	---	---	---
HUMEDAD	X	X	X(2)	X	---	---
DUREZA	X	---	---	---	---	---
pH	---	---	X(1)	X(3)	---	X
CONTENIDO DE CONSERVADORES	---	---	---	X(2)	X	X(2)
CONTENIDO DE ANTIOXIDANTES	---	---	---	---	X(2)	X(2)
LIMITES MICROBIANOS (INICIO Y FINAL)	---	---	X	X(5)	X	X
ESTERILIDAD/ PIRÓGENOS (INICIO Y FINAL)	---	---	---	X(4)	---	X(4)
RESUSPENDIBILIDAD	---	---	---	X(3)	---	---
TIEMPO DE RECONSTITUCIÓN	---	---	---	X(3)	---	---
PÉRDIDA DE PESO	---	---	---	---	X(6)	X(6)
VISCOCIDAD	---	---	---	---	---	X

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	14 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

ANEXO 1
DETERMINACIONES A REALIZAR DURANTE EL ESTUDIO DE
ESTABILIDAD PARA DIFERENTES FORMAS FARMACÉUTICAS

FORMAS FARMACÉUTICAS					
PRUEBA	SOLUCION Y SUSPENSION	EMULSION	AEROSOL	INPLANTES DE APLICACIÓN SUBUTANEA, DIU's QUE LIBERAN FÁRMACO	ADITIVOS
VALORACIÓN	X	X	X	X	---
CARACTERÍSTICAS ORGANOLEPTICAS	X(7)	X	X	X	X
pH	X	X	---	---	X
CONTENIDO DE CONSERVADORES	X(2)	X(2)	X(2)	---	---
CONTENIDO DE ANTIOXIDANTES	X(2)	---	X(2)	---	---
LIMITES MICROBIANOS (INICIO Y FINAL)	X	X(5)	X	X	---
ESTERILIDAD/ PIRÓGENOS (INICIO Y FINAL)	X(4)	X(4)	---	X	---
RESUSPENDI- BILIDAD	X(8)	---	---	---	---
PÉRDIDA DE PESO	X(6)	X(6)	X	---	---
VISCOCIDAD	X(8)	X	---	---	---
VOLUMEN DE SEDIMENTA- CIÓN	X(8)	---	---	---	---
CONTENIDO DE AGUA	---	---	X	---	---
TAMAÑO DE PARTÍCULA	---	---	X	---	---
DOSIS ENTREGADA POR DISPARO	---	---	X	---	---
VELOCIDAD DE LIBERACIÓN	---	---	---	X	---
COMPATIBILIDAD	---	---	---	---	X
INTERACCIÓN CON EL EMPAQUE	---	---	---	---	X

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	15 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

- 1) Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido.
- 2) Cuando aplique.
- 3) Después de la reconstitución del polvo.
- 4) Para uso parenteral y oftálmico.
- 5) Para uso oral, tópico y para inhalación.
- 6) Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable.
- 7) Incluyendo claridad de solución (solo para soluciones).
- 8) Solo para suspensiones.

Notas:

- Para productos biológicos, además de los parámetros a evaluar de acuerdo a la forma farmacéutica, se requiere evaluar su potencia como actividad biológica, de acuerdo a la bibliografía reconocida.
- En el caso de polvos para reconstituir, una vez reconstituidos, se deberán realizar las pruebas correspondientes a soluciones o suspensiones según sea el caso, durante el periodo y condiciones de uso indicadas en la etiqueta.
- Si existen otros parámetros físicos, químicos o biológicos no mencionados en este procedimiento que sean afectados durante el estudio de estabilidad, se deben determinar de acuerdo a lo establecido en la bibliografía autorizada.

ANEXO 2

CANTIDAD DE MUESTRA REQUERIDA POR PRUEBA

PRUEBA	CANTIDAD POR ANÁLISIS
VALORACIÓN	20 pzas ó 15- 20mL ó 5 g
DISOLUCIÓN	6-18 pzas
pH	25 mL ó 20 g
LIMITES MICROBIANOS	50 g ó 50 mL
ESTERILIDAD	100 mL
PIRÓGENOS	40 mL
CONTENIDO DE AGUA	100 mL ó 50 g
POTENCIA	60 g ó 40 mL
INTERACCIÓN CON EL EMPAQUE	30 g ó 60 mL

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	16 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

ANEXO 3
CAMBIOS SIGNIFICATIVOS APLICABLES A MEDICAMENTOS
CONOCIDOS O NUEVOS.

TIPO DE CAMBIO	CÓDIGO
5 por ciento de variación de la potencia inicial; o bien no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos.	XX-1
Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación.	XX-2
Cuando se excedan los límites de pH.	XX-3
Cuando no cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas.	XX-4
Cuando se excedan los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación.	XX-5

ANEXO 4
PLAN DE MUESTREO PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

	TEMPERATURA DE ESTUDIO	
TIEMPO		
INICIAL		
1 MES		
2 MES		
3 MES		
6 MES		

PLAN DE MUESTREO PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

	TEMPERATURA DE ESTUDIO	
TIEMPO		
INICIAL		
1 MES		
3 MES		
6 MES		
12, 18, 36, 48... MESES		

TIPO DE DOCUMENTO: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
TÍTULO DEL DOCUMENTO: ESTUDIOS DE ESTABILIDA ACELERADA Y A LARGO PLAZO	PÁGINA:	17 DE 17
	CODIGO DEL DOCUMENTO	XX-PNO-X2
	VERSIÓN	02

VIII REFERENCIAS

Nombre del Documento	Código
Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos. Marzo de 1996.	N/A
Proyecto de Modificación a la NOM-073-SSA1-1993. Agosto de 2003.	N/A
Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics. February 1987.	N/A
Guidance for Industry Drug Substance. January 2004.	N/A
Guidance for Industry, Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products. November 2003.	N/A

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- La estabilidad de medicamentos ha adquirido mayor importancia en los últimos años, esto se debe a la creciente incorporación de modernos principios activos de alta especificidad, pero frecuentemente inestables, tal es el caso de los antibióticos, hormonas, proteínas, productos biotecnológicos, etc.

Por otro lado la estabilidad de medicamentos no solo tiene interés en la determinación y la normalización de los plazos de conservación, sino que constituye un requisito indispensable para la evaluación de los resultados de la investigación biofarmacéutica.

De esta forma se concluye que la investigación y los estudios de estabilidad son necesarios tanto para el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas, como para las ya existentes, ejemplo de estas últimas, es la extensión de la fecha de caducidad.

- Se estableció un Protocolo (Procedimiento Normalizado de Operación) para los Estudios de Estabilidad Acelerada y a Largo Plazo de Medicamentos con base en los lineamientos nacionales e internacionales, el cual es utilizado para determinar en forma sistematizada la estabilidad de medicamentos. Por otro lado este procedimiento hace hincapié en la importancia de las Buenas Prácticas de Laboratorio en los Estudios de Estabilidad, ya que cualquier cambio significativo debe ser reportado inmediatamente, evitando así efectos adversos a causa de la inestabilidad de medicamentos, el reclamo de los consumidores, pero lo más importante evitar la muerte de uno de ellos.

CONCLUSIONES

- La importancia de este Protocolo, es que en un solo estudio de estabilidad de medicamentos, se integren los requisitos necesarios para el registro de los productos en los diferentes países que siguen las Guías de la FDA y/o ICH, redituando esto en ahorro de tiempo y dinero.

- Para realizar el Protocolo, se llevó a cabo una investigación profunda acerca de las Normas y Guías actualizadas para Estudios de Estabilidad por lo que al confrontarlas existen varios puntos en estas que merecen atención concretar :
 - La Norma Oficial Mexicana, NOM-073-SSA1-1993 (Estabilidad de Medicamentos), considera los Estudios de Estabilidad solo para medicamentos con fármacos nuevos y conocidos. Para productos biológicos menciona que se requiere evaluar su potencia como actividad biológica además de la evaluación de los parámetros de acuerdo a la forma farmacéutica.

 - La Guía de la Food and Drug Administration (Guía para la presentación de la documentación para estabilidad de fármacos y productos biológicos de uso humano), toma en cuenta los Estudios de Estabilidad para sustancias farmacéuticas y productos farmacéuticos. Los parámetros a evaluar por forma farmacéutica son solo los suficientes, pero toma en cuenta los estudios necesarios o específicos para: La Investigación de Nuevos Fármacos (IDN), Solicitud de Fármaco Nuevo (NAD), Solicitud Abreviada de Fármaco Nuevo (ANDA) y Solicitud de Licencia para Productos Biológicos (PLA).

CONCLUSIONES

- En lo que se refiere a la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización (Guía para la Industria, QA1 Estudios de Estabilidad de Nuevas Sustancias y Productos), considera los Estudios de Estabilidad tanto para nuevas sustancias farmacéuticas como productos farmacéuticos; anexa otros estudios que ninguna de las Guías consultadas en este trabajo toma en cuenta, ejemplo de ello son los estudios “stress” para fármacos y los estudios de fotoestabilidad para productos farmacéuticos. Aunado a esto estipula que se considera cambio significativo en sustancias farmacéuticas y productos farmacéuticos. Propone la realización de los dos tipos de diseño de análisis reducido (categorías y matricial), para lo cual cuenta con una Guía anexa en la que se dan ejemplos y usos de los mismos. Un tema importante que no es considerado como parte fundamental de la misma, son los parámetros a evaluar por forma farmacéutica, aunque refiere este tema a otra Guía. También cita una Guía para llevar a cabo los Estudios de Estabilidad solo para Productos Biológicos y Biotecnológicos.
- Finalmente el Proyecto de Modificación a la NOM-073-SSA1-1993 (Estabilidad de Medicamentos), considera los Estudios de Estabilidad tanto para fármacos nuevos y conocidos, así como medicamentos nuevos y conocidos. Menciona que se considera cambio significativo para ambos casos (fármacos y medicamentos). En lo que se refiere a los parámetros a evaluar, es más específica, toma en cuenta más formas farmacéuticas y más parámetros a evaluar por cada una de ellas. Para los productos biológicos menciona que se requiere evaluar su potencia como actividad biológica además de la evaluación de los parámetros de acuerdo a la forma farmacéutica. Otro de los puntos importantes que se aprobó agregar es el diseño de análisis reducidos, concluyendo así que la implementación de este Proyecto de Modificación como Norma Oficial, será un paso acertado e importante para las Industrias Farmacéuticas Mexicanas.

CONCLUSIONES

- Basado en el análisis comparativo de estos cuatro documentos de Estabilidad de Medicamentos, considero que el más completo es el Proyecto de Modificación a la NOM-073-SSA1-1993, aunque recomendaría incluir los estudios “stress” y de fotoestabilidad, ya que a pesar de que estos estudios son parte esencial del Desarrollo Farmacéutico, es importante su evaluación ya que esta norma incluye también fármacos y productos nuevos.

CAPÍTULO VIII

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Grimm W y Krummen K. *Stability Testing in the EC, Japan and the USA*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1993.
2. Carstensen J. *Drug Stability, Principles and Practices*. Volumen 43, Marcel Dekkeer Inc. N. Y., 1990.
3. Remington. *The Science and Practice of Pharmacy*. Marck Publishing Company. 19th edition. USA, 1995.
4. Secretaria de Salud. *Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos*. 7^a edición. México, 2000.
5. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-1993, *Estabilidad de Medicamentos*, Marzo de 1996.
6. PROYECTO DE MODIFICACIÓN A LA NOM-073-SSA1-1993, *Estabilidad de Medicamentos*, Agosto de 2003.
7. GUIDANCE FOR INDUSTRY. *Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics*. February 1987.
8. GUIDANCE FOR INDUSTRY. *Drug Substance: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information*. January 2004.
9. GUIDANCE FOR INDUSTRY, ICH Q1A (Revision 2). *Stability Testing of New Drug Substances and Products*. November 2003.
10. GUIDANCE FOR INDUSTRY, ICH Q1D. *Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products*. January 2003.
11. GUIDANCE FOR INDUSTRY, ICH Q1F. *Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV*. November 2003.

BIBLIOGRAFÍA

12. GUIDANCE FOR INDUSTRY, ICH Q1B. *Photostability Testing of New Drug Substances and Products*. November 1996.
13. www.ssa.gob.mx
14. www.fda.gov
15. www.ifpma.org