



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :

Martha Elena Pantiga Arango

**“IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE
ESTABILIDAD PARA MEDICAMENTOS
INYECTABLES”**



Asesora

Q.F.B. Leticia Cecilia Juárez

Directora

Q.F.B. Idalia L. Flores Gómez



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.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

1.	MARCO TEÓRICO	1
1.1.	Medicamentos Inyectables.	
1.1.1.	Consideraciones generales.	1
1.1.2.	Clasificación.	2
1.1.3.	Proceso de fabricación.	2
1.1.4.	Ventajas de la vía de administración.	2
1.1.5.	Ensayos generales para inyectables intramusculares.	3
1.1.6.	Envases farmacéuticos.	3
1.1.7.	Interacciones Producto envase	8
1.1.8.	Proceso de limpieza.	9
1.2.	Ventajas de la vía de administración.	10
1.2.1.	Reacciones y factores de degradación más frecuentes.	10
1.2.2.	Cinética de reacción y ecuación de Arrhenius.	14
1.2.3.	Estudios de estabilidad.	16
1.2.4.	Predicción de vida útil a condiciones naturales de almacenamiento.	17
1.3.	Marco regulatorio vigente.	18
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
3.	OBJETIVO	25
4.	DIAGRAMA DE FLUJO	26
5.	PROCEDIMIENTO	27
6.	RESULTADOS Y ANÁLISIS	28
7.	CONCLUSIONES	75
8.	REFERENCIAS	76
9.	ANEXOS	79

INTRODUCCIÓN

Los estudios de estabilidad para los productos farmacéuticos son parte fundamental para la comercialización de un medicamento.

La estabilidad de un producto farmacéutico puede definirse como la capacidad de una formulación particular, en un sistema de envase de cierre específico, para mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. La seguridad de que el producto envasado será estable para su vida futura, deben provenir de una serie de datos válidos sobre el principio activo en su envase comercial. Estos datos de estabilidad implican parámetros seleccionados que, tomados en conjunto, forman el perfil de estabilidad.

La estabilidad de un medicamento también puede definirse como el tiempo desde la fecha de fabricación y envasado de la fórmula, hasta que su actividad química o biológica no es menor que un nivel predeterminado de potencia rotulada y sus características físicas no han cambiado en forma apreciable. Aunque hay excepciones, en general el 90% de la potencia marcada se reconoce como el nivel de potencia mínima aceptable. La fecha de vencimiento se define entonces como el tiempo en el cual el preparado se mantendrá estable cuando se almacene bajo condiciones recomendadas.

La fecha de vencimiento debe aparecer en el envase que contiene el producto y en la cubierta exterior de protección. Si se envasan recipientes de dosis única en cajas individuales de cartón, las fechas de vencimiento pueden colocarse en la caja y no directamente en el envase del producto. Si el producto seco se debe reconstituir en el momento de dispersarlo, se asignan fecha de vencimiento tanto a la mezcla seca como al producto reconstituido. Siempre que sea aplicable, deben usarse envases inviolables.

Un tipo de hecho nocivo relacionado con el tiempo es una disminución en la actividad terapéutica de la formulación por debajo de algún límite especificado. Un segundo tipo de evento nocivo es la aparición de una sustancia tóxica, formada como producto de degradación durante el almacenamiento de la formulación. Afortunadamente, el número de casos publicados que reflejan este segundo tipo es bajo. Así, el uso de los estudios de estabilidad con la aplicación resultante de la fecha de vencimiento a los productos farmacéuticos es un intento por predecir el tiempo aproximado en el cual la probabilidad de aparición de un hecho nocivo puede alcanzar un nivel intolerable.

El presente trabajo se realizó para proporcionar los pasos estandarizados para someter a estabilidad inyectables en una empresa mediante un programa de estabilidad proporciona la metodología a seguir para llevar estudios de estabilidad todo lo involucrado durante todo el proceso que va desde la cantidad de muestras, los análisis requeridos, etc. Todo de acuerdo a la normatividad vigente y de esta forma tener la información adecuada que será incluida en el dossier del producto para que sea registrado o se amplíe la caducidad del producto.

El programa se enfoca a medicamentos inyectables debido a que no todas las industrias farmacéuticas cuentan con esta forma farmacéutica por lo que al buscar ser más competitivos fabrican estos medicamentos, con ayuda de un programa bien establecido el registro y posteriormente la ampliación de caducidad resultara más ágil.

I. MARCO TEÓRICO

1.1. Medicamentos Inyectables.

1.1.1 Consideraciones generales.

Son soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, que contienen uno o más fármacos, preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros aditivos en agua para su inyección o en un líquido no acuoso o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí, envasados en recipientes adecuados, que se destinan para introducirse al organismo parenteralmente, por diferentes vías: subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intrarraquídea, epidural e interarticular. La naturaleza del producto determinará la vía de administración particular. Por el contrario, la vía de administración deseada impondrá exigencias a la fórmula. Por ejemplo, las suspensiones no se suministrarán en forma directa en la corriente sanguínea por el peligro de que las partículas insolubles bloqueen los capilares. Las soluciones que se van a administrar por vía subcutánea requieren atención estricta al ajuste de la tonicidad, pues de lo contrario la irritación de las abundantes terminaciones nerviosas de esta área anatómica originaría un dolor pronunciado. Las inyecciones destinadas a la administración intraocular, intraespinal, intracisternal e intratecal requieren estándares de pureza más elevados por la sensibilidad de los tejidos a las sustancias irritantes y tóxicas. Pueden contener sustancias reguladoras o conservadores antimicrobianos (Avis, 2003)

El conocimiento de factores variables, como el pH y el carácter iónico de los componentes activos, ayuda a predecir posibles incompatibilidades

Hay diversos factores dentro de la formulación susceptibles de acelerar o disminuir la velocidad de las reacciones e incluso, a veces, de inhibirlas. En el caso de las formas farmacéuticas líquidas, como inyectables, el pH del vehículo y su capacidad para regularlo son fundamentales. También influyen conjuntamente la fuerza iónica del medio y su constante dieléctrica, de modo que puede modificarse absolutamente la estabilidad de una formulación (Sarabia, 2004)

Las preparaciones inyectables se fabrican por diversos procedimientos, diseñados para asegurar que cumplen con los requerimientos de esterilidad, pirógenos, partículas extrañas y de otros contaminantes. Las buenas prácticas de fabricación requieren también que cada envase final de inyectable se sujete a una inspección física individual, simples que la naturaleza del envase lo permita y que cada envase cuyo contenido muestre evidencia de contaminación con partículas extrañas visibles, sea rechazado.

Esta forma de administración difiere de todas las otras por los requerimientos singulares derivados de la inyección directa de los fármacos en el tejido corporal, luego de atravesar el sistema protector primario de la piel y las mucosas. Por consiguiente, los medicamentos deben ser excepcionalmente puros y estar libres de contaminantes físicos, químicos y biológicos. Estos requerimientos dejan a la industria farmacéutica con la pesada responsabilidad de ejercer buenas prácticas de fabricación (BPF) en la elaboración de las formas para administración parenteral y a los farmacéuticos con la de ejercer buenas prácticas asépticas (BPA) al dispensarlas para su administración a los pacientes.

Muchos de los fármacos novedosos, en particular los derivados de los nuevos desarrollos biotecnológicos, sólo pueden suministrarse por vía parenteral porque se inactivan en el tracto gastrointestinal cuando se las consume por vía oral. Asimismo, la potencia y la especificidad de varias de ellas requieren control estricto. La vía de administración parenteral satisface estos requerimientos críticos. No todos los laboratorios fabrican medicamentos inyectables debido a los requerimientos más costosos para elaborarlos, desde áreas, personal calificado; así como los procesos involucrados

a) Vehículo.

El componente que se encuentra presente en mayor proporción es el vehículo. E condiciones normales, un vehículo carece de actividad terapéutica y no es tóxico. Sin embargo, es de gran importancia en la forma

farmacéutica porque presenta la forma activa del compuesto a los tejidos corporales para la absorción; la cual es más rápida y completa cuando el fármaco se presenta en solución.

La absorción de una suspensión puede efectuarse como la viscosidad del vehículo por su capacidad de humedecer las partículas sólidas. El vehículo de mayor importancia en los productos parenterales es el agua.

Vehículos acuosos.

Proporcionan efecto osmótico adicional al fármaco que evita causar molestia cuando se administra y mejorar su absorción

Vehículos miscibles en agua.

Solventes usados para modificar la solubilidad de ciertos fármacos y disminuir su hidrólisis. Los solventes más importantes de este grupo son alcohol etílico y propilenglicol.

Vehículos no acuosos.

Constituido principalmente por los aceites fijos de origen vegetal que se metabolizan y líquidos a temperatura ambiente.

b) Solutos.

Los principios activos y excipiente de un inyectable es el soluto y estos deben tener un bajo nivel microbiano y ausentes de pirógenos; así como seguir buenas prácticas de fabricación con procesos asépticos.

c) Sustancias agregadas.

Son todas las sustancias que permiten salvaguardar o mejorar la calidad del producto

Agentes antimicrobianos. Evitan la reproducción de microorganismos

Amortiguadores. Estabilizan para evitar degradaciones químicas si el pH cambia.

Antioxidantes. Evitan la oxidación de iones o desplazan el oxígeno.

1.1.2 Clasificación.

Las preparaciones inyectables se agrupan según la clasificación siguiente:

- Suspensiones, soluciones o emulsiones previamente preparadas, para uso inyectable.
- Sólidos secos o líquidos concentrados, que no contienen reguladores, diluyentes u otras sustancias.
- Las mismas preparaciones descritas en el párrafo anterior, excepto que contienen uno o más reguladores, diluyentes y otras sustancias.
- Sólidos a los que se agrega algún medio líquido adecuado, para obtener suspensiones homogéneas, que no se destinan para ser administradas por vía intravenosa o intrarraquídea.
- Sólidos secos, a los que se agrega algún vehículo adecuado para obtener suspensiones homogéneas, que satisfacen todas las especificaciones para suspensiones estériles.
- Las soluciones acuosas inyectables preparadas por el fabricante o en el momento de emplearse, cuando son examinadas bajo condiciones adecuadas de visibilidad, deben ser limpias y sin partículas en suspensión, aún después de agitarlas. En general, su pH debe ser cercano a 7, aunque en ocasiones varía, según la preparación de que se trate, o para permitir su conservación. Deben ser isotónicas, para lo cual se pueden agregar sustancias salinas u orgánicas, a fin de igualar la tensión osmótica de los diversos líquidos del organismo.
- Las soluciones inyectables oleosas deben ser limpias a 18 °C de temperatura. Las emulsiones inyectables, preparadas antes o en el momento de ser utilizadas, no deben presentar separación de fases y deben ser homogéneas por simple agitación.
- Las suspensiones inyectables preparadas antes o en el momento de ser utilizadas, pueden mostrar sedimentación, pero deben ser homogéneas por simple agitación y la suspensión debe permanecer así durante su aplicación (Avis, 2003)

1.1.3 Proceso de fabricación.

Para asegurar la calidad en la fabricación de medicamentos inyectables, es esencial el control general de las operaciones.

Obtención y reunión en un área de depósito hasta que se libere para su fabricación.

Procesamiento de la forma farmacéutica en instalaciones diseñadas y operadas de manera apropiada.

Envase y rotulado en un área de cuarentena para asegurar la integridad y la terminación del producto.

Control de calidad durante todo el proceso.

- a) El procesado debe efectuarse de conformidad con la fórmula maestra.
- b) El procesado debe ser supervisado y llevado a cabo por personal capacitado
- c) Durante el procesado, los frascos, los recipientes, y los equipos importantes deben ser identificados con el nombre del producto y el número del lote. Además de la documentación relacionada con el lote, debe estar disponible la información concerniente a las actividades diarias de cada departamento que esta involucrado en la fabricación.

Materias primas

Una vez recibidas, las materias primas deben ser sometidas a cuarentena y muestreo, examinadas para verificar si se han cumplido las especificaciones establecidas, almacenadas, etiquetadas y despachadas, todo conforme a instrucciones escritas.

Principios farmacéuticos activos

Cada lote terminado de medicamento debe cumplir con las especificaciones establecidas con respecto a la calidad, pureza, identidad, y actividad, incluyendo, cuando corresponda, las especificaciones para pruebas y límites de residuos de disolventes y otros reactantes.

Envasado

Se debe tener mucho cuidado en la selección de los materiales de envasado. Esos materiales no deben ejercer ninguna influencia negativa sobre las sustancias, y deben protegerlas de los factores externos y de la contaminación. Se debe contar con especificaciones asignadas por escrito.

Los envases deben tener los siguientes datos:

- a) el nombre del producto;
- b) certificado de calidad, si se especifica;
- c) el número del lote;
- d) la fecha de caducidad o de nueva prueba, si se especifica;
- e) advertencias, de ser necesario;
- f) condiciones de almacenamiento, si se especifican; y
- g) el nombre del fabricante y el del proveedor.

Control de calidad

Las principales atribuciones de la unidad de control de calidad son las siguientes:

- a) Aprobar:
 - i) las especificaciones y métodos de prueba de las materias primas, productos intermedios, materiales de envasado y, si corresponde, de los principios farmacéuticos activos;
 - ii) los procedimientos de muestreo;
 - iii) las instrucciones referentes de limpieza
 - iv) los métodos de reprocesado de los lotes rechazados o de los materiales recuperados;

- v) otras instrucciones referentes a la calidad de los productos.
- b) Autorizar o rechazar las materias primas, los principios activos, los materiales de envasado y, de ser necesario, los productos intermedios.
- c) Asegurar que la estabilidad de los principios farmacéuticos activos sea controlada.
- d) Investigar las quejas referentes a la calidad de los principios farmacéuticos activos.

Este laboratorio debe contar con personal y todos los equipos necesarios para efectuar todas las pruebas de control de calidad requeridas, las cuales deben efectuarse de conformidad con procedimientos escritos autorizados y vigentes. Todos los instrumentos deben calibrarse a intervalos adecuados y los reactivos deben ser de calidad vigente.

Estudios de estabilidad

Debe establecerse un programa escrito de prueba de la estabilidad de los principios farmacéuticos activos, las muestras deben almacenarse en recipientes adecuados y en recipientes con los que se va a comercializar el producto, bajo condiciones establecidas.

Es necesario establecer fechas de caducidad para los medicamentos para poder comercializarlos para ello se someterá el producto a estudios de estabilidad.

Almacenamiento

Los medicamentos deben almacenarse en las condiciones establecidas por el fabricante sobre la base de estudios de estabilidad.

Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un principio farmacéutico activo, con el propósito de facilitar el retiro del lote si fuere necesario, conforme a procedimientos escritos.

Instalaciones

Todas las instalaciones, incluyendo las áreas que contengan tanques abiertos, deben estar construidas apropiadamente. Asimismo deben ofrecer un ambiente adecuado para efectuar las operaciones de producción, y ser suficientemente amplias y aptas para el uso a que están destinadas. Las instalaciones no deben constituir factores que contribuyan a la confusión o contaminación real o potencial de los principios farmacéuticos activos. Además, deben estar planificadas de tal forma que permitan un ordenamiento lógico de las operaciones.

Para fines especiales, tal como la fabricación de productos estériles y de ciertos antibióticos, hormonas, la compañía debe contar con áreas separadas, diseñadas específicamente, cerradas, y dotadas de sistemas independientes de provisión de aire.

Durante todas las etapas del procesado deben reducir al mínimo la contaminación, incluso durante las etapas anteriores a la esterilización.

Deben controlarse regularmente las fuentes de provisión de agua, los equipos de tratamiento de agua, y el agua tratada, para verificar si existen sustancias químicas, contaminación biológica, o contaminación con endotoxinas, con el fin de asegurar, antes de usarla, que el agua cumple con las especificaciones correspondientes al uso que se le quiere dar. Deben mantenerse registros de los resultados obtenidos y de las medidas adoptadas.

Las actividades efectuadas en áreas estériles deben reducirse al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas, y el movimiento de personal debe ser metódico y controlado, con el fin de evitar el excesivo desprendimiento de partículas y organismos por efecto de la actividad demasiado vigorosa. Debido a la naturaleza de la vestimenta empleada, la temperatura y la humedad del ambiente no deben ser tan altas que causen incomodidad.

Es preciso reducir al mínimo la contaminación microbiológica de las materias primas, y la "carga biológica" debe ser verificada antes de la esterilización. En las especificaciones se deben incluir normas de calidad microbiológica, cuando los resultados de las operaciones de control así lo aconsejan.

La presencia de recipientes y materiales que pueden desprender fibras debe reducirse al mínimo en las áreas estériles, y evitarse completamente cuando se está efectuando un trabajo aséptico.

Después del proceso final de esterilización, el manejo de los componentes, recipientes de productos a

granel, y equipos debe efectuarse de tal forma que no se contaminen nuevamente. Debe identificarse debidamente la etapa del procesado de componentes, recipientes de productos a granel, y equipos.

El intervalo entre el lavado y el secado y la esterilización de los componentes, recipientes de productos a granel, y otros equipos, como también el intervalo entre la esterilización y el uso, deben ser lo más breves posibles, y deben someterse a un límite de tiempo acorde con las condiciones de almacenamiento comprobadas.

El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución su esterilización o filtración a través de filtros retenedores de bacterias debe ser lo más breve posible. Debe establecerse un tiempo máximo aceptable para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento recomendado, todo gas utilizado para purgar o recubrir un producto debe pasarse a través de un filtro esterilizador.

La contaminación microbiológica de los productos ("carga biológica") debe ser mínima antes de la esterilización. Debe establecerse el límite funcional al que puede llegar la contaminación inmediatamente después de la esterilización, el cual debe estar relacionado con la eficiencia del método a ser empleado y con el riesgo de sustancias pirogénicas. Todas las soluciones, especialmente las parenterales de gran volumen, deben pasar por un filtro que retiene microorganismos, de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado. Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente, deben estar protegidos todos los orificios de salida de presión, como por ejemplo los filtros microbianos hidrofóbicos.

Todos los componentes, recipientes de productos a granel, y cualquier otro artículo que sea necesario en las áreas estériles donde se efectúan trabajos asépticos se deben esterilizar y, de ser posible, introducir a dichas áreas a través de esterilizadores de dos puntas embutidos en la pared. En algunas circunstancias podrían ser aceptables otros procedimientos que dan los mismos resultados en lo que respecta a impedir la contaminación (el envoltorio triple, por ejemplo).

Debe validarse la eficacia de cualquier sistema nuevo de procesado, y esa validación debe repetirse a intervalos regulares, y especialmente cuando se ha hecho un cambio importante en el procesado o en los equipos utilizados.

Esterilización

Se puede efectuar la esterilización por medio del calor húmedo o seco, del óxido de acetileno (u otro agente esterilizador gaseoso apropiado), por filtración y el subsiguiente llenado aséptico de los recipientes finales estériles, o por irradiación con radiación ionizante (pero no con radiación ultravioleta, a menos que este procedimiento haya sido totalmente comprobado). Cada método tiene sus aplicaciones y limitaciones particulares.

Todos los procedimientos de esterilización deben ser validados. Se debe prestar especial atención cuando el método de esterilización adoptado no se conforma a las normas nacionales o a las de la farmacopea, o bien cuando se emplea con una preparación que no sea una simple solución acuosa o aceitosa. En todo caso, el método de esterilización debe conformarse a las autorizaciones de fabricación y comercialización.

Antes de aprobar un método de esterilización, debe demostrarse que es adecuado para el producto en cuestión y que es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada. Este trabajo de verificación debe repetirse a intervalos preestablecidos, o anualmente como mínimo, y también cuando se han introducido modificaciones importantes en los equipos. Asimismo, deben mantenerse registros de los resultados obtenidos.

Los indicadores biológicos deben ser considerados solamente como factores adicionales para el control de la esterilización. En caso de que se utilicen, deben tomarse precauciones estrictas para evitar que sean causa de contaminación microbiana.

Se debe contar con un medio inequívoco de distinguir los productos que han sido esterilizados de los que no lo han sido. Debe ser claramente etiquetado con el nombre del material, el número del lote, y una indicación de si ha sido o no esterilizado.

1.1.4 Ventajas y desventajas de la vía de administración.

Cuando se comparan las inyecciones con otras formas de administración se advierten ventajas bien definidas. Si se necesita la acción inmediata, ésta en general puede lograrse por la inyección intravenosa de una solución acuosa. Para retrasar el comienzo de la acción o prolongarla es posible modificar la fórmula o usar otra vía de administración parenteral. La respuesta terapéutica se controla con mayor precisión mediante la administración parenteral, pues así se eluden las irregularidades de la absorción intestinal. Asimismo, como por lo general el fármaco es administrado por una persona con entrenamiento profesional, puede esperarse con confianza que la dosis sea exacta. Las drogas pueden administrarse por vía parenteral cuando no es posible usar la vía oral por inconsciencia o falta de cooperación del paciente, o por la inactivación o falta de absorción en el tracto intestinal. (Avis, 2003)

Entre las desventajas se encuentran la forma de administración la cual debe de ser aséptica, el factor dolor y la dificultad de corregir un error que pueda cometerse, así como a nivel de fabricación se requiere de áreas especiales y mas sofisticadas que para otras formas farmacéuticas.

1.1.5 Ensayos Generales para inyectables intramusculares.

Basándose en la regulación vigente estos son los análisis que se deben realizar en un inyectable (FEUM 8ª Ed. 2004, USP 28-NF 23, USA, 2005, Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics, FDA, 1987, Guideline on validation of the limulus amebocyte lysate test as an end product endotoxin tests for human and animal parenteral drugs, biological products, and medical devices, FDA, 1987).

DESCRIPCION
ASPECTO DE LA SOLUCION
IDENTIDAD
pH
ESTERILIDAD
SUSTANCIA RELACIONADAS
MATERIAL PARTICULADO
SUSTANCIAS RELACIONADAS
ENDOTOXINAS BACTERIANAS
VALORACIÓN

Cuadro 1.- Pruebas evaluadas para medicamentos inyectables.

1.1.6 Envase Farmacéuticos.

Cualquier recipiente adecuado que esta en contacto directo o indirecto con el producto, para protegerlo o conservarlo, facilitando su manejo, transportación, almacenamiento y distribución (Gutiérrez, 1995)

A menos que esté indicado de otro modo en una monografía del compendio, los estándares oficiales para los envases se aplican a los artículos envasados por el fabricante farmacéutico y/o el farmacéutico dispensador. En general no se aconseja el reenvasado de los productos farmacéuticos. Sin embargo, cuando éste es necesario, debe consultarse al fabricante del producto por problemas potenciales de estabilidad (Sbarbati, 1975)

Un envase farmacéutico ha sido definido como un dispositivo que contiene al fármaco y está o puede estar en contacto directo con la preparación. El envase primario se describe como aquel que está en todo momento en contacto directo con el medicamento. El revestimiento y el cierre tradicionalmente se han considerado parte del sistema del envase. Por otra parte, éste no debe interactuar física o químicamente con la fórmula de modo de alterar la potencia, la calidad o la pureza del contenido más allá de los límites permisibles (Sbarbati, 1975)

El tipo de envase y de cierre puede tener un efecto profundo sobre la estabilidad de muchos productos farmacéuticos. Ahora que existen una gran variedad de cierres de vidrio, plástico, goma, tubos, revestimientos de tubo, etc., las posibilidades de interacción entre los componentes del envase y los ingredientes de la fórmula son inmensas. Algunos de los elementos propios del envase están sometidos a cambios físicos y químicos que pueden depender del tiempo y la temperatura (Sbarbati, 1975)

Con frecuencia es necesario usar un envase bien cerrado o hermético para proteger un producto farmacéutico. Un *envase bien cerrado* se usa para proteger el contenido de sólidos extraños o una pérdida de la potencia del ingrediente activo bajo condiciones comerciales normales. Un *envase hermético* protege el contenido de la contaminación por materiales extraños y evita pérdidas, eflorescencia, delicuescencia o evaporación, y una vez abierto es capaz de cerrarse herméticamente de nuevo. Cuando se especifica el envasado y el almacenamiento de un artículo oficial en un envase bien cerrado o hermético, en el envase seleccionado deben realizarse pruebas de permeabilidad al agua (Sbarbati, 1975)

Los envases y los cierres se hallan en contacto prolongado y estrecho con el producto y pueden liberar sustancias hacia ese producto o adsorberlas. La evaluación y la selección de envases y cierres es una parte necesaria de la formulación de un producto para asegurar que retenga su pureza, potencia y calidad durante el almacenamiento en contacto íntimo con el envase durante toda su vida media. Los dispositivos para administración que toman contacto con el producto deben evaluarse y seleccionarse con igual cuidado que los envases y los cierres, aun cuando el período de contacto por lo general es breve (Rémington, 2003) (FEUM, 8ª Ed, 2004)

Para inyectables los envases más utilizados son vidrio y plástico los cuales se describirán a continuación para nuestro estudio nos enfocaremos en los de vidrio.

Vidrio.

El vidrio ha sido el envase más utilizado para los productos farmacéuticos pues asegura un estado inerte, visibilidad, potencia, rigidez, protección contra la humedad, facilidad de nuevo cierre y economía del envasado. Aunque el vidrio tiene ciertas desventajas, como el filtrado de álcalis y copos insolubles en la fórmula, pueden ser superadas por la elección de un vidrio apropiado. Como la composición de las fórmulas de vidrio puede ser variada por las cantidades y los tipos de arena y sílice agregados, y las condiciones de tratamiento por calor usadas, puede seleccionarse un envase apropiado para cada fórmula (Gutiérrez, 1995)

Se evalúa la resistencia de los nuevos envases de vidrio no usados para ser atacados por el agua de alta pureza, usando una titulación de ácido sulfúrico para determinar la cantidad de álcali liberado. Para proteger a las fórmulas fotosensibles de la degradación se usan tanto envases de vidrio como de plástico. Se mide la cantidad de luz transmitida usando un espectrómetro de sensibilidad y precisión apropiadas.

En general, el vidrio se encuentra disponible en color cristal, ámbar, azul, verde esmeralda y ciertos verdes resistentes a la luz, y color ópalo. Los vidrios de color azul, verde y cristal que transmiten rayos de luz ultravioleta y violeta, no cumplen las especificaciones oficiales para los envases resistentes a la luz.

En general, el vidrio coloreado no se usa para las preparaciones inyectables ya que es difícil detectar el cambio de color y material particulado en las fórmulas. Los fármacos fotosensibles para uso parenteral habitualmente se cierran en ampollitas cristal y se colocan en una caja. Los frascos de dosis múltiples se almacenan en un lugar oscuro. (Rémington, 2003)

Los fabricantes de los medicamentos prescritos deben incluir suficiente información en las etiquetas de

sus productos para informar al farmacéutico sobre el tipo de envase de dispensio necesario para mantener la identidad, la potencia, la calidad y la pureza del producto. Esta breve descripción del envase correcto, por ejemplo, resistente a la luz, bien cerrado o hermético, puede ser omitida para los productos vendidos en el envase original del fabricante (FEUM 8ª Ed., 2004)

El vidrio se usa como material de envase preferido para la mayoría de los productos. Está compuesto principalmente por dióxido de silicio con diversas cantidades de otros óxidos, como sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, hierro y boro. La red estructural básica del vidrio está formada por el tetraedro de óxido de silicio. El óxido bórico entrará en esta estructura, no así la mayor parte de los otros óxidos. Estos últimos sólo se unen de manera floja, están presentes en los intersticios de la red y es relativamente fácil que migren. Estos óxidos migratorios pueden lixiviarse en una solución en contacto con el vidrio, sobre todo debido al aumento de reactividad durante la esterilización térmica. Los óxidos así disueltos pueden hidrolizarse para elevar el pH de la solución y catalizar o entrar en reacciones. Además, algunos compuestos del vidrio son atacados por soluciones y con el tiempo desplazan partículas de vidrio hacia la solución.

TIPOS. Clasificación del vidrio:

Tipo I, vidrio de borosilicato.

Tipo II, vidrio tratado con cal sodada.

Tipo III, vidrio de cal sodada.

Tipo IV, NP, vidrio de cal sodada inadecuado para envases de productos no parenterales.

Tipo I. *Vidrio borosilicato*. El vidrio utilizado para envases farmacéuticos (inyectables, ampollitas, etc) está compuesto en mayor medida por dióxido de silicio y óxido bórico, con bajo nivel de los óxidos no formadores de red. Es un vidrio químicamente resistente (baja posibilidad de lixiviación) que también tiene un bajo coeficiente de expansión térmica. Su naturaleza neutra dado a su contenido de Boro lo hace más resistente a ataques de los álcalis (Gutiérrez, 1995)

Tipo II. *Vidrio Calizo tratado*. Los vidrios tipo II y III están compuestos por proporciones relativamente altas de óxido de sodio y de óxido de calcio. Esto hace que el vidrio sea menos resistente desde el punto de vista químico. Ambos tipos se funden a temperatura más baja, son más fáciles de moldear en diversas formas y tienen un coeficiente de expansión térmica superior al del tipo I. Aunque no hay una fórmula estándar para vidrios entre los fabricantes de estos tipos de categorías el vidrio tipo II suele tener una concentración menor de óxidos migratorios que el vidrio tipo III. Además, el tipo II se trató con dióxido de azufre en condiciones controladas de temperatura y humedad u otros desalcalinizantes para neutralizar la superficie interior del envase. Mientras permanece intacta esta superficie aumenta en grado sustancial la resistencia química del vidrio. Sin embargo, las exposiciones repetidas a la esterilización y a detergentes alcalinos romperán esta superficie desalcalinizada y expondrán la cal sodada que contiene. Utilizado en envases que contengan sueros o inyectables, dada su superficie libre de álcalis ya que es tratada con Freón o Dióxido de azufre (Gutiérrez, 1995)

Tipo III. *Vidrio Calizo*. Utilizado en alimentos, refrescos, vinos y licores, etc. Cosméticos y perfumería (Gutiérrez, 1995)

Tipo IV. *Vidrio no parenteral*. No utilizado en la fabricación de inyectables (Gutiérrez, 1995)

Plástico:

Los polímeros termoplásticos se instauraron como materiales de envase para preparados estériles, como productos parenterales de gran volumen, soluciones oftálmicas y, cada vez más, productos parenterales de pequeño volumen.

La permeación puede ser inquietante por permitir que los componentes volátiles, el agua o ciertas moléculas de medicamentos migren a través de la pared del envase y en consecuencia se pierdan. Por ejemplo, este problema se resolvió con el uso de un sobre envoltorio en el envase de soluciones IV en bolsas de cloruro de

polivinilo (PVC) para evitar la pérdida de agua durante el almacenamiento. También puede haber permeación invertida, por la que el oxígeno u otras moléculas pueden penetrar en el interior del envase y causar la oxidación u otra degradación de los constituyentes susceptibles. La lixiviación también puede ser problemática cuando algunos componentes del plástico, como los plastificantes o los antioxidantes, migran hacia el producto. Por eso las fórmulas de los polímeros plásticos deben tener tan pocos aditivos como sea posible, un objetivo obtenible para la mayoría de los plásticos utilizados para envase de productos parenterales. La *absorción* es un problema de base selectiva, es decir que la absorción de moléculas de algunos medicamentos se produce en ciertos polímeros. Por ejemplo, la absorción de insulina, vitamina A, acetato y warfarina sódica se demostró en bolsas y tubos de PVC cuando estas sustancias estaban presentes como aditivos en preparados IV.

Una de las ventajas principales de usar envases de material plástico es que no se rompen como los de vidrio; además, su peso es significativamente menor. La flexibilidad del polímero de polietileno de baja densidad, para preparados oftálmicos, toma posible exprimir las paredes laterales del envase y descargar una o más gotas sin contaminar el resto del producto. Las bolsas flexibles de cloruro de poli vinilo o de poliolefinas seleccionadas, usadas en el presente para líquidos intravenosos de gran volumen, presentan la ventaja adicional de que no se requiere intercambio de aire; a medida que la solución fluye hacia afuera de la bolsa, la pared flexible de ésta simplemente se colapsa.

La mayor parte de los materiales plásticos tienen la desventaja de que no son tan transparentes como el vidrio y por consiguiente impiden la inspección de su contenido. Además, muchos de estos materiales se ablandarán o fundirán en las condiciones habituales de esterilización térmica. Sin embargo, la selección cuidadosa del plástico usado y el control del ciclo en autoclave posibilitaron la esterilización térmica de algunos productos, en particular de los parenterales de gran volumen. Para el envase vacío puede usarse la esterilización con óxido de etileno o irradiación, para proceder después al llenado aséptico. Sin embargo, debe emprenderse una evaluación cuidadosa de los residuos de óxido de etileno o de sus productos de degradación y de sus posibles efectos tóxicos. Se requiere investigación respecto de posibles interacciones y otros problemas que pueden hallarse cuando se envasa un producto parenteral en plástico.

Factores como composición del plástico, procedimientos de procesamiento y limpieza, medios de contacto, tintas, adhesivos, absorción, adsorción y permeabilidad de los conservadores también afectan el uso farmacéutico de un plástico. De ahí que, se usan pruebas biológicas para determinar si un plástico es apropiado para el envase de productos para uso parenteral y para los polímeros de uso en implantes y dispositivos médicos. Se emplean las pruebas de inyección sistémica, intracutánea e implantación. Además, se idearon las pruebas de residuo no volátil, residuo en ignición, metales pesados y capacidad buffer, para determinar las propiedades físicas y químicas de los plásticos y sus extractos.

Los envases de polietileno de alta densidad, que se usan para el envasado de cápsulas y comprimidos, poseen propiedades térmicas características, un espectro de absorción infrarroja distinta y una densidad entre 0,941 y 0,965 g/cm³. Además, estos envases son evaluados para la transmisión de la luz, la permeabilidad al vapor de agua, las sustancias extraíbles, el residuo no volátil y los metales pesados. Si se ha realizado un estudio de estabilidad para establecer la fecha de vencimiento de una forma farmacéutica en un envase aceptable de polietileno de alta densidad, éste se puede sustituir por cualquier otro envase de polietileno de alta densidad siempre que cumpla también con los estándares de compendio y que el programa de estabilidad se amplíe para incluir al envase alternativo.

Los materiales del propio plástico se pueden filtrar a la fórmula y los materiales de la última pueden ser absorbidos por la pared del envase. Distintos conservadores farmacéuticos son fijados por los cilindros de algunas jeringas de plástico. Sin embargo, el cambio de composición de los cilindros de la jeringa, de nailon a polietileno o poliestireno ha eliminado la fijación en algunos casos.

Una desventaja importante de los envases de plástico es la permeabilidad bidimensional de *respiración* a través de las paredes del envase. Los plásticos presentan grados variables de permeabilidad a los aceites volátiles y a los agentes saborizantes y aromáticos. Se detectó que los componentes de las emulsiones y de las cremas

migran a través de las paredes de algunos plásticos y causa un cambio nocivo en la fórmula o el colapso del envase. Es frecuente la pérdida de humedad de una fórmula. Se ha sabido que los gases, como el oxígeno o el dióxido de carbono en el aire, migran a través de las paredes de un envase y afectan la preparación.

Las formas farmacéuticas sólidas, como los comprimidos de penicilina, cuando son almacenados en algunos plásticos resultan dañadas por la penetración de la humedad de la atmósfera en el envase (FEUM 8ª Ed., 2004)

Cierres.

Los cierres para las formulaciones también deben estudiarse como parte del programa global de estabilidad. Aunque el cierre debe formar un sello eficaz para el envase, no debe reaccionar química o físicamente con el producto, ni absorber materiales de la fórmula o filtrar sus ingredientes en el contenido.

La integridad del sello entre el cierre y el envase depende de la geometría de ambos, de los materiales usados en su construcción, de la composición del revestimiento de la tapa y del hermetismo con que ésta se aplicó. El torque (torsión) es una medida de la fuerza circular, medida en libras/pulgadas, que debe aplicarse para abrir o cerrar un envase. Cuando los productos farmacéuticos se establecen en un estudio de estabilidad, la fórmula debe estar en el envase propuesto para el mercado. Por lo tanto, deben ser tapados esencialmente con la misma fuerza de torsión usada en el paso de fabricación.

La goma es un componente común de los tapones, tapas y partes de los goteros. La absorción del ingrediente activo, el conservante u otros ingredientes de la fórmula en la goma y la extracción de uno o más componentes de la goma en la fórmula son problemas comunes.

La aplicación de un revestimiento epoxi al cierre de goma reduce la cantidad de extractos filtrados pero esencialmente no tiene ningún efecto sobre la absorción del conservante desde la solución. Los tapones de goma revestida con teflón pueden prevenir casi toda la absorción y la filtración (Rémington, 2003)

Cierres de goma: Con el fin de permitir la introducción de la aguja de jeringa hipodérmica en un frasco-ampolla de dosis múltiples y de asegurar el resellado tan pronto como se retire la caja, cada frasco-ampolla está sellado con un cierre de goma mantenido en su sitio por una tapa de aluminio. Este principio también se sigue en los envases de dosis única de tipo cartucho, excepto que aquí la aguja se introduce una sola vez para posibilitar la expulsión o el retiro del contenido.

Los cierres de goma están compuestos por numerosos ingredientes plastificados y mezclados a temperatura elevada en máquinas molidoras. Luego la mezcla plastificada se coloca en moldes y se vulcaniza (se cura) bajo alta temperatura y presión. Durante la vulcanización los filamentos de polímero forman ligaduras cruzadas debido al agente vulcanizante, con la ayuda del acelerador o el activador, de modo que el movimiento queda restringido y el cierre moldeado adquiere el carácter elástico y flexible requerido para su uso. Los ingredientes que no forman esas uniones cruzadas quedan dispersos dentro del compuesto y, junto con el grado de curado, afectan las propiedades del cierre terminado.

Entre las propiedades físicas que deben considerarse en la selección de una fórmula en particular se incluyen elasticidad, dureza, tendencia a la fragmentación y permeabilidad a la transferencia de vapor. La elasticidad es crítica para establecer un sellado con el labio y el cuello de un frasco-ampolla u otra abertura, y para el resellado después de retirar la aguja del cierre del frasco-ampolla. La dureza debe proveer firmeza pero no resistencia excesiva a la inserción de una aguja a través del cierre, mientras que la fragmentación de piezas de goma debe ser mínima cuando se atraviese por una aguja. Aunque la transferencia de vapor se produce en cierto grado en todas las fórmulas de goma, la elección correcta de los ingredientes posibilita el control del grado de permeabilidad.

Los ingredientes dispersos dentro del compuesto de goma pueden ser lixiviados por el producto si éste contacta con el cierre. Estos ingredientes plantean posibles incompatibilidades con el producto si pasan a la solución y esos efectos deben evaluarse. Además, algunos ingredientes deben evaluarse por su posible toxicidad.

Para reducir el problema de la lixiviación se hicieron diversos intentos por revestir las superficies de los cierres que entran en contacto con el producto con diferentes polímeros, de los que el más exitoso es el teflón. En época reciente se desarrollaron polímeros recubiertos que se sostiene que tienen una unión más integral con la matriz de goma, pero más detalles de sus funciones son un secreto industrial.

La mayoría de los cierres posee un labio y una pestaña que sobresale, que se extiende en el cuello del frasco-ampolla o de la botella. En la actualidad se usan diversos cierres en forma de disco, en especial en el envasado de antibióticos a alta velocidad. En productos liofilizados se usan cierres ranurados para permitir el escape de vapor de agua, desde que se insertan sólo en parte dentro del cuello del frasco-ampolla, hasta que se completa la fase de secado del ciclo. El cierre tipo émbolo se usa para sellar un extremo de un cartucho. Cuando se usa éste, el émbolo expulsa el producto a través de una aguja insertada en el cierre del extremo distal del cartucho. Los cierres de soluciones intravenosas a menudo tienen orificios permanentes para adaptados a los equipos de administración; los cierres de las soluciones para irrigación por lo general se diseñan para verter líquidos (Rémington, 2003) (FEUM, 8ª Ed, 2004)

1.1.7 Interacciones Producto- Envase.

Cuando se elige un envase debe considerarse su capacidad de protección de acuerdo a las características del producto, las interacciones entre el envase y el producto (Gutiérrez, 1995)

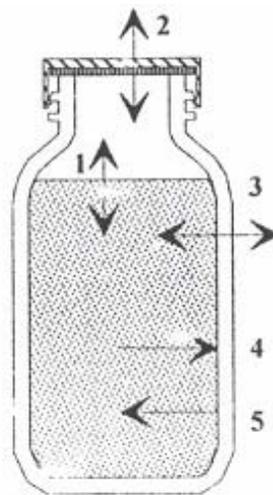


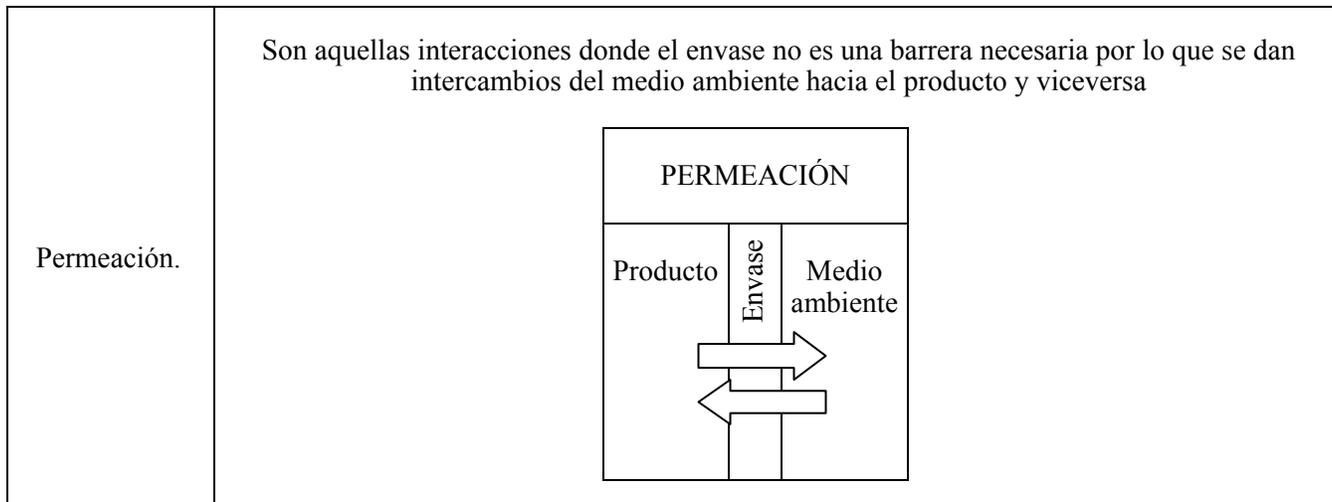
Figura 1. interacciones con Producto- Envase (Gutiérrez, 1995)

En la figura 1 se puede observar las interacciones:

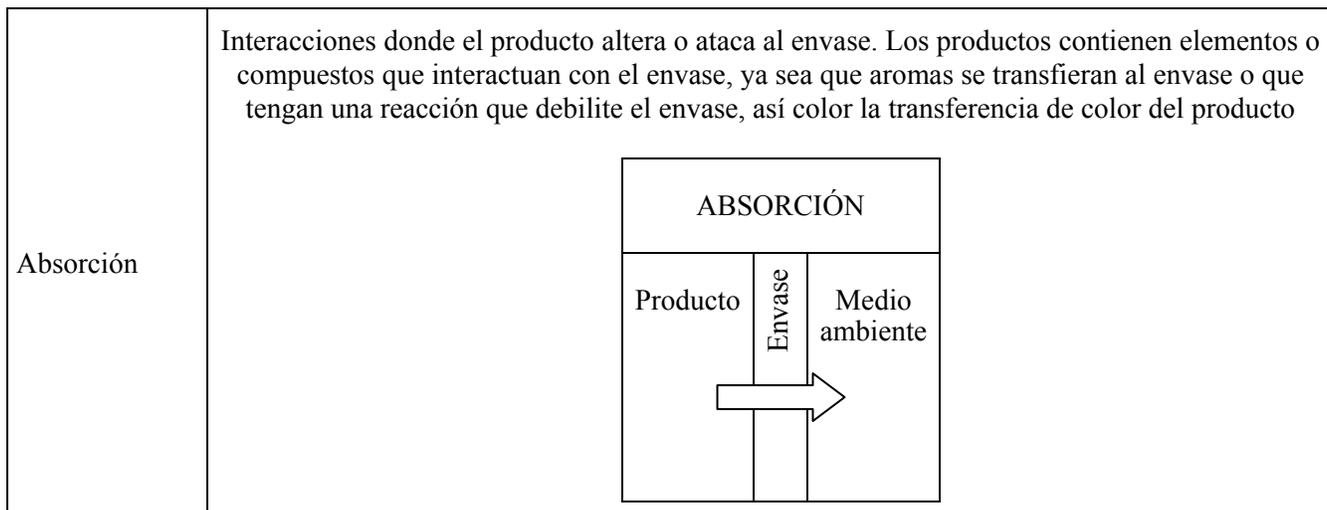
- 1.- Del producto con la atmósfera dentro del envase
- 2.- De la atmósfera dentro del envase al medio ambiente
- 3.- Del medio ambiente al producto a través del envase y viceversa
- 4.- Del producto al envase
- 5.- Del envase al producto (Gutiérrez, 1995)

Estas interacciones pueden ser clasificadas en tres tipos Permeación, Absorción y Migración:

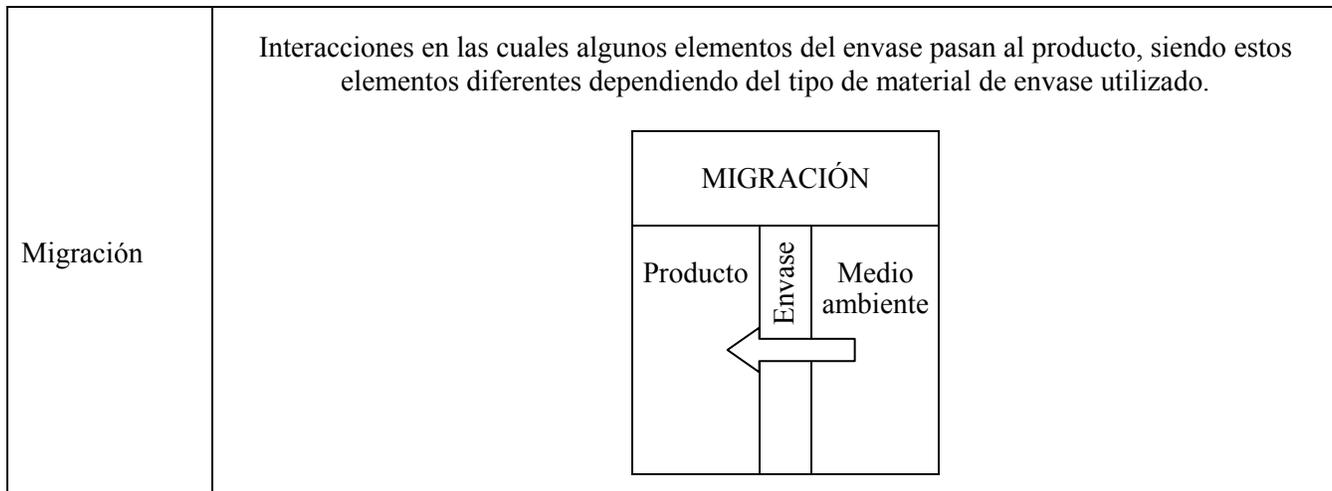
a. Permeación. (Gutiérrez, 1995)



b. Absorción. (Gutiérrez, 1995)



c. Migración. (Gutiérrez, 1995)



1.2. Estabilidad de medicamentos.

1.2.1 Reacciones y Factores de Degradación más Frecuentes.

Los medicamentos al encontrarse en los puntos de venta se mantienen expuestos a las condiciones ambientales por lo que cualquier componente de la fórmula sufre cambios los cuales no deben impactar en la calidad del producto, llevándose a cabo reacciones que dan como resultado productos de degradación los cuales se pueden conocer mediante los estudios de estabilidad asegurando que dichos productos no alteren la calidad y eficacia y que se encuentren dentro de especificaciones al momento de su venta.

Incompatibilidad.

Las causas obvias de inestabilidad farmacéutica incluyen la incompatibilidad de distintos componentes en una formulación. Aunque se dice que las reacciones indeseables entre dos o más principios activos dan como resultado incompatibilidad física, química o terapéutica, incompatibilidad física es algo errónea. Se ha definido como una interacción física o química entre dos más componentes a aquella que produce un cambio visiblemente reconocible, como ser la formación de un precipitado macroscópico, turbidez o cambio de color.

Por otra parte, una incompatibilidad química se clasifica como una reacción en la cual no hay cambio visible. Como no existe ninguna evidencia visible de deterioro, este tipo de incompatibilidad requiere un personal preparado y entrenado para detectarla, si ocurriera.

Una incompatibilidad terapéutica se ha definido como una interacción farmacológica indeseable entre dos o más componentes, que conduce a:

Potenciación de los efectos terapéuticos de los componentes

Desaparición de la eficacia de uno o más de los componentes.

Aparición de una manifestación tóxica en el paciente (FEUM, 8ª Ed 2004)

a) *Oxidorreducción.*

La oxidación ocurre cuando las soluciones se exponen al oxígeno atmosférico. Esas oxidaciones reciben el nombre de auto-oxidación y son reacciones complejas que se realizan por medio de radicales libres. Un radical libre es una especie altamente inestable o reactiva que contiene un electrón no apareado. Estas reacciones son catalíticas ya que radicales libres generan más radicales libres, lo que provoca una reacción en cadena. (Remington, 2003)

La oxidación es una causa principal de inestabilidad de los productos y a menudo, pero no siempre, implica el agregado de oxígeno o la eliminación de hidrógeno. Cuando participa el oxígeno molecular, la reacción se conoce como autooxidación porque ocurre en forma espontánea, aunque lentamente a temperatura ambiente (Lachman, 1986)

La oxidación o pérdida de electrones de un átomo frecuentemente implica radicales libres y las subsecuentes reacciones en cadena posteriores. Se necesita sólo una cantidad muy pequeña de oxígeno para iniciar una reacción en cadena. En la práctica es fácil extraer casi todo el oxígeno de un envase, pero es difícil extraerlo todo. Por lo tanto, en los envases farmacéuticos a menudo se usan nitrógeno y dióxido de carbono para desplazar el aire del espacio superior y así ayudar a minimizar el deterioro por oxidación.

La oxidación se puede inhibir con antioxidantes, denominados catalizadores negativos. 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 principio activo. Por lo tanto, son deseados en forma preferencial o actúan como inhibidores en cadena de los radicales libre, al proporcionar un electrón y recibir el exceso de energía que posee la molécula activada.

El antioxidante ideal debe ser estable y eficaz en un amplio intervalo de pH, soluble en su forma oxidada, incoloro, no tóxico, no volátil, no irritante, eficaz en bajas concentraciones, termoestable y compatible con el sistema del cierre del envase y los componentes de la fórmula.

Los antioxidantes usados habitualmente para los sistemas acuosos son sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, tiosulfato de sodio y ácido ascórbico. Par los sistemas oleosos se emplean palmitato de ascorbilo, hidroquinona, galato de propilo, ácido nordihidroguayarático, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

En general, los sinergistas que aumentan la actividad de los antioxidantes son compuestos orgánicos que forman complejos con pequeñas cantidades de iones de metales pesados, entre los que se incluyen los derivados del ácido etilendiamino tetraacético (EDTA), dihidroetilglicina, ácidos cítrico, tartárico, glucónico y sacárido.

En la práctica farmacéutica las reacciones de reducción son mucho menos frecuentes que los procesos oxidativos. Algunos ejemplos son la reducción por la luz, de las sales de oro, plata o mercurio para formar el metal libre correspondiente.

Algunos ejemplos de fármacos que presentan reacciones de oxidación son el ácido ascórbico, epinefrina, nafazolina, prednisolona y procaína. (Lachman, 1986)

b) Hidrólisis.

La hidrólisis es uno de los procesos de descomposición más frecuentes encontrados. Los solventes actúan como agentes nucleofílicos y atacan centros electropositivos en la molécula del fármaco. Los fármacos que contienen una unión éster o amida son propensos a la hidrólisis (Sarabia, 2004)

La velocidad de hidrólisis depende de la temperatura y del pH de la solución. Una regla muy citada es que por cada 10 °C de aumento en la temperatura de almacenamiento, la velocidad de la reacción se duplica o triplica. Como se trata de un empirismo, no siempre es aplicable (Rodhes, 1979, Villafuerte, 1989)

Cuando se produce la hidrólisis, la concentración del principio activo disminuye mientras que la de los productos de descomposición a aumenta el efecto de este cambio sobre la velocidad de la reacción depende del orden de la reacción. Con las reacciones de orden cero, la velocidad de descomposición es independiente de la concentración del componente. Aunque las soluciones débiles se descomponen a la misma velocidad absoluta que la más fuerte, cuanto más débil es la solución, mayor es la proporción del principio activo destruida en un tiempo dado; es decir, el porcentaje de descomposición es mayor en las soluciones más débiles. El incremento de la concentración de un principio activo que se hidroliza por una cinética de orden cero hace más lento el porcentaje de descomposición (Rodhes, 1979, Villafuerte, 1989)

Con las reacciones de primer orden, que ocurren frecuentemente en la hidrólisis de los fármacos, la velocidad de cambio es directamente proporcional a la concentración de la sustancia reactiva. Así es que, los cambios en al concentración del principio activo no tienen ninguna influencia sobre el porcentaje de descomposición.

Como muchas reacciones hidrolíticas son catalizadas por iones hidrionio y oxidrilo, el pH es un factor importante en la determinación de la velocidad de una reacción. El intervalo de pH de descomposición mínima (o estabilidad máxima) depende del ión que tiene el mayor efecto sobre la reacción. Si el mínimo se produce alrededor de un pH 7, los dos iones tienen igual efecto. Un desplazamiento del mínimo hacia el lado ácido indica que el ion oxidrilo tiene el efecto catalítico más fuerte y *viceversa* en el caso de un desplazamiento hacia el lado alcalino. En general, los iones oxidrilo tienen el efecto más fuerte. Por lo tanto, el mínimo se encuentra a menudo entre un pH 3 y 4 (Voight, 1982)

A veces es necesario optar entre un pH óptimo para la estabilidad y aquel para la actividad

farmacológica. Por ejemplo, varios anestésicos locales son más estables a un pH característicamente ácido, mientras que para poseer una actividad máxima debe ser neutro o ligeramente alcalino.

Se usan pequeñas cantidades de ácidos, álcalis o amortiguadores para ajustar el pH de una fórmula. Los amortiguadores se usan cuando es probable que los pequeños cambios del pH produzcan una degradación importante del principio activo.

Obviamente, la cantidad de agua presente puede tener un efecto profundo sobre la velocidad de una reacción de hidrólisis. Cuando la reacción es bastante rápida en agua, a veces se la puede sustituir por otros solventes. Por ejemplo, los barbitúricos son mucho más estables a temperatura ambiente en propilenglicol-agua que en agua sola (Racz, 1989)

La modificación de la estructura química puede servir para retardar la hidrólisis. En general, como es sólo la fracción de la droga en solución la que se hidroliza, un compuesto puede ser estabilizado reduciendo su solubilidad. Esto se puede lograr agregando distintos sustituyentes a la cadena de alquilo o acilo de los ésteres alifáticos o aromáticos, o al anillo de un éster aromático. En algunos casos, para ayudar a producir estabilidad se han hallado sales o ésteres menos solubles del compuesto original. También para alterar la velocidad de hidrólisis se ha empleado la formación de complejos estéricos y polares. La cafeína forma complejos con anestésicos locales como benzocaína, procaína o tetracaína, para reducir la velocidad de hidrólisis y promover así la estabilidad.

Algunos ejemplos de fármacos que presentan hidrólisis son el ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, atropina, benzocaína, cloramfenicol y procaína (Remington, 2003, Lachman, 1986)

c) Descarboxilación.

La degradación pirolítica del estado sólido mediante descarboxilación por lo general no se encuentra en farmacia, ya que se necesitan calores relativamente altos de activación (25 a 30 kcal) para la reacción. Sin embargo, el ácido p-aminosalicílico sólido sufre degradación pirolítica a m-aminofenol y dióxido de carbono. La reacción, que sigue una cinética de primer orden, es muy dependiente del pH y es catalizada por iones hidronio. La descarboxilación del ácido p-aminobenzoico sólo se produce a valores de pH extremadamente bajos y a temperaturas elevadas (Remington, 2003, Lachman, 1986)

d) Racemización.

La racemización, o la acción o el proceso de cambiar de un compuesto ópticamente activo a uno racémico o una mezcla ópticamente inactiva de 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 su contraparte *d*, mientras que la actividad de la mezcla racémica está inmediatamente por encima del 50% de la forma *l*. La práctica de nomenclatura actual usa (+) para *d*- y (-) para *l*-, por lo tanto, *l*-adrenalina se llamaría (-)-adrenalina, etc.

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 racemización parece depender del grupo funcional ligado al átomo de carbono asimétrico; los grupos aromáticos tienden a acelerar el proceso (Remington, 2003)

e) Reacciones fotoquímicas.

La degradación fotolítica puede ser un factor limitante importante en la estabilidad de los productos farmacéuticos. Una droga puede ser afectada químicamente por la radiación de una longitud de onda particular sólo si absorbe la radiación en esa longitud de onda y si la energía excede un umbral. La radiación ultravioleta, que tiene un nivel energético elevado, es la causa de muchas reacciones de degradación.

Si la molécula que absorbe radiación reacciona, se dice que la reacción es de naturaleza fotoquímica. Cuando las moléculas absorbentes no participan directamente en la reacción, pero pasan su energía a otras moléculas reactivas, se dice que la sustancia absorbente es un fotosensibilizador.

Como en una reacción fotoquímica pueden participar muchas variables, la cinética puede ser muy compleja. La intensidad y la longitud de onda de la luz y el tamaño, la forma, la composición y el color del envase pueden afectar la velocidad de la reacción. La fotodegradación de la clorpromazina a través de un intermediario de radical libre del tipo semiquinona sigue una cinética de orden cero. Por otra parte, las soluciones alcohólicas de hidrocortisona, prednisolona y metilprednisolona se degradan por reacciones que siguen cinéticas de primer orden (Cartesen, 1990)

Los envases de vidrio coloreado se usan principalmente para proteger las fórmulas fotosensibles. El vidrio verde-amarillento brinda la mejor protección en la región ultravioleta, mientras que el ámbar confiere una protección considerable de la radiación ultravioleta pero poca de la infrarroja. La riboflavina es mejor protegida por un estabilizador que tiene un grupo oxidrilo fijado o cerca del anillo aromático (Remington, 2003, Lachman, 1986)

Las vitaminas son casos clásicos que presentan reacciones fotoquímicas, por lo cuál se almacenan en envases de vidrio ámbar (Lachman, 1986)

f) Radiación ionizante.

Se ha utilizado la radiación ionizante, en particular rayos gamma, para la esterilización de ciertos productos farmacéuticos. En la dosis de esterilización habitual, 2,5 mRad, rara vez se produce una degradación química apreciable. En general las fórmulas que se encuentran en estado sólido o congelado son más resistentes a la degradación que las que están en forma líquida. Por ejemplo, muchas de las vitaminas son poco afectadas por la irradiación en el estado sólido, pero se descomponen apreciablemente en solución. Por otra parte, tanto las formas en estado líquido como en estado sólido del sulfato de atropina son seriamente afectadas por la radiación (Remington, 2003)

1.2.1 Cinética de reacción y Ecuación de Arrhenius.

Generalmente los procesos de degradación son reacciones químicas que consumen energía y que pueden acelerarse por medio de temperatura. La mayoría de los métodos de envejecimiento acelerado toman en cuenta esto y se basan en mediciones de la velocidad de degradación a temperaturas superiores a la normal, para después calcular inferencias de lo que sucede a temperatura ambiente, basados en principios fisicoquímicos y por ello se hace necesario tener conocimientos básicos de cinética química para interpretar los resultados (Cartesen, 1990)

La cinética es fundamental para el estudio de estabilidad de preparados farmacéuticos, tiene varios objetivos:

- 1) Obtener experimentalmente los datos cinéticos.
- 2) Correlacionarlos mediante modelos matemáticos.
- 3) Proponer mecanismos de la reacción o reacciones.
- 4) Diseñar las experiencias necesarias para confirmar la hipótesis o las hipótesis propuestas.
- 5) Establecer las condiciones para acelerar o disminuir la velocidad de la reacción según requerimientos preestablecidos.

La cinética es el estudio cuantitativo del cambio de concentración, provocada por una reacción química en función del tiempo como se observa en la Ec. (1) (Latham, 1980)

Velocidad de reacción es el estudio del tiempo que tarda en efectuarse una reacción (Latham, 1980)

La velocidad con la cual cambia una concentración de una sustancia que interviene en una reacción es la velocidad de reacción (<http://www.cop.ufl.edu/safezone/prokai/pha5110/pha5110.htm>)

La velocidad de reacción es la velocidad con la que un sistema reaccionante se acerca a un estado de equilibrio y contempla lo anterior.

- a) la concentración de reactivos se modifica conforme procede la reacción, de ahí que no puedan mantenerse condiciones constantes.
- b) La cantidad de producto formado depende de la cantidad inicial de reactivos, así como de sus características y reactividades químicas.

Como se muestra en la ecuación 1 se expresa en moles por litro(moles/L) y el tiempo se expresa en segundos.(Guerasimov, 1977)

$$V = -d[A] / dt \quad \text{Ec.(1)}$$

V = Velocidad.

d[A] = Cambio en la propiedad de un componente

dt = Intervalo de tiempo.

El signo negativo significa a la concentración del reactivo que disminuye (Latham, 1980)

Orden de reacción.

Orden cero:

En una reacción de orden cero, la velocidad de reacción (V) es independiente de la concentración de los reactivos, pero no de otros factores tales como la cantidad de luz absorbida en ciertas reacciones fotoquímicas o la cantidad de catalizador en reacciones catalíticas. (Sarabia, M, 2004)

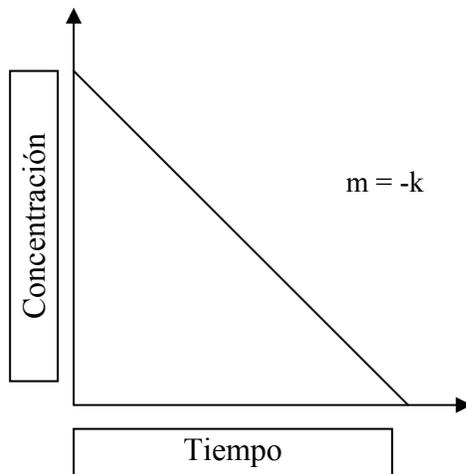


Figura 2. Gráfica de pendiente ecuación orden cero (Sarabia, 2004)

Primer orden:

En una reacción de primer orden, la velocidad de reacción es proporcional a la velocidad de la concentración de uno de los reactivos. $A + B \longrightarrow C$, la reacción puede ser de primer orden con respecto a A:

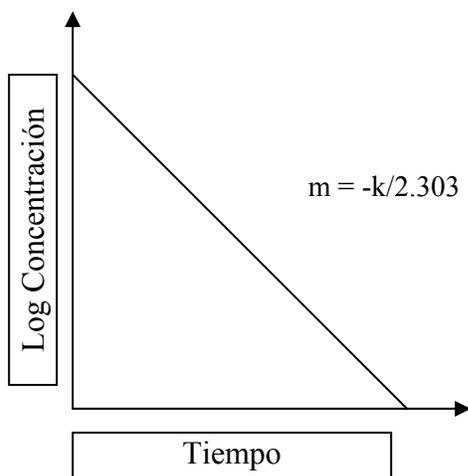


Figura 3. Gráfica de pendiente ecuación primer orden (Sarabia, M, 2004)

Segundo orden:

En una reacción de segundo orden, la velocidad de reacción es proporcional a la velocidad de la concentración de dos de los reactivos. $A + B \longrightarrow C$, la reacción puede ser de primer orden con respecto a A:

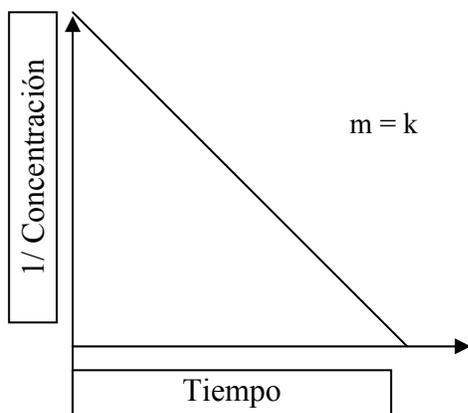


Figura 4. Gráfica de pendiente ecuación segundo orden (Sarabia, M, 2004)

Efecto de la temperatura en la velocidad de reacción.

La velocidad de una reacción depende de dos factores, un factor de frecuencia y otro de la energía de activación. Las moléculas tienen que chocar antes de reaccionar. El factor preexponencial es la frecuencia de las colisiones entre las moléculas químicas. Entre mayor sea el número de colisiones la reacción es más rápida, es decir que las reacciones más rápidas son aquellas en las que su energía de activación (E_a) es menor de 10000 cal/ mol. (Connors, 1990)

Las velocidades de reacción se espera que sean proporcionales al número de colisiones por unidad de tiempo; aunque la cantidad de colisiones es mayor conforme se incrementa la temperatura. En general, al aumentar la temperatura se eleva a su vez la constante de velocidad de la reacción. (Sarabia, 2004)

Ecuación de Arrhenius

Arrhenius postulo que las moléculas químicas normales no participan en las reacciones químicas, sólo lo hacen aquellas que han adquirido un valor energético superior a la E_a . La ecuación que resulta es Ec. (2)

$$k = Ae^{-E_a/RT} \quad \text{Ec. (2)}$$

Donde :

- k = Constante de velocidad de reacción de cualquier orden.
- A = Constante preexponencial o factor de frecuencia.
- R = Constante de los gases(1.987 cal/grado mol)
- T = Temperatura absoluta °K(temperatura en °C + 273.15 °C)
- E_a = Energía de activación de la reacción químicas

(Sarabia, 2004)

La estabilidad de una formulación farmacéutica y sus ingredientes puede ser predicha con la ayuda de las ecuaciones cinéticas descritas anteriormente. Estas ecuaciones dan la posibilidad de calcular la velocidad y grado de descomposición mediante la sustitución de valores adecuados para la temperatura, concentración inicial, presión, tiempo, pH, contenido de oxígeno, intensidad de luz, etc. Así la estabilidad de una formulación farmacéutica puede ser determinada por la velocidad a la que ocurre la descomposición (Rác, 1989)

La ecuación de Arrhenius proporciona las bases que permiten la predicción de la estabilidad de los medicamentos por extrapolación de los datos de velocidad obtenidos a temperaturas elevadas.

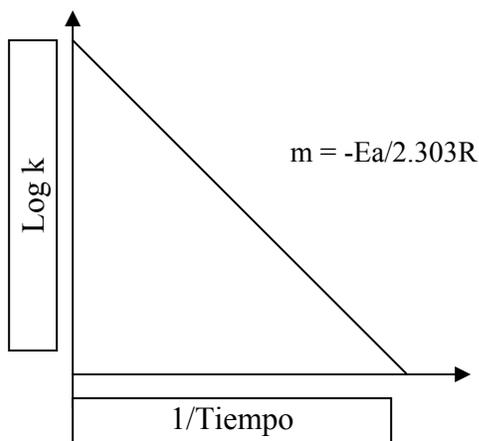


Figura 5. Gráfica de pendiente ecuación Arrhenius (Sarabia, M, 2004)

1.2.2 Estudios de Estabilidad.

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; son 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.

Los estudios de estabilidad acelerada están 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.

Los 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 normal o particular.

Muchos factores afectan la estabilidad de un producto farmacéutico: la estabilidad de los principios activos, la interacción potencial entre principios activos y excipientes, el proceso de fabricación, la forma farmacéutica, el sistema de envase-revestimiento-cierre y las condiciones ambientales halladas durante transporte, almacenamiento, manipulación y tiempo transcurrido entre la fabricación y el uso.

El conocimiento de la estabilidad física de una fórmula es muy importante por tres razones principales. Primero, un producto farmacéutico debe encontrarse en condiciones óptimas mientras se mantenga en el estante, cualquier cambio en el aspecto físico, como desaparición del color o turbidez, puede hacer que el paciente o el consumidor pierdan confianza en el producto. Segundo, como algunos productos se venden en envases de dosis múltiples, debe asegurarse la uniformidad del contenido de dosis del ingrediente activo con el tiempo. Una solución turbia o una emulsión rota pueden conducir a un patrón no uniforme de dosificación. Tercero, el principio activo debe estar disponible para el paciente durante toda la vida de almacenamiento esperada de la preparación. Una ruptura en el sistema físico puede llevar a la no disponibilidad del medicamento por el paciente (Vadas, E. 2003)

Las causas químicas de deterioro de las drogas han sido clasificadas en incompatibilidad, oxidación, reducción, hidrólisis, racemización y otras. En la última categoría se han incluido la descarboxilación, el deterioro del peróxido de hidrógeno y los hipocloritos, y la formación de precipitados (Remington, 2003)

El principal propósito de un programa de estabildades es la garantía de diseñar e implementar un sistema y procedimientos que brinden la seguridad al consumidor que los medicamentos que consumen se encuentran dentro de especificaciones durante todo el tiempo que se encuentra descrito en su caducidad (Vadas, E. 2003)

1.2.3 Predicción de la Vida Útil en Condiciones Naturales de Almacenamiento.

La técnica para estimar la vida de almacenamiento de un producto ha evolucionado desde la estabilidad acumulada de datos, el examen de esos datos y, por medio de presunciones lógicas, la gráfica de los puntos de tiempo vs. temperatura en un papel apropiado para construir una línea de regresión aproximada, hasta la rigurosa aplicación de leyes fisicoquímicas, conceptos estadísticos y computadoras para obtener estimaciones confiables.

Según la relación de Arrhenius, a las temperaturas más altas se produce una degradación más rápida; por ende, los ensayos para los datos de temperatura alta habitualmente se hacen con mayor frecuencia pero por un período más corto. El efecto del análisis simple de los cuadrados mínimos de este tipo de datos es forzar la ecuación de Arrhenius a través de los datos de baja temperatura e ignorar esencialmente la información de alta temperatura. Así, se da mucha más credibilidad a las estimaciones puntuales de la baja temperatura de lo que se justifica. Además, los límites de confianza habituales sobre las velocidades de degradación extrapoladas a la temperatura de congelación o del medio ambiente no pueden hacerse con validez. Por estas razones, Bentley⁸ presentó un método basado en un análisis ponderado de los cuadrados mínimos para reemplazar a la aproximación no ponderada. También desarrolló una prueba estadística para la validez de la presunción de Arrhenius que se computa fácilmente a partir de los resultados del método no ponderado (Avis, 2003)

Para hacer estimaciones de la vida de almacenamiento partiendo de datos de temperatura elevada, dos temperaturas de almacenamiento son obviamente el mínimo. Como la precisión de la extrapolación aumenta usando temperaturas adicionales, se recomienda un mínimo de cuatro temperaturas diferentes para casi todos los estudios de estabilidad de productos. Con el actual uso de las computadoras para hacer la mayor parte de los cálculos de estabilidad, incluyendo el análisis ponderado de los cuadrados mínimos, no es necesario seleccionar las temperaturas y las condiciones de almacenamiento para conveniencia aritmética.

No es necesario determinar el mecanismo para la reacción de degradación. En casi todos los casos sólo

es necesario seguir alguna propiedad de degradación y linealizar esta función. Se puede seguir la cantidad del fármaco intacto o la cantidad de un producto de degradación formado. En general es poco práctico determinar el orden exacto de la reacción. Con los errores de ensayo en el orden del 2 al 5%, debe producirse como mínimo, una descomposición del 50% para poder determinar el orden de la reacción: Como la pérdida con los productos farmacéuticos en general es menor, debe aceptarse una cinética de orden cero, a menos que se conozca por un trabajo previo el orden de la reacción. En cualquier caso es aconsejable reproducir los ensayos de estabilidad.

Los lotes de fármacos para un estudio de estabilidad deben ser representativos del material usado de producción o al menos de un grado conocido de pureza. La calidad de los excipientes también debe conocerse ya que sus impurezas o incluso su contenido de humedad pueden dañar la estabilidad del producto. Asimismo, las muestras de la fórmula tomada para el estudio de estabilidad tienen que ser representativas del lote.

Para hacer estimaciones significativas de la vida de almacenamiento hay que usar métodos de ensayo específicos indicadores de la estabilidad, como también demostrar la confiabilidad y la especificidad del método de prueba sobre la molécula intacta y los productos de degradación (Remington, 2003)

1.3. Marco Regulatorio Vigente.

La Norma Oficial Mexicana *Nom-073-SSA1-2005, Estabilidad de Medicamentos* establece 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.

Esta norma tiene por objeto establecer los requisitos para llevar a cabo y reportar los estudios de estabilidad de medicamentos.

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz; y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el 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 (NOM-073-SSA1-2005)

1.3.1 Selección de lotes. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes del medicamento, 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. Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes pilotos; el tercero puede ser de menor tamaño. Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del ingrediente activo.

1.3.2 Sistema contenedor-cierre (sistema de envase). Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre (sistema de envase) al propuesto par su almacenamiento y distribución.

1.3.3 Parámetros a evaluar y metodología analítica. El protocolo del estudio debe incluir los parámetros o atributos de calidad (especificación) que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad y/o eficacia. Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

1.3.4 Someter los datos obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a lo indicado en el cuadro correspondiente y los datos de estabilidad a largo plazo disponibles al tiempo de hacer el trámite de solicitud de registro.. Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco; aplicar cualquiera de las condiciones siguientes.

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

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 ó 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 ó a 30 °C ± 2 °C/65% ±5% HR.

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

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

Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada a:

- ⤴ 5 por ciento de pérdida de la potencia inicial.
- ⤴ Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación.
- ⤴ Cuando se excedan los límites de pH.
- ⤴ Cuando se excedan los límites de especificación de disolución para 12 cápsulas o tabletas.
- ⤴ Cuando no cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas (color, separación de fases, dureza, resuspendibilidad, etc.)

1.3.7 Casos particulares. Medicamentos contenidos en envases permeables y semipermeables.

Para parenterales de gran y pequeño volumen y preparaciones líquidas para aplicación oftálmica, ótica y nasal envasados en bolsas de plástico, contenedores de plásticos remirrigidos, ampollitas, viales y frascos con o sin gotero, los cuáles 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/75% ±5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30 °C ± 2 °C/65% ±5% HR	12 meses	0, 3, 6 y 12 meses
Estabilidad a Largo Plazo*	25 °C ± 2 °C/60% ±5% HR ó 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 ó a 30 °C ± 2 °C/65% ±5% HR.

**Es 30 °C ± 2 °C/65% ±5% HR es la condición del estudio a largo plazo, no es necesario la condición intermedia

Para líquidos en frascos de vidrio, viales o ampollitas de vidrio selladas, los cuáles 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 °C ± 2 °C/75% ±5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30 °C ± 2 °C/65% ±5% HR	12 meses	0, 3, 6 y 12 meses
Estabilidad a Largo Plazo*	25 °C ± 2 °C/60% ±5% HR ó 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 ó a 30 °C ± 2 °C/65% ±5% HR.

**Es 30 °C ± 2 °C/65% ±5% HR es la condición del estudio a largo plazo, no es necesario la condición intermedia

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, 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 °C ± 5 °C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

1.3.7.1 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.

PRUEBAS PARA LÍQUIDOS

	Solución parenteral	Emulsión parenteral	Suspensión Parenteral
Apariencia	√	√	√
Color	√	√	√
Olor	√ 1	√	√
Claridad de la solución	√	NA	NA
pH	√	√ 1	√ 1
Ensayo	√	√	√
Contenido de conservadores (Inicio y final)	√ 4	√ 4	√ 4
Limite microbiano (Inicio y final)	NA	NA	NA
Esterilidad (Inicio y final)	√	√	√
Pirógenos o Endotoxinas bacterianas (Inicio y final)	√ 3	√ 3	√ 3
Pérdida de peso	√ 2	√ 2	√ 2
Resuspendibilidad.	NA	NA	√
Volumen de sedimentación	NA	NA	√

- 1 Cuando aplique.
- 2 Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable.
- 3 Cuando sea de uso parenteral.
- 4 Solo para medicamentos multidosis.

- ✓ Para los fármacos y medicamentos, debe vigilarse que los productos de degradación que se observen durante los estudios de estabilidad, no rebasen los límites establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus Suplementos. Cuando en está no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica internacional reconocida. Cuando no exista en ninguno de los casos anteriores debe evaluarse que los productos de degradación 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. Cuando en está no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica 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. Cuando en está no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica internacional reconocida.
- ✓ En el caso de medicamentos en los que el fabricante indique que para su administración pueden o deben ser mezclados con otro medicamento u otra sustancia se debe llevar a cabo el estudio de estabilidad de la mezcla obtenida, de acuerdo a las condiciones de conservación indicadas.
- ✓ 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. Cuando en está no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica internacional reconocida.
- ✓ Si los estudios de estabilidad presentados para la obtención del registro, bajo las condiciones establecidas en este documento son satisfactorios, se otorgará una vida útil tentativa de 24 meses.
- ✓ 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 reportar los resultados a la autoridad sanitaria.
- ✓ Si los lotes sometidos en el expediente de registro fueron lotes piloto; después de otorgado éste, 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 estabildades. 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 largo plazo, en todos los años subsecuentes en los que se fabrique.
- ✓ 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 deben presentar al menos los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración del fármaco.
- ✓ Para medicamentos de importación el periodo de caducidad tentativo debe ser confirmado con estudios de estabilidad a largo plazo, de muestras conservadas y analizadas en México; las excepciones deben ser concertadas y evaluadas con la Secretaria de Salud.⁶
- ✓ 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 ampliación 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 análisis establecida puede ser reanalizado para comprobar que cumple con sus especificaciones, y utilizarse durante un periodo no mayor de 30 días después del análisis. El fármaco o aditivo puede analizarse 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:

- Componentes y composición de la formulación.
- Tamaño de lote.
- Fabricación.
- Equipo.
- Proceso.
- Cambios en el fármaco (Ingrediente activo)
- Sistema contenedor-cierre

Realizar el estudio de estabilidad correspondiente, de acuerdo a lo indicado en el apéndice A, y presentar los datos conjuntamente con la solicitud de modificación a las condiciones de registro.

1.3.7.2 Cuando un lote de medicamento sea reprocesado, se debe tener toda la información del reproceso firmada por el químico responsable. Cuando el reproceso implique cambios significativos respecto al proceso original, se debe de confirmar la estabilidad del lote con un análisis adicional a un tiempo y temperatura máximos que demuestren que el reproceso no modifica las especificaciones del producto.

1.3.7.3 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.

1.3.7.4 Todos los análisis que se lleven a cabo durante el estudio de estabilidad, deben hacerse por duplicado y reportarse con métodos indicativos de estabilidad.

Protocolo del estudio. Debe contener la siguiente información:

- ✓ Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica y concentración.
- ✓ En el caso de medicamentos, fabricante y grado técnico del (los) fármaco(s) y aditivos.
- ✓ Tipo, tamaño y número de lotes.
- ✓ Descripción sistema contenedor-cierre.
- ✓ Condiciones del estudio.
- ✓ Tiempos de muestreo y análisis.
- ✓ Parámetros de prueba.
- ✓ Especificaciones para estabilidad.
- ✓ Referencia de los métodos analíticos por parámetro y su validación, si procede
- ✓ Diseño reducido de análisis, cuando se justifique.
- ✓ Nombre y Firma del responsable sanitario.

1.3.7.5 del estudio. Debe contener la siguiente información:

- ✓ Nombre del fabricante del (los) fármaco(s) y/o medicamento.
- ✓ Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica, presentación y concentración.
- ✓ Número y tamaño del (los) lote(s) y fecha de manufactura.
- ✓ Descripción del sistema contenedor-cierre.
- ✓ Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento, fecha de inicio y término del estudio.
- ✓ Cromatogramas o espectrogramas representativos de los lotes montados en estabilidad al inicio y fin del estudio, si procede.
- ✓ Conclusiones
- ✓ Propuesta del periodo de caducidad.
- ✓ Nombre y Firma del responsable sanitario.

1.3.8 Medicamentos con fármacos nuevos, durante los estudios clínicos de fases I, II, y III el fabricante debe demostrar la estabilidad del material clínico hasta el tiempo máximo de duración del estudio.

1.4. Programa de Estabilidad

Programa es una secuencia de actividades que deben llevarse a cabo para cumplir con los objetivos y metas propuestos, considerando el tiempo requerido para su realización. Implica la integración de recursos humanos, materiales, físicos y financieros necesarios para su ejecución. Consta de acciones específicas, ordenadas secuencialmente en el tiempo, para obtener resultados preestablecidos en relación a la elaboración de un proyecto.

En un programa de estabilidad debe considerarse el aspecto del envase destacando en especial las paredes internas, la migración de los ingredientes hacia/en el plástico o en el cierre de plástico, la migración del plastificante o los componentes del cierre de plástico a la fórmula, la posibilidad de una penetración bidireccional de la humedad a través de las paredes del envase, la integridad del sello protector y la fuerza de retorsión de la tapa.⁵

Los estudios de estabilidad para registro de productos o medicamentos ya conocidos, debe de tomar en cuenta los estudios de Preformulación, los cuales nos dan un panorama de cuales son las condiciones adecuadas de almacenamiento para asegurar que el producto se mantenga dentro de especificaciones y de esta manera asegurar que después de que concluya el estudio de estabilidad dicho medicamento pueda registrarse y que genere utilidad para la empresa.

Para registrar un producto u obtener la ampliación de caducidad de un producto que se encuentra ya a la venta en el mercado se requiere la entrega de un dossier de registro que se presenta a las autoridades correspondientes las cuales evalúan la información enviada y autoriza o rechaza el registro o ampliación de caducidad del producto.

Los requisitos que debe cumplir dicho dossier son los siguientes:

- ⤴ Solicitud de registro sanitario de medicamentos.
- ⤴ Fórmula cualitativa y cuantitativa.
- ⤴ Referencias bibliográficas de Principio activo y Materias primas usadas.
- ⤴ Especificaciones de los materiales de empaque.
- ⤴ Presentación que se solicita registrar.
- ⤴ Indicaciones terapéuticas.
- ⤴ Toxicidad.
- ⤴ Métodos analíticos de análisis para todos los componentes de la fórmula.
- ⤴ Certificados de análisis y aprobación de los componentes.
- ⤴ Orden de producción.
- ⤴ Orden de fabricación.
- ⤴ Método analítico para analizar el producto
- ⤴ Certificado de análisis del producto terminado.
- ⤴ Estudios de estabilidad.
- ⤴ Conclusiones.
- ⤴ Marbetes.
- ⤴ Justificación de la formulación.
- ⤴ Estudios de preformulación.
- ⤴ Bibliografía.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las estabilidades son la herramienta para la obtener el registro de un medicamento, permitiendo su venta con una vigencia en el mercado que inicialmente es entre 18 a 24 meses como período de caducidad, pero con la posibilidad de aumentar por medio de los estudios de estabilidad hasta 60 meses sometiendo la documentación y evidencia analítica requerida tanto para el registro; así como para la ampliación de caducidad de cada producto asegurando que el producto se desplazará totalmente antes de vencer la fecha de caducidad; por tal motivo es esencial generar un programa que permita a cualquier empresa que comiencen a fabricar inyectables establecer la forma de organizar los inyectables cumpliendo con la normatividad vigentes y de generar de esta forma la documentación necesaria y correcta para que forme el dossier del registro.

No todas las empresas en México fabrican inyectables, esto las hace menos competitivas; ya que los inyectables son mucho más redituables que los solidos, soluciones o semi-sólidos más comúnmente fabricados; esto debido principalmente a que se requiere de áreas más específicas y de mayor costo, pero para poder sobrevivir en un mercado tan competitivo existe la necesidad de fabricar esta forma farmacéutica así como de crear un sistema que permita asegurar que el producto se encuentra dentro de especificaciones.

En el presente trabajo, tiene la finalidad establecer las actividades de acuerdo a la normatividad vigente que permitan desarrollar a una empresa el plan de trabajo a seguir para someter los productos inyectables a estabilidad, es importante conocer las actividades a realizar y de esta forma pueda ser implementado en cualquier laboratorio que decida comercializar estos productos de manera más rápida y eficiente.

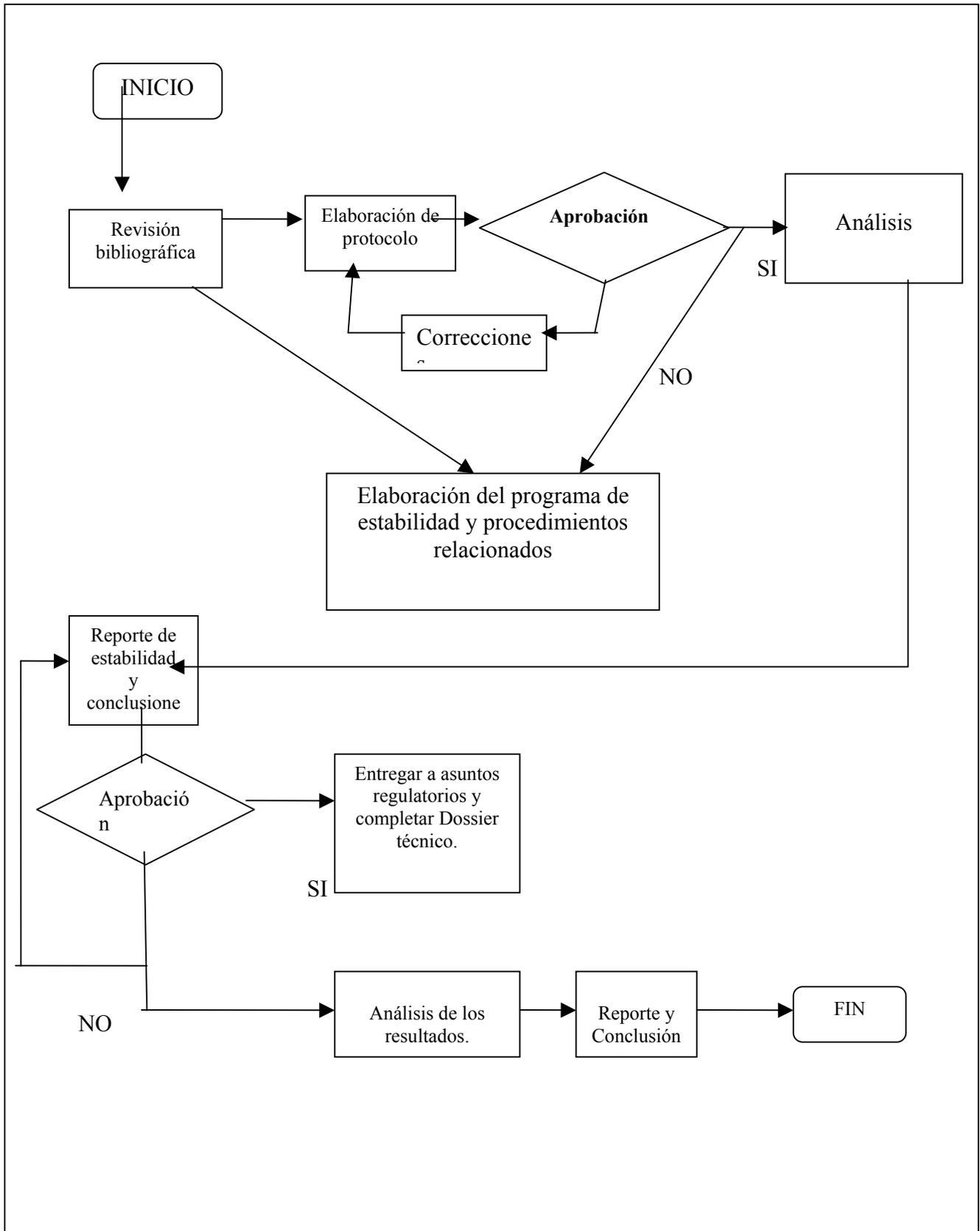
El desarrollo de un programa de estabilidades para medicamentos requiere de procedimientos normalizados de operación perfectamente establecidos; así como el protocolo de estabilidad el cual es la base para dicho programa. Estableciendo en el antes de iniciar cualquier estabilidad tiempos, cantidades y condiciones de muestreo de acuerdo a normatividad vigente.

III. OBJETIVOS

GENERAL

Implementar un programa para llevar a cabo los estudios de estabilidad dentro de un laboratorio farmacéutico que comienza a fabricar inyectables.

IV. DIAGRAMA DE FLUJO



V. PROCEDIMIENTO

- 1 Revisión bibliográfica. Se consulto fuentes primarias y secundarias (libros, artículos, documentos, oficiales)
- 2 Se elaboraron de Procedimientos Normalizados de Operación para las actividades involucradas para llevar a cabo el programa de estabildades.
- 3 Procedimiento Normalizado de operación “Estudios de estabilidad acelerada y largo plazo” DESPNO-001.
- 4 Procedimiento Normalizado de operación “Elaboración de protocolos y reportes para estudios de estabilidad” DESPNO-002.
- 5 Procedimiento Normalizado de operación “Muestreo de cámaras climáticas y estufas para estudios de estabilidad” DESPNO-003.
- 6 Procedimiento Normalizado de operación “Control y registro de temperaturas y humedad para cámaras climáticas y estufas” DESPNO-004.
- 7 Se generó el programa de estabilidad para medicamentos inyectables.
- 8 Protocolo de estabilidad.
- 9 Inventario de los productos sometidos a estabilidad.
- 10 Calendarios para los productos sometidos en las cámaras climáticas y estufas.
- 11 Se aplico el programa teóricamente a Butilioscina solución inyectable de 20 mg/mL.
- 12 Análisis de resultados.

VI RESULTADOS Y ANÁLISIS

1. Revisión bibliográfica.

Se consultaron diferentes fuentes primarias y la normatividad vigente para con la información principalmente basada en La norma NOM-073-SSA1-2005 "Estabilidad de medicamentos" se asegura que el programa propuesto cumple con los requerimientos necesarios para poder registrar un medicamento inyectable; así como para que se le otorgue la ampliación de caducidad.

De acuerdo a la revisión se observa que la norma NOM-073-SSA1-2005 "Estabilidad de medicamentos" es la base para cumplir con el objetivo de este trabajo, ya que establece los requerimientos con los que se debe cumplir para la comercialización de cada forma farmacéutica y en este caso para inyectables; de tal forma que un laboratorio que comercialice inyectables debe cumplir.

La norma NOM-073-SSA1-2005 "Estabilidad de medicamentos" es entonces el marco regulatorio al que nos debemos sujetar para llevar a cabo todos los estudios para un producto cumpliendo con la regulación vigente dentro del país, así como también las alternativas cuando un producto presenta problemas al someterse a ciertas condiciones de estabilidad.

Para la elaboración y entrega a las autoridades correspondientes del dossier para registrar un medicamento se necesita contar con las estabilidades y esencialmente con el protocolo de estabilidad del estudio.

Cabe mencionar que se realizó también se realizó revisión de otras normas internacionales Guías ICH, solo con la finalidad de conocer la regulación mundial vigente y de esta forma ampliar algunos puntos requeridos en la regulación nacional.

2. Elaboración de procedimientos normalizados de operación.

A continuación se muestra el procedimiento para realizar los estudios de estabilidad.

- a) Procedimiento Normalizado de operación "Estudios de estabilidad acelerada y largo plazo" DESPNO-001.

LOGO	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA Y LARGO PLAZO	Hoja 1 de 10
Código Docal: DESPNO-001	Emisión:	Revisión:

1. OBJETIVO

Establecer el procedimiento para llevar a cabo los estudios de estabilidad acelerada y largo plazo en los medicamentos y el reporte de resultados.

2. DEFINICIONES

- 2.1 **Calidad de un fármaco o 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.
- 2.2 **Condiciones de almacenamiento.** Las que se indican en la etiqueta del medicamento o del fármaco.
- 2.3 **Envase primario.** Elementos del sistema de contenedor-cierre que están en contacto con el fármaco o el medicamento.
- 2.4 **Envase secundario.** Componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y no están en contacto directo con él.
- 2.5 **Especificaciones de estabilidad.** Requerimientos físicos, químicos, biológicos o microbiológicos que un fármaco o un medicamento debe cumplir a lo largo de su vida útil.
- 2.6 **Estabilidad.** Es la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.
- 2.7 **Estudios de estabilidad.** Pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.
- 2.8 **Estudios de estabilidad acelerada.** 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.
- 2.9 **Estudios de estabilidad a largo plazo.** 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.
- 2.10 **Programa anual de estabilidad.** 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
- 2.11 **Método analítico indicativo de estabilidad.** Método analítico cuantitativo para un fármaco o un medicamento, capaz de distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y de sus productos de degradación
- 2.12 **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.
- 2.13 **Protocolo de estabilidad.** Diseño del estudio relativo a pruebas y criterios de aceptación, características del lote, manejo de las muestras, condiciones del estudio, métodos analíticos y materiales de envase.

ELABORÓ	REVISÓ	AUTORIZÓ
SUPERVISOR DE ESTABILIDADES	GERENTE DE DESARROLLO	RESPONSABLE SANITARIO
Fecha:	Fecha:	Fecha:

- 2.14 **Periodo de caducidad tentativo.** Es el periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza con base en los resultados de los estudios de estabilidad acelerada o al análisis estadístico de los datos de estabilidad a largo plazo disponible.
- 2.15 **Sistema contenedor-cierre.** Al conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen a la forma farmacéutica. Incluye tanto al envase primario como al secundario, si este último cumple la función de proporcionar protección adicional al producto.
- 2.16 **Validación.** 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.

3. RESPONSABILIDADES

- 3.1 Es responsabilidad del Químico encargado dar seguimiento a los programas y estudios de estabilidad acelerada y largo plazo y Control de Calidad y Desarrollo dar el soporte analítico para los análisis derivados de los programas y estudios de estabilidad acelerada y largo plazo. .
- 3.2 Es responsabilidad del Gerente de Desarrollo, verificar que el procedimiento de estabilidades se siga fielmente.
- 3.3 Es responsabilidad del Responsable sanitario, autorizar todos los estudios de estabilidad que se reportaran y presentaran a la SSA por parte de la empresa.

4. ALCANCES

- 4.1 Este procedimiento aplica a las Direcciones de Desarrollo, Operaciones y de Calidad.

5. EQUIPO Y MATERIALES

- 5.1 .No aplica.

6. PROCEDIMIENTO

- 6.1 Los estudios de estabilidad deben generarse a partir de la necesidad de evaluación de un producto de línea o de un producto nuevo por un cambio planeado o no planeado.
- 6.2 Antes de iniciar cualquier estudio de estabilidad acelerada o largo plazo se debe elaborar un protocolo de estabilidad el cual debe ser aprobado por el Gerente de Desarrollo.
- 6.3 El protocolo de estabilidad debe contener la información y se debe presentarse como se describe en el Procedimiento Normalizado de operación "Elaboración de protocolos y reportes para estudios de estabilidad" DESPNO-003.
- 6.4 El informe del estudio de estabilidad debe contener la información de acuerdo a el Procedimiento Normalizado de operación "Elaboración de protocolos y reportes para estudios de estabilidad" DESPNO-003.
- 6.5 Las condiciones de estabilidad acelerada para un medicamento conocido son las siguientes:

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 y Programa anual*	25°C ± 2°C/60% ± 5% HR ó 30°C ± 2°C/65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 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 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$ es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

6.6 Las pruebas que se deben completar en el estudio dependen de la forma farmacéutica y en general son:

PRUEBAS PARA SÓLIDOS

	Tabletas y grageas	Cápsulas	Polvo para reconstituir de uso oral	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Polvo de uso tópico	Polvo Para Inhalación
Apariencia	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Olor	✓2	✓2	✓2	NA	NA	NA
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
pH	NA	✓1	NA	NA	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
Contenido de conservadores	NA	NA	✓2	✓2	✓2	✓2
Límite microbiano (inicio y fina)	NA	✓	✓	NA	✓	✓
Esterilidad/Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicio 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.

PRUEBAS PARA SEMISOLIDOS

	Supositorios y óvulos	Gel, crema y ungüento tópico	Gel, crema y Ungüento ótico u oftálmico
Apariencia (incluyendo consistencia)	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓
Olor	✓	✓	✓
Ensayo	✓	✓	✓
pH	NA	✓1	✓1
Material particulado	NA	NA	✓
Pérdida de peso	✓2	✓2	✓2
Viscosidad	NA	✓	✓
Contenido de conservadores	✓1	✓1	✓1
Esterilidad (inicial y final)	NA	NA	✓
Límite microbiano (inicial y final)	✓	✓	NA

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

PRUEBAS PARA LIQUIDOS

	Solución oral, Tópica y nasal	Solución oftálmica, ótica y parenteral	Emulsión Oral y tópica	Emulsión Parenteral	Suspensión Oral, tópica y nasal	Suspensión Oftálmica y parenteral
Apariencia	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Olor	✓	✓1	✓	✓1	✓	✓1
Claridad de la solución	✓	✓	NA	NA	NA	NA
pH	✓	✓	✓1	✓1	✓1	✓1
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenido de conservadores (inicio y final)	✓4	✓4	✓4	✓4	✓4	✓4
Límite microbiano (inicio y final)	✓	NA	✓	NA	✓	NA
Esterilidad (inicio y final)	NA	✓	NA	✓	NA	✓
Pirógenos o endotoxinas Bacterianas inicial y final)	NA	✓3	NA	✓	NA	✓3
Pérdida de peso	✓2	✓2	✓2	✓2	✓2	✓2
Resuspendibilidad	NA	NA	NA	NA	✓	✓
Volumen de sedimentación	NA	NA	NA	NA	✓	✓

1. Cuando aplique.
2. Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable.
3. Cuando sea de uso parenteral
4. Sólo para medicamentos multidosis.

OTRAS FORMAS FARMACEUTICAS

	Aerosoles para inhalación	Spray nasal: solución o suspensión	Aerosol tópicos	Transdérmicos	Implantes de aplicación subcutánea dispositivos vaginales e intrauterinos que liberan fármaco
Apariencia	✓	✓	✓	✓	✓
pH	NA	✓1	NA	NA	NA
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓
Contenido de agua	✓	NA	✓	NA	NA
Contenido de conservadores	✓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
Límite microbiano (inicial y final)	✓	✓	✓	✓	✓1
Esterilidad (inicial y final)	NA	NA	NA	NA	✓1

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

- 6.7 Para fármacos y medicamentos, debe vigilarse que los productos de degradación que se observen en los estudios de estabilidad, no rebasen los límites establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos. Cuando en está no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países Cuando no exista en ninguno de los casos anteriores debe evaluarse que los productos de degradación no presentan un riesgo en la seguridad del medicamento.
- 6.8 En los casos de estabilidad a largo plazo y programa anual, se permite aplicar diseños de análisis reducidos si se justifica.
- 6.9 Al momento de iniciar un estudio de estabilidad se debe registrar en el calendario e inventario de estabilidad acelerada , Largo plazo o programa anual donde se le asigna:

Número consecutivo de estudio, nombre del producto, el motivo de estudio, los lotes involucrados, la fecha en que entra a las cámaras, el tipo de estabilidad y los meses en los que el producto debe de salir de las cámaras.

El formato de registro es el siguiente:

No. de Estudio	Producto	Concentración	Lote	Fecha Inicio de Estabilidad	Tipo de Estabilidad	Motivo de estabilidad
----------------	----------	---------------	------	-----------------------------	---------------------	-----------------------

Cuando se trate de estabilidad a largo plazo, los periodos (meses) de análisis deben de registrarse en cada sección de la bitácora del año respectivo en que salgan las muestras.

- 6.9.1.1 El número consecutivo de estudio se otorga por estudio; ya que puede haber estudios de uno, dos o tres lotes pero no necesariamente tienen que ser consecutivos.
- 6.9.1.2 El número de estudio se asignara como sigue:
- 6.9.1.3 XXXACXX
- 6.9.1.4 XXXLPXX
- 6.9.1.5 XXXANXX donde:

XXX - Número consecutivo por año 001, al cambiar de año se iniciará nuevamente con 001

AC - Estabilidad Acelerada

LP - Estabilidad a Largo Plazo

AN - Programa Anual

XX - Año, dos últimos dígitos

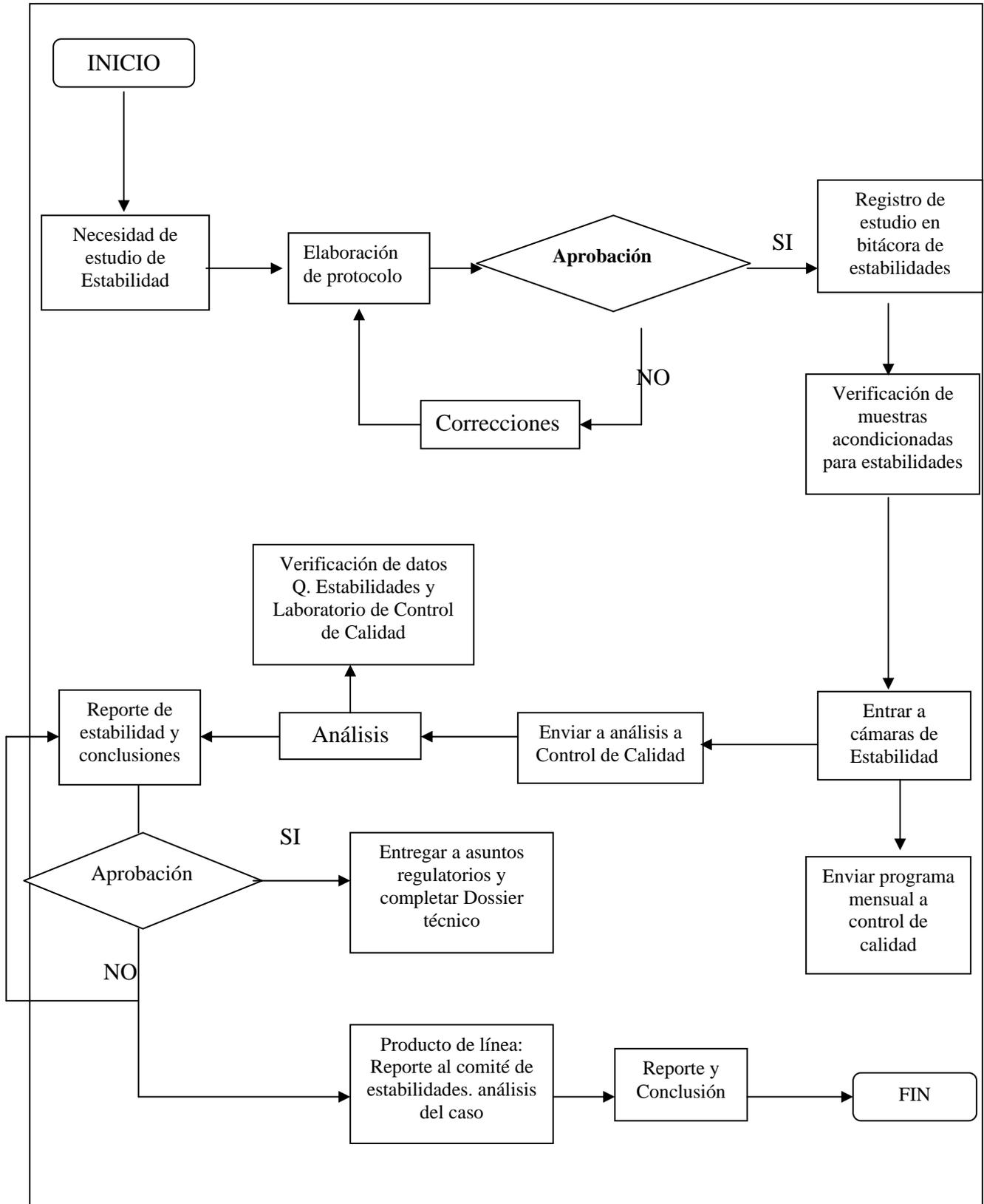
- 6.10 Una vez registrado el producto en el calendario se debe solicitar la verificación de las muestras y de los paquetes con base al protocolo de estabilidad, a un Químico de Desarrollo; antes de introducir las a las cámaras de estabilidad.
- 6.11 El Químico asignado al seguimiento de programas de estabilidad mensualmente debe sacar las muestras y anotar en la bitácora de registro de estabildades la fecha en que se saca las muestras y firmar.
- 6.12 Estas muestras deben enviarse para su análisis al laboratorio de Control de Calidad o Desarrollo, junto con su orden de análisis.(anexo I).
- 6.13 Para cada muestra que sale de la cámara hay un plazo de análisis para asegurar que las condiciones sean las reales y reflejen las condiciones del producto.
- 6.14 El plazo de análisis no debe ser mayor de 7 días naturales para productos en estabilidad acelerada y 15 días naturales para productos en estabilidad a largo plazo. En caso de que los análisis se efectúen fuera de ese plazo se debe reportar una desviación en el protocolo.
- 6.15 Esa desviación se debe analizar con el impacto que tenga de acuerdo a la tendencia de resultados y se puede aprobar o rechazar. En caso de rechazo, ese estudio (periodo de prueba) de análisis queda invalidado, aclarando en el protocolo (mas tarde en el reporte).
- 6.16 Si queda invalidado un estudio por que no se analizó o por que las muestras se extraviaron o una investigación de laboratorio demuestra que se debió a que no se refleja la condición real de la muestra se debe reiniciar el análisis con el estudio específico para ese periodo de prueba con las muestras que se tienen de contingencia.
- 6.17 Para el análisis de las muestras debe ir acompañada de las respectivas órdenes de análisis de acuerdo al anexo I. De esa manera los resultados de los análisis se reportaran en ellos por los químicos analistas de control de calidad.

- 6.18 Una vez conjuntados los resultados en las ordenes de análisis y completados los periodos de estudio, el Químico de Estabilidades, debe reportar los resultados como se describe en el Procedimiento Normalizado de operación "Elaboración de protocolos y reportes para estudios de estabilidad" DESPNO-003.
- 6.19 Se debe hacer un análisis de los resultados y de esa manera elaborar las conclusiones del estudio. Ese análisis debe estar incluido en el reporte del protocolo.
- 6.20 Tanto el reporte de estabilidad acelerada como las conclusiones deben estar firmadas por la persona que elaboro así como el Gerente del Área y el Responsable Sanitario.
- 6.21 Ambos documentos deben integrarse al protocolo de estabilidad y de esa manera cerrar cada estudio.
- 6.22 Estudios de estabilidad para modificaciones a las condiciones de registro.
- 6.23 Componentes y composición de la formulación
 - 6.23.1 Sitio de manufactura
 - 6.23.2 Tamaño de lote
 - 6.23.3 Manufactura
 - 6.23.4 Equipo
 - 6.23.5 Proceso
 - 6.23.6 Cambios en el fármaco (Ingrediente activo)
 - 6.23.7 Sistema contenedor-cierre
- 6.24 Realizar el estudio de estabilidad correspondiente, de acuerdo a lo indicado en el apéndice Y, y presentar los datos conjuntamente con la solicitud de modificación a las condiciones de registro.
- 6.25 Cuando se tiene completo el reporte y la conclusión es positiva y hay evidencia de que el producto es estable en las condiciones de prueba, el reporte es completado con la conclusión y la justificación ya sea solicitar el periodo de caducidad o el de registro.
- 6.26 Si la evidencia demuestra que el producto no resiste las condiciones de prueba, el reporte se completa con la conclusión y si el producto es de línea se informa al Gerente de Desarrollo para determinar las implicaciones y el seguimiento sobre el producto de línea.
- 6.27 Puede existir casos de interrupción del estudio y son:
 - 6.27.1 Evidencia de que el sistema cierre-empaque no es adecuado y causa cambio de inmediato en las muestras (alteración de la integridad).
 - 6.27.2 Evidencia de que el primer análisis de tendencias de acuerdo a los primeros análisis el producto no cumplirá.
 - 6.27.3 Todas las cámaras de estabilidad deben estar calificadas y dentro de las variaciones permitidas en temperatura de $\pm 2^{\circ}\text{C}$ y en humedad de $\pm 5\%$.(Procedimiento Normalizado de operación "Control y registro de temperaturas y humedad para cámaras climáticas y estufas" DESPNO-005)
- 6.28 Cuando existen variaciones al punto anterior y sea por un paro, falla electrónica, se debe documentar la causa en la bitácora específica de la cámara además de informar y solicitar el mantenimiento y reparación inmediata.
- 6.29 Si la cámara esta fuera de condiciones pero dentro del 10 % del valor no puede pasar más de 5 días naturales para ser reparada y ajustada, con la documentación de este caso en la bitácora respectiva.
- 6.30 Si la falla es mayor y requiere de un paro completo, se debe continuar la prueba en otra cámara calificada pero las muestras deben permanecer máximo 48 horas sin el estrés por el proceso de cambio. Este tiempo será compensado en la nueva cámara. Se documentará en el protocolo y reporte.

7. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

- 7.1 No aplica

8. DIAGRAMA DE FLUJO



9. ANEXOS

9.1 Orden de análisis para Estudios de Estabilidad. Anexo III.

10. BIBLIOGRAFÍA

10.1 NOM 073-SSAI-2005, Estabilidad de Medicamentos.

11. REFERENCIA CRUZADA

11.1 Procedimiento Normalizado de Operación” Muestreo cámaras climáticas “ DESPNO-002.

11.2 Procedimiento Normalizado de Operación” Elaboración de protocolos y reportes para los estudios de estabilidad “ DESPNO-003

12. REVISIÓN HISTÓRICA

FECHA	CAMBIOS	ACTUALIZÓ
Mar 2006	➤ Nuevo	Martha Pantiga

13. DISTRIBUCIÓN DE COPIAS

DEPARTAMENTO	CANTIDAD DE COPIAS
Desarrollo	1
Control Físicoquímico	1
Validación	1
Documentación	1
Asuntos Regulatorios	Original
Gerencia de Aseguramiento de Calidad	1

ANEXO I

ORDEN DE ANÁLISIS PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD		<i>No de estudio.</i>
Producto: Número de Lote: Tipo de estabilidad:	Tiempo Transcurrido: Condición: Fecha de Análisis: _____	

ANÁLISIS FISICOQUÍMICO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN

<p>OBSERVACIONES:</p> <p>MÉTODO y/o ESPECIFICACIÓN:</p>
--

<p>Analista: _____</p> <p style="text-align: center;">Nombre y firma</p> <p>Ref.: _____ Libreta: _____ Página(s): _____</p>	<p>Verifico: _____</p> <p style="text-align: center;">Jefe de Laboratorio</p>
---	---

APENDICE Y

Modificaciones a las Condiciones de Registro

Tipo de Cambio		Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Componentes y Composición de la Formulación		Un lote en estabilidad a largo plazo	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	Si hay estudios previos*: un lote a 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo
				Si no existen estudios previos*: tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo
Tamaño de Lote		Un lote en estabilidad a largo plazo	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada, y un lote a largo plazo	
Fabricación	Equipo	Un lote en estabilidad a largo plazo	Si hay estudios previos*: un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo	
			Si no existen estudios previos: tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo	
	Proceso		Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada, y un lote a largo plazo	Si hay estudios previos: un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo
				Si no existen estudios previos: tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo
Fármaco (Ingrediente Activo)				Tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada a largo plazo
Sistema Contenedor-Cierre		Un lote en estabilidad a largo plazo	un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo	Tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo

*Estudios previos respecto a la estabilidad del medicamento significa que existen datos de cinco años de experiencia comercial para medicamentos nuevos, o bien, tres años para medicamentos conocidos.

El procedimiento anterior se encuentra de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005 "Estabilidad de medicamentos",

En este procedimiento aparecen todas las formas farmacéuticas ya que es general para cualquier estabilidad que se someta; ya que se generan los protocolos específicos para la forma farmacéutica de interés en este caso inyectable vía intravenosa.

Se establece como esencial la elaboración de un protocolo para llevar a cabo cualquier estudio de estabilidad.

Se indican los parámetros a evaluar, condiciones y tiempos de muestreo de acuerdo a normatividad vigente.

Es importante el registro de las muestras que son sometidas a estabilidad; tanto para su muestreo como para su ubicación y se debe realizar mediante un formato establecido descrito detalladamente en este procedimiento y en el PNO "Muestreo de cámaras climáticas y estufas para estudios de estabilidad" DESPNO-003.

La parte más importante de este procedimiento es que delimita las responsabilidades de cada una de las partes involucradas en las estabilidades dentro de un laboratorio, la importancia que tiene cada departamento; se describe desde las actividades de la persona responsable de someter a estabilidad, el departamento que da seguimiento a la parte analítica que puede ser calidad y/o desarrollo analítico, la gerencia de desarrollo, el responsable sanitario y asuntos regulatorios es decir todos los involucrados en el proceso hasta que un medicamento es registrado y comercializado; así como también se puede ver los posibles cambios que se realizan en casos en los que no cumpla algún parámetro o exista modificación.

El procedimiento se generó para todas las formas farmacéuticas de tal forma que sea un documento que aplique para todo lo que se fabrique dentro de una empresa farmacéutica.

El procedimiento no forma parte del dossier de registro, pero sí es fundamental contar con él para cumplir con las buenas prácticas de documentación así como para tener la forma estandarizada de cómo se debe llevar cada actividad para la estabilidad.

- b) Procedimiento Normalizado de operación "Elaboración de protocolos y reportes para estudios de estabilidad" DESPNO-003.

LOGO	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN ELABORACION DE PROTOCOLOS Y REPORTES PARA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	Hoja 1 de 5
Código Docal: DESPNO-002	Emisión:	Revisión:

1. OBJETIVO

Establecer los lineamientos para la elaboración y ejecución de protocolos; así como la elaboración de reportes para estudios de estabilidad acelerada, a largo plazo y de anaquel, de acuerdo a la NOM-073 SSA1-2005 Estabilidad de Medicamentos.

2. DEFINICIONES

- 2.17 **Condiciones de almacenamiento.** Las que se indican en la etiqueta del medicamento o del fármaco.
- 2.18 **Envase primario.** Elementos del sistema de contenedor-cierre que están en contacto con el fármaco o el medicamento.
- 2.19 **Envase secundario.** Componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y no están en contacto directo con él.
- 2.20 **Especificaciones de estabilidad.** Requerimientos físicos, químicos, biológicos o microbiológicos que un fármaco o un medicamento debe cumplir a lo largo de su vida útil.
- 2.21 **Estabilidad.** Es la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.
- 2.22 **Estudios de estabilidad.** Pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.
- 2.23 **Estudios de estabilidad acelerada.** 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.
- 2.24 **Estudios de estabilidad a largo plazo (Estabilidad real).** 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.
- 2.25 **Fecha de caducidad.** Fecha que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento.
- 2.26 **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.
- 2.27 **Protocolo de estabilidad.** Diseño del estudio relativo a pruebas y criterios de aceptación, características del lote, manejo de las muestras, condiciones del estudio, métodos analíticos y materiales de envase.

ELABORÓ	REVISÓ	AUTORIZÓ
SUPERVISOR DE ESTABILIDADES	GERENTE DE DESARROLLO	RESPONSABLE SANITARIO
Fecha:	Fecha:	Fecha:

3. RESPONSABILIDADES

- 3.4 Es responsabilidad del Químico encargado de la elaboración y ejecución de los protocolos debe llevar acabo este procedimiento.
- 3.5 Es responsabilidad del Gerente de Desarrollo, verificar que el procedimiento de estabilidades se siga fielmente.
- 3.6 Es responsabilidad del Responsable sanitario, autorizar todos los protocolo y reportes estabilidad que se presentaran a las autoridades correspondientes por parte de la empresa

4. ALCANCES

- 4.2 Este procedimiento aplica a los responsables de la elaboración y ejecución de protocolos así como a la elaboración de reportes para estudios de estabilidad de los productos para registro y comercializados.

5. EQUIPO Y MATERIALES

- 5.2 .No aplica.

6. PROCEDIMIENTO

- 6.7 Antes de iniciar cualquier estudio de estabilidad acelerada o largo plazo se debe elaborar un protocolo de estabilidad el cual debe ser aprobado por el Gerente de Desarrollo y Responsable Sanitario.

- 6.8 El protocolo de estabilidad debe contener la siguiente información:

- 6.8.1 Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica y concentración
 - 6.8.2 En el caso de medicamentos, fabricante y grado técnico del (los) fármaco(s) y excipientes
 - 6.8.3 Tipo, tamaño y número de lotes
 - 6.8.4 Tipo, tamaño y fuente de los contenedores y cierres
 - 6.8.5 Condiciones del estudio
 - 6.8.6 Tiempos de muestreo y análisis
 - 6.8.7 Parámetros de prueba
- 6.8.8 Criterios de aceptación (o bien especificaciones para estabilidad)
- 6.8.9 Referencia de los métodos analíticos por parámetro y su validación, si procede
- 6.8.10 Diseño reducido de análisis, cuando se justifique

- 6.9 El informe del estudio debe contener la siguiente información señalada en el Procedimiento DESPNO-002:

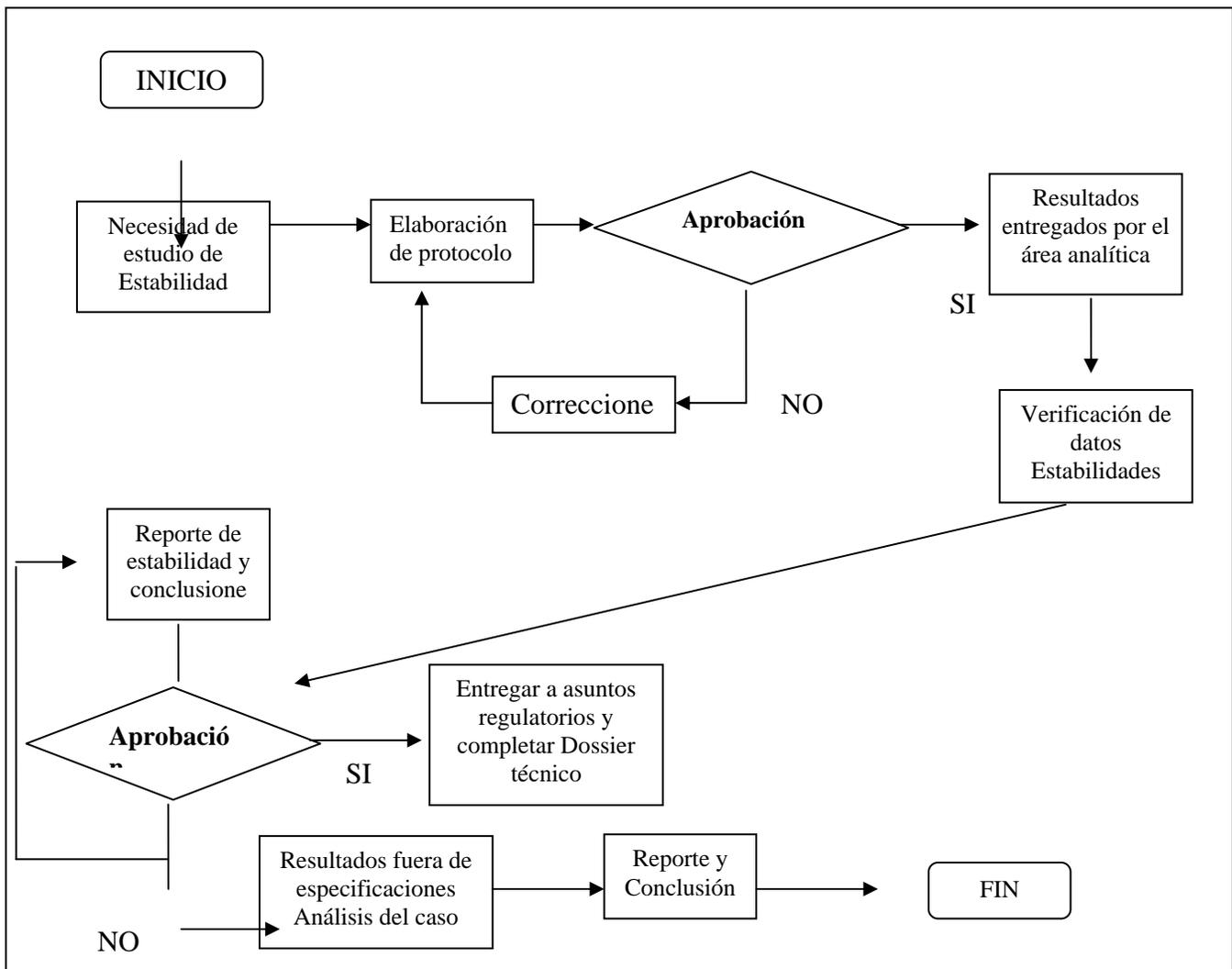
- 6.9.1 Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica y concentración
- 6.9.2 Número y tamaño del (los) lote(s) y fecha de manufactura
- 6.9.3 Nombre del fabricante del (los) fármaco(s)
- 6.9.4 Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento, fuente de cada dato obtenido y fecha de análisis
- 6.9.5 Datos individuales, el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

- 6.9.6 Evaluación de los datos; incluir gráficas, si procede
- 6.9.7 Métodos estadísticos y fórmulas utilizadas
- 6.9.8 Resultado del análisis estadístico y conclusiones
- 6.9.9 Propuesta del periodo de caducidad.
- 6.10 Se entregara para revisión y aprobación el protocolo al gerente del área y el responsable sanitario.
- 6.11 Se analizara el producto de acuerdo al protocolo autorizado y los resultados analíticos obtenidos se colocaran en el reporte o cedula de estabilidad.
- 6.12 Se entregara para revisión y aprobación dicho reporte al gerente de área y el responsable sanitario.
- 6.13 Finalmente se entregara ambos documentos a asuntos regulatorios para ser anexados en el Dossier del producto, ya se apara su registro o ampliación de caducidad.

7. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

7.1 No aplica

8. DIAGRAMA DE FLUJO



9. ANEXOS

IA. Reporte de estabilidad.

10. BIBLIOGRAFÍA

10.1 NOM 073-SSAI-2005, Estabilidad de Medicamentos.

11. REFERENCIA CRUZADA

11.3 .-Procedimiento Normalizado de Operación” Elaboración de Procedimientos Normalizados de Operación” PNO-001

11.4 .-Procedimiento Normalizado de Operación” Estudios de Estabilidad Acelerada y Largo Plazo “PNO-002.

11.5 .-Procedimiento Normalizado de operación “Muestreo de cámaras climáticas y estufas para estudios de estabilidad” DESPNO-004.

11.6 .- Procedimiento Normalizado de operación “Control y registro de temperaturas y humedad para cámaras climáticas y estufas” DESPNO-005.

12. REVISIÓN HISTÓRICA

FECHA	CAMBIOS	ACTUALIZÓ
OCT 2006	➤ NUEVO	Martha Pantiga

13. DISTRIBUCIÓN DE COPIAS

DEPARTAMENTO	CANTIDAD DE COPIAS
Desarrollo	1
Control Físicoquímico	1
Validación	1
Documentación	1
Asuntos Regulatorios	Original
Gerencia de Aseguramiento de Calidad	1

ANEXO IA

REPORTE DE ESTABILIDAD

Nombre Genérico:	Forma Farmacéutica, Presentación y Concentración:	Tamaño de Lote:
	Fecha de Fabricación:	Tipo de Envase Primario:
	Motivo del Estudio:	Tipo de Envase Secundario:
Tamaño y No. Lote :	Condiciones:	Fabricante del Activo:

			RESULTADOS								
DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	ANALISIS INICIAL	1	3	6	9	12	18	24	36	48
REFERENCIA											

Elaboró: _____	Revisó: _____	Autorizó: _____
Supervisor de Estabilidades	Gerente de Desarrollo	Responsable Sanitario

Análisis de resultados.

Como se puede observar el procedimiento anterior es la manera adecuada y detallada de como elaborar el protocolo de estabilidad el cual es fundamental para realizar cualquier estudio de estabilidad y a su vez generar un programa adecuado para un medicamento.

Tanto el protocolo de estabilidad como el reporte o cedula de estabilidad se deben de elaborar de acuerdo a la NOM 073-SSAI-2005, Estabilidad de Medicamentos, para de esta forma sean anexados al dossier de registro y se cumple con lo solicitado por las autoridades para que el medicamento sea comercializado.

Ambos documentos son esenciales para el registro o ampliación de caducidad de un medicamento por lo que el generar un procedimiento con las actividades estandarizadas a seguir para elaborar estos documentos es la base para que una empresa tenga un programa de estabilidades establecido y que funcione.

- c) Procedimiento Normalizado de operación “Muestreo de cámaras climáticas y estufas para estudios de estabilidad” DESPNO-004.

LOGO	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN MUESTREO DE CAMARAS CLIMATICAS Y ESTUFAS PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.	Hoja 1 de 6
Código: DESPNO-003	Emisión:	Revisión:

1. OBJETIVO

Establecer el procedimiento para muestreo adecuado dentro de las cámaras climáticas de $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 60.0\% \pm 5\% \text{ HR}$, $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$ y $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 65\% \pm 5\%$ y las estufas de $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

2. DEFINICIONES

- 2.1 **Estabilidad.** Es la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.
- 2.2 **Estudios de estabilidad.** Pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.
- 2.3 **Estudios de estabilidad acelerada.** 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.
- 2.4 **Estudios de estabilidad a largo plazo (Estabilidad real).** 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.
- 2.5 **%.** por ciento
- 2.6 **°C.** grados centígrados
- 2.7 **HR.** humedad relativa

3. RESPONSABILIDADES

3.1 Es responsabilidad del personal encargado seguir las instrucciones aquí indicadas para el muestreo de los productos localizados dentro de las cámaras climáticas de $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 60.0\% \pm 5\% \text{ HR}$, $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$ y $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 65\% \pm 5\%$ y las estufas de $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

4. ALCANCES

4.3 Este procedimiento aplica a todos los productos contenidos dentro de las cámaras climáticas de $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 60.0\% \pm 5\% \text{ HR}$, $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$ y $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 65\% \pm 5\%$ y las estufas de $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

5. EQUIPO Y MATERIALES

5.3 .No aplica.

ELABORÓ	REVISÓ	AUTORIZÓ
SUPERVISOR DE ESTABILIDADES	GERENTE DE DESARROLLO	RESPONSABLE SANITARIO
Fecha:	Fecha:	Fecha:

6. PROCEDIMIENTO

6.14 El inventario se encuentra distribuido en forma de abecedario (por nombre genérico); por producto y concentración. Y con los apartados correspondientes a: Nombre genérico, nombre comercial, presentación, lote, No. de piezas iniciales, los meses correspondientes al año en curso, así como divisiones en cada uno de los meses con una T y S respectivamente. En donde T= Numero de productos tomados y S = Numero de productos sobrantes.

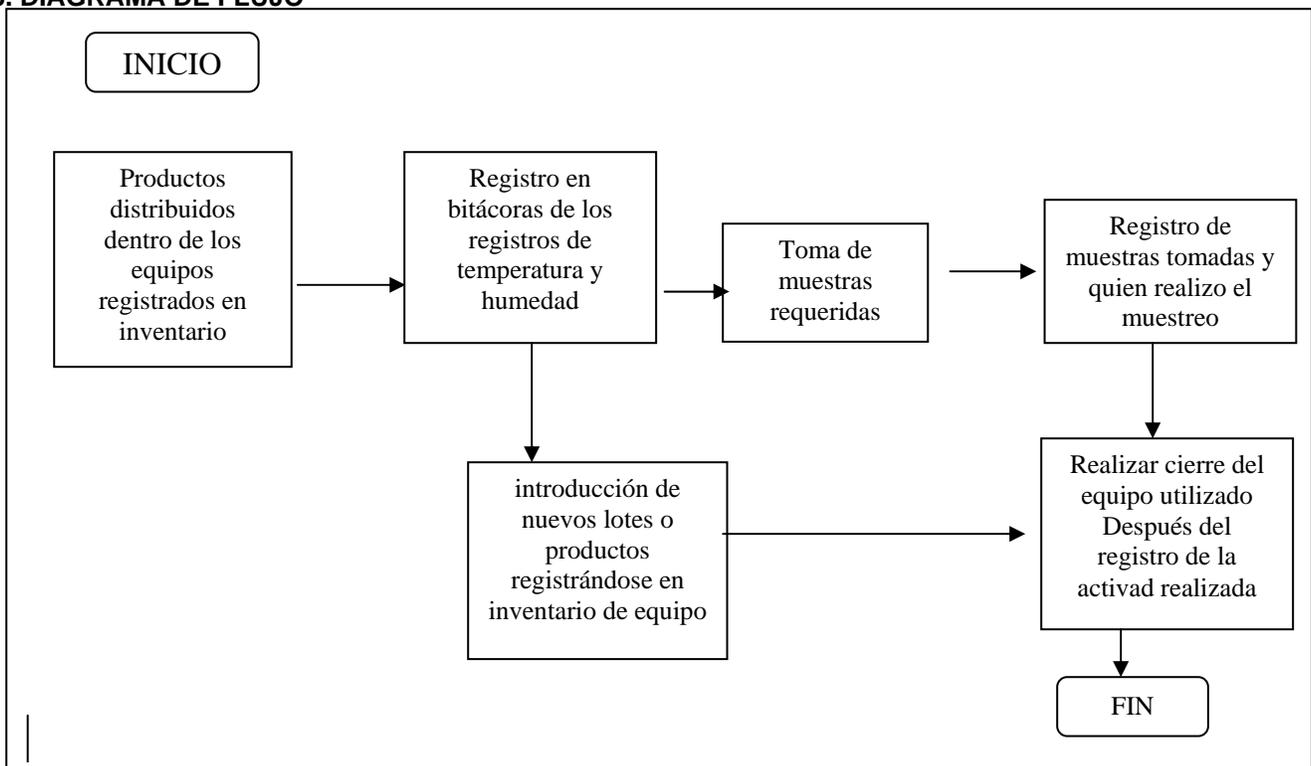
6.15 Ubicará el producto que necesite por la primera letra del nombre genérico de este, que se encuentra distribuidas, como se muestra en la pagina 10 figura A, B y C. Ubicado en el nivel de la letra podrá buscar el producto deseado y posteriormente el lote que se busca. Los productos están ubicados en orden alfabético según su nombre genérico y concentración encontrándose juntos los tres lotes correspondientes a la estabilidad de acelerada o/y largo plazo

- a) Ubicada la muestra, se procederá a tomar las cajas o frascos necesarios o requeridos para el análisis del nivel donde se encuentre dicho producto.
- b) Procederá a ver cuantas piezas iniciales existen registradas y descargara el # de piezas que tomo en la T y las piezas sobrantes en la S del mes de muestreo. Si a este ya se le realizo un muestreo con anterioridad su inicial de piezas será el último registro que exista en la letra S del producto en cuestión. El analista tendrá que registrarse en el mes correspondiente, al que realizo el muestreo, colocando su nombre y firma.(Anexo II inventario de estabilidades)
- c) Al término del muestreo mantener cerrado el equipo que fue utilizado.
- d) Registrarse en la bitácora del equipo utilizado.

7. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

7.1 No aplica

8. DIAGRAMA DE FLUJO



9. ANEXOS

- 9.1 Anexo I “Ubicación de las muestras”
- 9.2 Anexo II “inventario de estabilidades”

10. BIBLIOGRAFÍA

- 10.1 Norma oficial mexicana NOM-073-SSA 1-2005 Estabilidad de fármacos y medicamentos

9. REFERENCIA CRUZADA

9.1.-Procedimiento Normalizado de Operación” Elaboración de Procedimientos Normalizados de Operación” DESPNO-001.

9.2.-Procedimiento Normalizado de Operación” Estudios de Estabilidad Acelerada y Largo Plazo “ DESPNO-002.

9.3.-Procedimiento Normalizado de Operación” Elaboración de protocolos y reportes para los estudios de estabilidad “ DESPNO-004

9.4.-NOM-059-SSA1-1993. Buenas practicas de fabricación para el establecimiento de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

12. REVISIÓN HISTÓRICA

FECHA	CAMBIOS	ACTUALIZÓ
May 2006	➤ Nuevo	Martha Pantiga

13. DISTRIBUCIÓN DE COPIAS

DEPARTAMENTO	CANTIDAD DE COPIAS
Desarrollo	1
Control Físicoquímico	1
Validación	1
Documentación	1
Asuntos Regulatorios	Original
Gerencia de Aseguramiento de Calidad	1

1.1 ANEXO I “UBICACIÓN DE MUESTRAS”

Descripción: El número de anaqueles depende de la capacidad y necesidad de la empresa y estarán distribuidos como se muestra (figura A) y cada uno de los mismos tendrá cierto número de niveles (figura B)

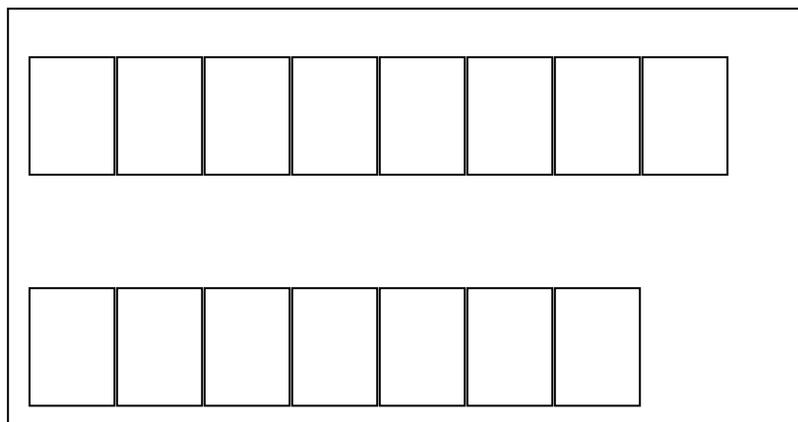


Figura A (Vista aérea de los anaqueles)

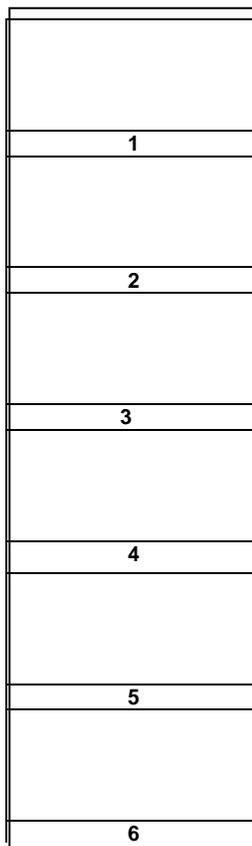
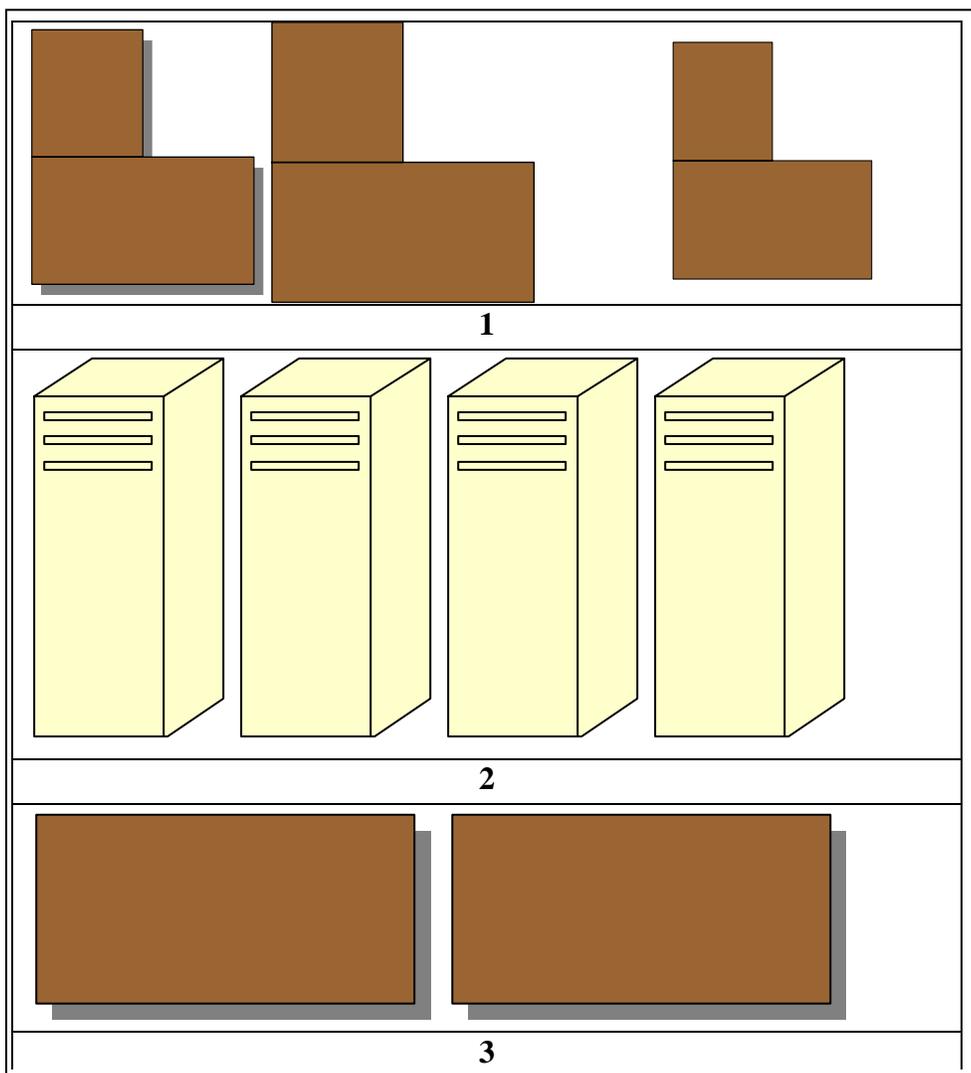


Figura B (Vista de frente del anaquel y sus niveles)

Ejemplo:

Figura C Anaquel 1 nivel 1, 2 y 3



ANEXO II INVENTARIO DE ESTABILIDADES

NOMBRE GENERICICO	PRODUCTO	CONCENTRACION	LOTE	No.DE PIEZAS INICIALES	NIVEL	T	S			FIRMA
					1					
					1					
					1					
					1					
					2					
					2					
					2					
					2					
					2					
					2					
					3					
					4					
					4					
					5					
					5					
					5					
					6					
					6					
					6					
					7					
					7					

Análisis de resultados.

La cámara climática es el lugar donde se mantienen bajo condiciones establecidas en la norma NOM-0073-SSA-2005. “Estabilidad de medicamentos” (temperatura y humedad), los lotes de los productos sometidos a análisis tanto de largo plazo como acelerada, de acuerdo a calendarios establecidos para con dichos estudios realizar las ampliaciones de fecha de caducidad.

Como se puede observar este procedimiento se enfoca principalmente a como van a ser manejados los medicamentos que se sometan a estudios de estabilidad dentro de equipos en que cumplan con los parámetros describen en el anexo I y que de esta forma se controle la entrada y salida de las muestra de diferentes productos y no exista inadecuado uso de lo que se encuentre en estabilidad, así como la cantidad de muestra reales tomadas para cada análisis programado en los protocolos de cada producto.

3. Implementación del programa de estabilidad para medicamentos inyectables.

- a) Elaboración del protocolo de estabilidad para medicamentos inyectables.

LOGO

**LUGAR DE
FABRICACIÓN**

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y LARGO PLAZO DE SOLUCION INYECTABLE		
Nombre Genérico:	Lote:	No. Estudio
		HOJA 1 DE 5
	Forma Farmacéutica y Concentración: Solución Inyectable	

ELABORADO POR:		
NOMBRE Y FIRMA	PUESTO	FECHA
_____	Supervisor de Estabilidades	_____
REVISADO POR:		
_____	Gerente de Desarrollo	_____
APROBADO POR:		
_____	Responsable Sanitario	_____

LOGO

LUGAR DE
FABRICACIÓN

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y LARGO PLAZO DE SOLUCION INYECTABLE		
Nombre Genérico:	Lote:	No. ESTUDIO
	Forma Farmacéutica y Concentración: Solución inyectable	
	Motivo de la Estabilidad: Cumplir con lo que establece la NOM-073-SSA1-2005 “Estabilidad de Fármacos y Medicamentos”	
Tipo de Envase Primario	Fabricante del Activo:	
Tipo de Envase Secundario:		
Lugar de Fabricación:	Lugar donde es llevado a cabo el estudio de estabilidad:	

FÓRMULA: (Registro SSA; _____)

DESCRIPCIÓN	CANTIDAD POR UNIDAD

CALENDARIO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y LARGO PLAZO

LOTES:										
Fecha de inicio de estabilidad:										
Tiempo Transcurrido (Meses)										
Condición	1	2	3	6	9	12	18	24	36	48
40°C / 75% HR	√	√	√							

LOTES:										
Fecha de inicio de estabilidad:										
Tiempo Transcurrido (Meses)										
Condición	1	2	3	6	9	12	18	24	36	48
25°C / 60% HR			√	√	√	√	√	√	√	√
Análisis ampliación de caducidad.										

PLAN DE MUESTRAS	
CANTIDAD POR ANÁLISIS: AFQ: AMC:	NÚMERO REQUERIDO DE PIEZAS:
PAQUETES FORMADOS:	VERIFICADOS POR:

AFQ: Análisis Físicoquímico

AMC: Análisis Microbiológico

REFERENCIAS	
DESCRIPCIÓN	
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN	
IDENTIDAD	
pH	
ESTERILIDAD	
SUSTANCIA RELACIONADAS	
MATERIAL PARTICULADO	
ENDOTOXINAS BACTERIANAS	
VALORACIÓN	

No. Lote	TAMAÑO DEL LOTE	FECHA DE FABRICACIÓN

PARAMÉTROS DE PRUEBA	TIEMPOS DE PRUEBA Y CANTIDAD DE MUESTRA REQUERIDA POR ANÁLISIS												
		40°C ± 2°C / 75% HR			25°C ± 2°C / 60% HR								
	Inicio	1	2	3	3	6	9	12	18	24	36	48	
		MES	MESES	MESES	MESES	MESES	MESES	MESES	MESES	MESES	MESES	MESES	
DESCRIPCION													
ASPECTO DE LA SOLUCION													
IDENTIDAD													
pH													
ESTERILIDAD*													
SUSTANCIA RELACIONADA S													
MATERIAL PARTICULADO*													
ENDOTOXINAS BACTERIANAS*													
VALORACIÓN													
TOTAL													

√: Análisis incluido en las muestras tomadas para la valoración.

* : Pruebas que solo se realizan al inicio y final de la estabilidad.

	Análisis final para registro.
	Análisis final para ampliación de caducidad a 36 meses.
	Análisis final para ampliación de caducidad a 48 meses.

TABLA DE ESPECIFICACIONES	
DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN
DESCRIPCION	
ASPECTO DE LA SOLUCION	
IDENTIDAD	
pH	
ESTERILIDAD	
SUSTANCIA RELACIONADAS	
MATERIAL PARTICULADO	
ENDOTOXINAS BACTERIANAS	
VALORACIÓN	

Análisis de resultados:

El protocolo de estabilidad como ya se ha mencionado a lo largo de este trabajo es fundamental para desarrollo del programa de estabilidad; ya que en se encuentran detalladas las actividades a seguir para la obtención de registro de los medicamentos.

Se debe elaborar de acuerdo al Procedimiento vigente, antes de iniciar cualquier estudio de estabilidad el protocolo debe estar autorizado, tanto por el gerente del área de desarrollo; así como del responsable sanitario.

Se elaboro un protocolo para una solución inyectable en el cual se incluye desde el nombre genérico, forma farmacéutica y dosis, envases, los datos del fabricante y formula desglosada.

Se observa que se incluyen los tiempos de muestreo para las condiciones de estabilidad acelerada y largo plazo en equipos que sean calificados y manteniendo verificación constante (Anexo P1), cantidad de muestras, los parámetros a evaluar y que están de acuerdo a la farmacopea vigente, también se encuentra la información de los lotes de acuerdo a la norma de estabilidades.

Como se puede observar en el protocolo se muestran los parámetros a evaluar para medicamentos inyectables vía intravenosa de acuerdo a los requerimientos de la normatividad vigente.

Dentro del protocolo también se incluyen las especificaciones para cada una de las determinaciones, estas pueden estar basadas en la farmacopea vigente o pueden ser internas, siempre y cuando se fundamente el cambio con respecto a la farmacopea.

b) Emisión del inventario de estabilidades.

INVENTARIO DE ESTABILIDADES CAMARA CLIMATICA CODIGO X												
NOMBRE	PRODUCTO	CONC	LOTE	No.DE PIEZAS								FIRMA
GENERICO				INICIALES	NIVEL	T	S	T	S	T	S	
INYECTABLE 1	W	Sol iny 10mg/mL	A	180 pzas	54							
INYECTABLE 1	W	Sol iny 10mg/mL	B	180 pzas	54							
INYECTABLE 1	W	Sol iny 10mg/mL	C	180 pzas	54							
INYECTABLE 2	V	Sol iny 100mg/mL	D	70 amp	30							
INYECTABLE 2	V	Sol iny 100mg/mL	E	70 amp	30							
INYECTABLE 2	V	Sol iny 100mg/mL	F	70amp	30							
INYECTABLE 3	T	Sol iny 20mg/ml	G	490 pzas	53							
INYECTABLE 3	T	Sol iny 20mg/ml	H	490 pzas	53							
INYECTABLE 3	T	Sol iny 20mg/ml	I	490 pzas	53							
INYECTABLE 4	X	Sol iny 50mg/ml	J	100 pzas	53							
INYECTABLE 4	X	Sol iny 50mg/ml	K	100 pzas	53							
INYECTABLE 4	X	Sol iny 50mg/ml	L	100 pzas	53							
INYECTABLE 5	Y	Sol iny 30mg/ml	M	4Cjas/5pz	56							
INYECTABLE 5	Y	Sol iny 30mg/ml	N	4Cjas/5pz	56							
INYECTABLE 5	Y	Sol iny 30mg/ml	Ñ	4Cjas/5pz	56							
INYECTABLE 6	Z	Sol iny 1mg/ml	O	24 caj/5	64							
INYECTABLE 6	Z	Sol iny 1mg/ml	P	32 caj/5	64							
INYECTABLE 6	Z	Sol iny 1mg/ml	Q	32 caj/5	64							

ELABORO: Martha Elena Pantiga Arango

Análisis de resultados:

Como se puede observar este documento nos permite conocer la ubicación exacta de cada uno de los productos que se encuentren en las cámaras climáticas y estufas; así como también el numero de piezas que se toman para cada uno de los muestreos y la persona que lo realiza nos permite tener siempre controlado lo que se somete a estabilidad y lo que se toma para análisis de cada uno de los equipos con los que cuenta el laboratorio.

c) Emisión del inventario de estabilidades.

CALENDARIO DE ESTABILIDAD ACELERADA 40°C								
ESTUFA 001								
NOMBRE GENERICICO	PROD	F.F. Y CONC	LOTE	No.DE ESTUDIO	INICIO	1 MES	2 MESES	3 MESES
INYECTABLE 1	W	Sol iny 20mg/ml	A	002ACE07	08-Ene-07	08-Feb-07	08-Mar-07	08-Abr-07
INYECTABLE 1	W	Sol iny 20mg/ml	B	002ACE07	08-Ene-07	08-Feb-07	08-Mar-07	08-Abr-07
INYECTABLE 1	W	Sol iny 20mg/ml	C	002ACE07	08-Ene-07	08-Feb-07	08-Mar-07	08-Abr-07
INYECTABLE 2	V	Sol iny 50mg/ml	D	150ACE06	15-Dic-06	15-Ene-07	15-Feb-07	15-Mar-07
INYECTABLE 2	V	Sol iny 50mg/ml	E	150ACE06	15-Dic-06	15-Ene-07	15-Feb-07	15-Mar-07
INYECTABLE 2	V	Sol iny 50mg/ml	F	150ACE06	15-Dic-06	15-Ene-07	15-Feb-07	15-Mar-07
INYECTABLE 3	T	Sol iny 20mg/ml	G	001ACE07	08-Ene-07	08-Feb-07	08-Mar-07	08-Abr-07
INYECTABLE 3	T	Sol iny 20mg/ml	H	001ACE07	08-Ene-07	08-Feb-07	08-Mar-07	08-Abr-07
INYECTABLE 3	T	Sol iny 20mg/ml	I	001ACE07	08-Ene-07	08-Feb-07	08-Mar-07	08-Abr-07
INYECTABLE 4	X	Sol iny 50mg/ml	J	142ACE06	28-Nov-06	28-Dic-06	28-Ene-07	28-Feb-07
INYECTABLE 4	X	Sol iny 50mg/ml	K	142ACE06	28-Nov-06	28-Dic-06	28-Ene-07	28-Feb-07
INYECTABLE 4	X	Sol iny 50mg/ml	L	142ACE06	28-Nov-06	28-Dic-06	28-Ene-07	28-Feb-07
INYECTABLE 5	Y	Sol iny 30mg/ml	M	141ACE06	08-Nov-06	08-Dic-06	08-Ene-07	08-Feb-07
INYECTABLE 5	Y	Sol iny 30mg/ml	N	141ACE06	08-Nov-06	08-Dic-06	08-Ene-07	08-Feb-07
INYECTABLE 5	Y	Sol iny 30mg/ml	Ñ	141ACE06	08-Nov-06	08-Dic-06	08-Ene-07	08-Feb-07
INYECTABLE 6	Z	Sol iny 1mg/ml	O	143ACE06	28-Nov-06	28-Dic-06	28-Ene-07	28-Feb-07
INYECTABLE 6	Z	Sol iny 1mg/ml	P	143ACE06	28-Nov-06	28-Dic-06	28-Ene-07	28-Feb-07
INYECTABLE 6	Z	Sol iny 1mg/ml	Q	143ACE06	28-Nov-06	28-Dic-06	28-Ene-07	28-Feb-07

ELABORO: Martha Elena Pantiga Arango

12 de NOVIEMBRE de 2006

**CALENDARIO DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO 25°C CON 60% DE HR
CAMARA CLIMATICA 001 (MESES)**

NOMBRE GENERICO	PROD	F.F. Y CONC	LOTE	No.DE ESTUDIO	I	3	6	9	12	18	24	36	48
INYECTIONABLE 1	W	Sol iny 20mg/ml	A	002ELP07									
INYECTIONABLE 1	W	Sol iny 20mg/ml	B	002ELP07									
INYECTIONABLE 1	W	Sol iny 20mg/ml	C	002ELP07									
INYECTIONABLE 2	V	Sol iny 50mg/ml	D	150ELP06									
INYECTIONABLE 2	V	Sol iny 50mg/ml	E	150ELP06									
INYECTIONABLE 2	V	Sol iny 50mg/ml	F	150ELP06									
INYECTIONABLE 3	T	Sol iny 20mg/ml	G	001ELP07									
INYECTIONABLE 3	T	Sol iny 20mg/ml	H	001ELP07									
INYECTIONABLE 3	T	Sol iny 20mg/ml	I	001ELP07									
INYECTIONABLE 4	X	Sol iny 50mg/ml	J	142ELP06									
INYECTIONABLE 4	X	Sol iny 50mg/ml	K	142ELP06									
INYECTIONABLE 4	X	Sol iny 50mg/ml	L	142ELP06									
INYECTIONABLE 5	Y	Sol iny 30mg/ml	M	141ELP06									
INYECTIONABLE 5	Y	Sol iny 30mg/ml	N	141ELP06									
INYECTIONABLE 5	Y	Sol iny 30mg/ml	Ñ	141ELP06									
INYECTIONABLE 6	Z	Sol iny 1mg/ml	O	143ELP06									
INYECTIONABLE 6	Z	Sol iny 1mg/ml	P	143ELP06									
INYECTIONABLE 6	Z	Sol iny 1mg/ml	Q	143ELP06									

ELABORO: Martha Elena Pantiga Arango

12 de NOVIEMBRE de 2006

Análisis de resultados:

Como se puede observar se genero el calendario anterior de manera teórica, pero siguiendo los procedimientos normalizados mencionados anteriormente.

Con este calendario se tiene ya los planes de muestreo para cada producto y lotes sometidos a estabilidad, los cuales ya se conoce su distribución gracias al inventario con el que ya se cuenta.

Por otro lado los calendarios son el resultado o se encuentran basados en el protocolo que es el que cuenta con todos las actividades a realizar durante todo el tiempo que un producto se encuentre en estabilidad y que se encuentra revisado y aprobado antes de que el producto se monte en estabilidad.

Por lo que se puede observar se obtiene el programa de estabilidad con la elaboración de un protocolo de acuerdo a PNO “Elaboración de protocolos y reportes para estudios de estabilidad” DESPNO-003, la emisión de un inventario de acuerdo a lo que se va sometiendo a estabilidad y la elaboración del calendario de acuerdo al protocolo del producto anteriormente elaborado y aprobado, permitirán el registro y ampliación de caducidad, para los medicamentos inyectables. Manteniendo el control de los productos que se someten a estabilidad, y asegurar que cuenten con los estudios necesarios de acuerdo a lo que la norma NOM-073-SSA1-005 “Estabilidad de Fármacos y Medicamentos” solicita y con la calidad que el consumidor requiere.

4. Implementación del programa de estabilidad para Butilioscina.

LOGO

LUGAR DE
FABRICACIÓN

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y LARGO PLAZO DE SOLUCION INYECTABLE		
Nombre Genérico: BROMURO BUTILHIOSCINA	Lote: X, Y, Z	No. ESTUDIO 001 ACE 06 001 ELP 06
	Forma Farmacéutica y Concentración: Solución inyectable 20 mg/ml	

ELABORADO POR:		
NOMBRE Y FIRMA	PUESTO	FECHA
_____	Supervisor de Estabilidades	_____
REVISADO POR:		
_____	Gerente de Desarrollo	_____
APROBADO POR:		
_____	Responsable Sanitario	_____

LOGO

LUGAR DE
FABRICACIÓN

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y LARGO PLAZO DE BROMURO DE BUTILHIOSCINA SOLUCION INYECTABLE 20 mg / mL		
Nombre Genérico: BROMURO BUTILHIOSCINA	Lote: X, Y, Z	No. ESTUDIO 001 ACE 06 001 ELP 06
		HOJA 2 DE 5
	Forma Farmacéutica y Concentración: Solución inyectable 20 mg/ml	
Tipo de Envase Primario Ampolleta clara 1 ml tipo I	Motivo de la Estabilidad: Registro	
Tipo de Envase Secundario: Caja de cartón	Fabricante del Activo: Activos, S. A. de C. V.	
Lugar de Fabricación: México D.F.	Lugar donde es llevado a cabo el estudio de estabilidad: Departamento de Desarrollo	

FÓRMULA:

DESCRIPCIÓN	CANTIDAD POR UNIDAD
Bromuro de butilhioscina	20.0 mg
Cloruro de sodio.	9.0 mg
Ácido clorhídrico*	c. s
Hidróxido de sodio*	c. s
Agua cbp	1.0 mL

* Para ajuste de pH.

CALENDARIO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y LARGO PLAZO

LOTES: X, Y, Z										
Fecha de inicio de estabilidad: 08 DE ENERO 2007										
Tiempo Transcurrido (Meses)										
Condición	1	2	3	6	9	12	18	24	36	48
40°C / 75% HR	08/02/07	08/03/07	08/04/07							

LOTES: X, Y, Z										
Fecha de inicio de estabilidad: 08 DE ENERO 2007										
Tiempo Transcurrido (Meses)										
Condición	1	2	3	6	9	12	18	24	36	48
25°C / 60% HR			08/04/07	08/07/07	08/10/07	08/01/08	08/07/08	08/01/09	08/01/10	08/01/11
Análisis ampliación de caducidad.										

PLAN DE MUESTRAS	
CANTIDAD POR ANÁLISIS: AFQ: 48 Ampolletas AMC: 25 Ampolletas	NÚMERO REQUERIDO DE PIEZAS: 438 Ampolletas
PAQUETES FORMADOS: 11	VERIFICADOS POR: Martha Pantiga A.

AFQ: Análisis Físicoquímico
AMC: Análisis Microbiológico

REFERENCIAS	
DESCRIPCION	FEUM 8ª Ed. 2004, Pág. 1774- 1775
ASPECTO DE LA SOLUCION	FEUM 8ª Ed. 2004, Pág. 1774- 1775
IDENTIDAD	FEUM 8ª Ed. 2004, Pág. 1774- 1775 MGA 0351, Pág. 417 MGA 0241, Pág. 367
pH	FEUM 8ª Ed. 2004, Pág. 1774- 1775 MGA 0701, Pág. 518
ESTERILIDAD	FEUM 8ª Ed. 2004, Pág. 1774- 1775 MGA 0381, Pág. 426
SUSTANCIA RELACIONADAS	FEUM 8ª Ed. 2004, Pág. 1774- 1775 MGA 0241, Pág. 367
MATERIAL PARTICULADO	FEUM 8ª Ed. 2004, Pág. 1774- 1775 MGA 0651. Pág. 506-516
HIOSCINA	FEUM 8ª Ed. 2004, Pág. 1774- 1775 MGA 0241, Pág. 367
ENDOTOXINAS BACTERIANAS	FEUM 8ª Ed. 2004, Pág. 1774- 1775 MGA 0316, Pág. 408
VALORACIÓN	FEUM 8ª Ed. 2004, Pág. 1774- 1775 MGA 0241, Pág. 367

No. Lote	TAMAÑO DEL LOTE	FECHA DE FABRICACIÓN
X	5,000 Ampolletas	5 de enero de 2007
Y	5,000 Ampolletas	5 de enero de 2007
Z	5,000 Ampolletas	5 de enero de 2007

PARAMÉTROS DE PRUEBA	TIEMPOS DE PRUEBA Y CANTIDAD DE MUESTRAS REQUERIDAS POR ANALISIS												
	Inicio	40°C ± 2°C / 75% HR			25°C ± 2°C / 60% HR								
		1	2	3	3	6	9	12	18	24	36	48	
		MES	MESES	MESES	MESES	MESES	MESES	MESES	MESES	MESES	MESES	MESES	
DESCRIPCION	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
ASPECTO DE LA SOLUCION	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
IDENTIDAD	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
pH	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
ESTERILIDAD	20	NR	NR	20	NR	NR	NR	20	NR	20	20	20	
SUSTANCIA RELACIONADAS	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
HIOSCINA	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
ENDOTOXINAS BACTERIANAS	3	NR	NR	3	NR	NR	NR	3	NR	3	3	3	
VALORACIÓN	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
TOTAL	48	25	25	48	25	25	25	48	25	48	48	48	

√: Análisis incluido en las muestras tomadas para la valoración.

NR: Prueba No realizada en ese muestreo

TABLA DE ESPECIFICACIONES	
DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN
DESCRIPCION	Solución estéril de Bromuro de Butilhioscina en agua inyectable
ASPECTO DE LA SOLUCION	La muestra debe ser una solución transparente y libre de partículas visibles.
IDENTIDAD(IR)	El espectro Ir de la muestra corresponde con el espectro de la Sref de Bromuro de butilhioscina.
IDENTIDAD(CCF)	La mancha principal obtenida en el cromatograma de la solución de la muestra corresponde en tamaño, color y Rf a la mancha obtenida en el cromatograma con la solución de referencia
pH	3.7 – 5.5
ESTERILIDAD	Cumple con los requisitos.
SUSTANCIA RELACIONADAS	No más de 3.0 % con respecto a la solución 2. No más de 0.25 % con respecto a la solución 4. No más de 2.0 % con respecto a la solución 3.
HIOSCINA	No mayor al 0.1 %
ENDOTOXINAS BACTERIANAS	17.24 UE / mg
VALORACIÓN	92.5 % - 107.5 %

INVENTARIO DE ESTABILIDADES CAMARA CLIMATICA CODIGO X										
Nombre	Producto	Concentración	LOTE	No.DE PIEZAS						FIRMA
Génerico				INICIALES	NIVEL	T	S	T	S	
Butilioscina	A	Sol iny 20mg/ml	X	438 pzas	53	48	390			
Butilioscina	A	Sol iny 20mg/ml	Y	438 pzas	53	48	390			
Butilioscina	A	Sol iny 20mg/ml	Z	438 pzas	53	48	390			

CALENDARIO DE ESTABILIDAD ACELERADA 40°C								
ESTUFA 001								
Nombre Genérico	Producto	F.F. Y CONC	LOTE	No.DE ESTUDIO	INICIO	1 MES	2 MESES	3 MESES
Butilioscina	A	Sol iny 20mg/ml	X	142ACE06	28-Nov-06	28-Dic-06	28-Ene-07	28-Feb-07
Butilioscina	A	Sol iny 20mg/ml	Y	142ACE06	28-Nov-06	28-Dic-06	28-Ene-07	28-Feb-07
Butilioscina	A	Sol iny 20mg/ml	Z	142ACE06	28-Nov-06	28-Dic-06	28-Ene-07	28-Feb-07

ELABORO: Martha Elena Pantiga Arango **12 de NOVIEMBRE de 2006**

CALENDARIO DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO 25°C CON 60% DE HR													
CAMARA CLIMATICA 001													
Nombre Genérico	Producto	Forma Farmacéutica y Concentración	LOTE	No. Estudio.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Butilioscina	A	Sol iny 20mg/ml	X	142ELP06	28-Nov-06	28-Feb-07	28-May-07	28-Ago-07	28-Nov-07	28-May-08	28-Nov-08	28-Nov-09	28-Nov-10
Butilioscina	A	Sol iny 20mg/ml	Y	142ELP06	28-Nov-06	28-Feb-07	28-May-07	28-Ago-07	28-Nov-07	28-May-08	28-Nov-08	28-Nov-09	28-Nov-10
Butilioscina	A	Sol iny 20mg/ml	Z	142ELP06	28-Nov-06	28-Feb-07	28-May-07	28-Ago-07	28-Nov-07	28-May-08	28-Nov-08	28-Nov-09	28-Nov-10

ELABORO: Martha Elena Pantiga Arango **12 de NOVIEMBRE de 2006**

REPORTE o CEDULA DE ESTABILIDAD

Nombre Genérico: BUTILHIOSCINA	Forma Farmacéutica, Presentación y Concentración: Sol. inyectable 20 mg/ml	Tamaño de Lote: 5,000 pzas
	Fecha de Fabricación: 5 de enero de 2007	Tipo de Envase Primario: Ampolleta clara 1 ml tipo
	Motivo del Estudio: Registro del producto	Tipo de Envase Secundario: Caja de cartón
No. Lote : X	Condiciones: 25°C ± 2°C / 60% HR	Fabricante del Activo: Activos, S. A. de C. V.

RESULTADOS

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	ANÁLISIS INICIAL	1	3	6	9	12	18	24	36	48
DESCRIPCION	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
ASPECTO DE LA SOLUCION	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
IDENTIDAD	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH	3.7-5.5	4.7	4.6	4.7	4.9	4.8	4.9	4.8	5.0	5.0	5.0
ESTERILIDAD	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
SUSTANCIA RELACIONADAS	No más de 3 %	Menos de 3%									
MATERIAL PARTICULADO	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
HIOSCINA	No más de 0.1 %	Menos de 0.1%									
ENDOTOXINAS BACTERIANAS	17.24 UE/mg	Cumple									
VALORACIÓN	92.5% a 107%	105%	104.7%	104.5%	104.5%	103.2%	103.5%	103.3%	103.3%	102.9%	102.9%
REFERENCIA		LIB 01 pp 04 QFB M. Pantiga	LIB 01 pp 26 QFB M. Pantiga	LIB 01 pp 37 QFB M. Pantiga	LIB 01 pp 45 QFB M. Pantiga	LIB 01 pp 55 QFB M. Pantiga	LIB 01 pp 67 QFB M. Pantiga	LIB 01 pp 72 QFB M. Pantiga	LIB 01 pp 87 QFB M. Pantiga	LIB 01 pp 98 QFB M. Pantiga	LIB 02 pp 06 QFB M. Pantiga

Elaboró: <hr style="width: 80%; margin: 0 auto;"/> <p style="text-align: center;">Supervisor de Estabilidades</p>	Revisó: <hr style="width: 80%; margin: 0 auto;"/> <p style="text-align: center;">Gerente de Desarrollo</p>	Autorizó: <hr style="width: 80%; margin: 0 auto;"/> <p style="text-align: center;">Responsable Sanitario</p>
---	--	--

Análisis de resultados:

Como se puede observar se aplicó el programa de estabilidades a un medicamento en especial Butilioscina con la metodología propuesta y de acuerdo a los procedimientos generados para cada una de las actividades involucradas en este programa.

Con el plan establecido se entregaron muestras para análisis y se recibirán y aprobarán los resultados analíticos, para posteriormente elaborar el reporte de estabilidad el cual revisará y firmará el gerente del área de desarrollo y el responsable sanitario, para que por último se entregue al departamento de asuntos regulatorio para que ellos anexen tanto el protocolo de estabilidad, reporte y resultados analíticos al dossier o expediente del producto que se enviara a las autoridades correspondientes para su aprobación.

VII. CONCLUSIONES

El propósito básico de establecer un programa de estabilidad para inyectables es asegurar que un medicamento se registre y se mantenga dentro del mercado el mayor tiempo posible (5 años), cumpliendo con las regulaciones vigentes.

Para que un producto se registre es necesario presentar la evidencia documentada; es decir el dossier y las estabilidades son la evidencia de que el medicamento mantiene la eficacia y seguridad terapéutica.

Las empresas deben de tener perfectamente planeado los pasos a seguir para llegar a este fin y de esta manera prever el tiempo y los costos.

Al llevar a cabo una adecuada planeación tanto de las condiciones, cantidad de muestra y estudios a realizar para un inyectable vía intramuscular se asegura contar con todo lo necesario para el registro y venta de dicho producto y de esta manera sea redituable para la empresa que lo esta fabricando.

Por lo que el objetivo de este estudio se cumplió estableciendo la manera de realizar y controlar las actividades implícitas dentro de las estabilidades de una empresa, todos los procedimientos generados en este trabajo que se encuentran involucrados dentro de la estabilidad para medicamentos inyectables proveen las herramientas para el desarrollo e implementación del programa de estabilidad, Asegurando que la empresa comercialicé y mantengan dentro del mercado hasta por 5 años sus productos y no solo eso; sino ofreciendo medicamentos inyectables que cumplen con especificaciones y normatividad vigentes.

El programa se aplico satisfactoriamente a un inyectable; Butilioscina siguiendo el protocolo y procedimientos emitidos en este trabajo.

VIII. REFERENCIAS

1. Avis K. E., 2003 Preparados parenterales. Remington, G. A. Farmacia Práctica. 20 ed. Argentina: Médica Panamericana.. México. p. 906-936.
2. Cartesen J.T., 1990, Drug Stability, Principles and practices.9^{na}.Ed. Marcel Decker Inc. USA. Vol. 43 p.99-100, 145-153 y 538-541.
3. Code of Federal Regulations (CFR), 1996, Federal Drug Administration. USA, Capítulo 21, parte 211 subparte I 211.166.
4. Code of Federal Regulations (CFR), 1996. Federal Drug Administration. USA,. Capítulo 21, partes 110 y 111.
5. Connors, K. A., Amidon G.L., 1979, Chemical stability of pharmaceuticals, 10a Ed. John Wiley and Sons USA, p. 74:81-84
6. Garret E. R., 1956, Prediction of Stability in Pharmaceutical Preparations II, Journal American Pharmaceutical Association, 45:171-178
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8^a ed. S.S.A. México, 2004. p. 367-380, 417, 426, 408-411,506, 516-518.
8. Guideline on validation of the limulus amebocyte lysate test as an end product endotoxin tests for human and animal parenteral drugs, biological products, and medical devices. 1987. FDA, Center for Drugs and Biologics. Office of Drug Research Review.
9. Guía Q1A Quality Stability: “Stability testing of new drug substances and products”, 2003. ICH, USA.
10. Guía Q1D Quality Stability: “Bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products”, 2003. ICH, USA.
11. Guía Q1E Quality Stability: “Evaluation of stability data”, 2004.ICH, USA:
12. Guía Q1F Quality Stability: “Stability data package for registration applications in climatic zones III and IV”, 2006. ICH, USA.
13. Guía de Buenas Prácticas de Documentación, 2004. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. México.

14. Guerasimov Y., 1979. Curso de química física, MIR, Moscú.
15. Sasián M. R., 1995. Interacción producto – envase y la evaluación. Gutiérrez T., Ingeniería de Envases, 2ª Ed. Panamericana. México.
16. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2000. Draft Consensus Guideline Stability Data Package in Climate Zones III and IV. ICH Steering Committee.
17. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2002. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Stability testing of new drug substances and Product. ICH Steering Committee.
18. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2002. Draft Consensus Guideline Evaluation Stability Data. ICH Steering Committee.
19. Lachman L L, Lieberman H A, Kanig J L. 1986. The theory and practice of industrial pharmacy. 3rd Ed. Marcel Dekker. USA. p. 556-589
20. Latham J. L. 1980. Cinética de reacciones, 5ª Ed. El manual moderno, México. p. 1-15
21. Ley General de Salud. Secretaría de Salud. México, 1994.
22. Martin A. N., 1993. Physical Pharmacy. 4ª ed. Willians & Wilking. USA. p. 284- 317.
23. Norma Oficial Mexicana Nom-073-SSA1-2005. Estabilidad de Medicamentos. Secretaria de salud México.
24. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la Industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Secretaria de salud. México.
25. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas Prácticas de Fabricación para fármacos. Diario Oficial. Octubre 4 de 2000.
26. Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998. Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano. Diario Oficial. Diciembre 17 de 2001.

27. Pradeau D., 1998. Análisis Químicos Farmacéuticos de Medicamentos. 2ª Ed. Noriega, México. p. 844-883
28. PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998).
29. Reglamento de Insumos para la Salud. Secretaría de Salud, 1998. México
30. RácZ I., 1989. Drug formulation, Ed. John Wiley & Sons, USA. p. 47-50, 97-98.
31. Rhodes T., 1992. Cyclic Temperature stress. Testing of pharmaceutical, Drug Development and industrial Pharmacy, 1(pt 4): 229-235.
32. Sarabia M. M., 2004. Estabilidad de fármacos y medicamentos, UNAM., México. p. 37-52, 76-90
33. Tong P y Zofrafi G., 2003. Effects of water vapor absorption on the physical and chemical stability of amorphous sodium indomethacin, PharmSciTech.5(2): 1 – 8
34. United States Pharmacopeia 29-NF 24, USA, 2006. p. 2258-2566, 2788.
35. Vadas E. B., 2003 Estabilidad de los productos farmacéuticos. Remington, G. A. Farmacia Práctica. 20 ed. Argentina: Médica Panamericana.. México. p 1146-1152.
36. Voight R., 1982. Tratado de tecnología farmacéutica, 2ª Ed. Acribia, España.. 2:536-565
37. Villafuerte R. L., 1984. Durabilidad o estabilidad de medicamentos. Escuela nacional de ciencias biológicas, Instituto Politécnico Nacional. México. p. 162-163.
38. <http://www.cop.ufl.edu/safezone/prokai/pha5110/pha5110.htm>
39. <http://www.aapspharmstech.org.htm>

IX. ANEXOS

Anexo 1

**PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN
CONTROL Y REGISTRO DE TEMPERATURAS Y HUMEDAD PARA CÁMARAS CLÍMICAS Y ESTUFAS.
(DESPNO-004)**

LOGO	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN CONTROL Y REGISTRO DE TEMPERATURAS Y HUMEDAD PARA CÁMARAS CLÍMICAS Y ESTUFAS	Hoja 1 de 4
Código: DESPNO-004	Emisión:	Revisión:

1. OBJETIVO

Establecer una metodología para el monitoreo de temperaturas de las Estufas para llevar a cabo los estudios de estabilidad acelerada y largo plazo.

2. DEFINICIONES

- 2.1 **Condiciones de almacenamiento.** Las que se indican en la etiqueta del medicamento o del fármaco.
- 2.2 **Especificaciones de estabilidad.** Requerimientos físicos, químicos, biológicos o microbiológicos que un fármaco o un medicamento debe cumplir a lo largo de su vida útil.
- 2.3 **Estabilidad.** Es la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.
- 2.4 **Estudios de estabilidad.** Pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.
- 2.5 **Estudios de estabilidad acelerada.** 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.
- 2.6 **Estudios de estabilidad a largo plazo (Estabilidad real).** 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.

3. RESPONSABILIDADES

- 3.1 Es obligación de los químicos responsables de las estabilidades, registrar las lecturas diarias de temperatura de cada uno de los equipos como cámaras climáticas de $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60.0\% \pm 5\% \text{ HR}$, $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$; así como las estufas de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- 3.2 Es responsabilidad del Gerente de Desarrollo, verificar que el procedimiento de estabilidades se siga fielmente.
- 3.3 Es responsabilidad del departamento de validación conjuntamente con el área de estabilidades programar y realizar el mantenimiento y calificación de los equipos.

ELABORÓ	REVISÓ	AUTORIZÓ
Supervisor de estabilidades	GERENTE DE DESARROLLO	RESPONSABLE SANITARIO
Fecha:	Fecha:	Fecha:

4. ALCANCES

4.1 Aplica a las cámaras climáticas y estufas de estabilidades en el laboratorio de desarrollo.

5. EQUIPO Y MATERIALES

5.1 No aplica.

6. PROCEDIMIENTO

6.1.1 Registrar las lecturas de temperatura en la bitácora dos veces al día, una por la mañana y la otra por la tarde esto se realiza en horas y días hábiles. Para las cámaras climáticas y estufas de estabilidades.

6.1.2 Graficar en a través de una hoja de calculo. Obtener la grafica y colocarla en una carpeta designada para estas gráficas.

6.1.3 En el caso de que alguna cámara climática ó estufa se encuentre fuera de especificaciones de temperatura realizar el ajuste con la perilla y/o panel de control de temperatura y monitorear cada media hora hasta que se mantenga constante y dentro del rango correcto. De no ser así solicitar asistencia técnica.

6.1.4 Realizar cada año una limpieza interna del equipo programada con la gente que tenga muestras dentro de este. Si se requiere en menos tiempo debido a que el quipo se encuentre sucio se programará de igual manera con la gente que en ese momento tenga muestras en estabilidad.

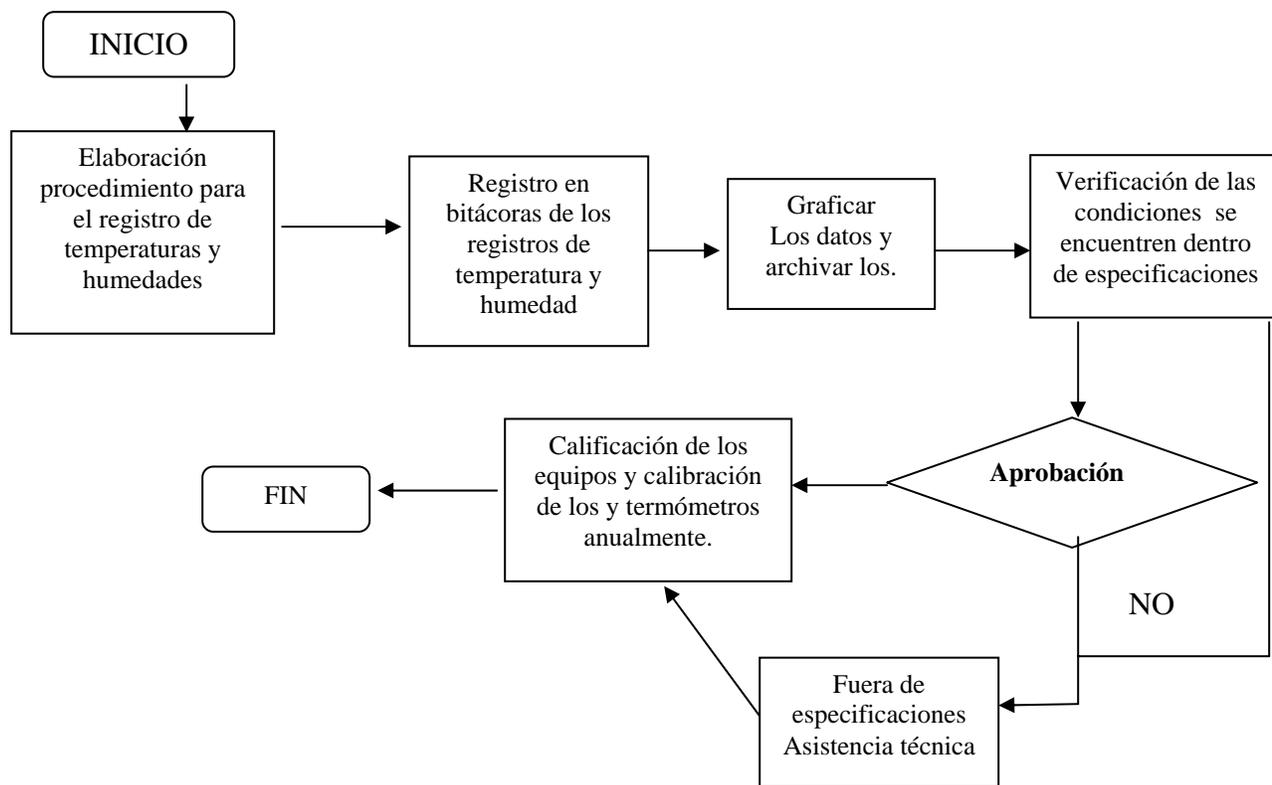
6.1.5 Solicitar la Calibración de termómetros al área de validación cada año y antes de que venza sus etiquetas de vigencia.

6.1.6 En el caso de las estufas que cuentan con termómetros y termo higrómetros integrados solicitar la Calificación del equipo mínimo una vez al año.

7. INTERPRETACION DE RESULTADOS.

7.1 No aplica

8. DIAGRAMA DE FLUJO



9. ANEXOS

N/A

10. BIBLIOGRAFÍA

10.1 NOM 073-SSAI-2005, Estabilidad de Medicamentos.

11. REFERENCIA CRUZADA

- 11.1 Procedimiento Normalizado de Operación” Elaboración de Procedimientos Normalizados de Operación” DESPNO-001
- 11.2 Procedimiento Normalizado de Operación” Estudios de estabilidad acelerada y largo plazo “DESPNO-002.
- 11.3 Procedimiento Normalizado de Operación” Elaboración de protocolos y reportes para los estudios de estabilidad “ DESPNO-004

12. REVISIÓN HISTÓRICA

FECHA	CAMBIOS	ACTUALIZÓ
Nov 2006	➤ Nuevo	Martha Pantiga

13. DISTRIBUCIÓN DE COPIAS

DEPARTAMENTO	CANTIDAD DE COPIAS
Desarrollo	1
Control Físicoquímico	1
Validación	1
Documentación	1
Asuntos Regulatorios	Original
Gerencia de Aseguramiento de Calidad	1