



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“ANÁLISIS COMPARATIVO NOMSSA1 :073 ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS E ICH”**

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE  
EDUCACIÓN CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

YADIRA RODRÍGUEZ TINOCO

MÉXICO D.F.

2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Georgina Margarita Maya Ruiz

VOCAL: María del Socorro Alpi zar Ramos

SECRETARIO: Pedro Salvador Valadez Eslava

1er. SUPLENTE: Ricardo Meza Pérez

2do. SUPLENTE: Zoila Nieto Villalobos

ASESOR: Pedro Salvador Valadez Eslava

\_\_\_\_\_

SUSTENTANTE: Yadira Rodríguez Tinoco

\_\_\_\_\_

## AGRADECIMIENTOS

Este momento es resultado de una gran inversión de amor que comenzó desde que dos personas pensaron en mí y me amaron aun sin conocerme, haciéndome parte de una linda familia en la cual soy feliz y amada...esas dos increíbles personas son mis padres. Gracias por su amor y por mostrarme que la perfección no es prioridad porque el amor es mayor. Los amo!

Tengo tres amigos unidos a mí por sangre, mis hermanos, ellos son mi vínculo con un pasado hermoso y no imagino mi vida sin su presencia, gracias por sacrificar muchos de sus sueños y deseos para apoyarme en todo momento aun en contra de su voluntad (jajaja) ...los amo...gracias!

Amigos. Mencionar a todos y cada uno de los que hasta ahora han estado a mi lado ocuparía una extensa área de esta hoja. No hace falta que les diga que están insertados en mi corazón, que no importa el tiempo y la distancia pues lo verdadero permanece así que la amistad que construimos no se desvanecerá fácilmente. Les agradezco sus sonrisas, sus abrazos, sus regaños, sus consejos, su tiempo, su compañía, su apoyo, su disposición, en fin les agradezco el amor con el cual me han cobijado desde el instante mismo que los conocí. Gracias!

Mis profesores, jefes y maestros. Gracias por enseñarme, por guiarme, por corregirme, por compartirme su conocimiento y experiencia...gracias por transmitirme el amor por mi carrera y por mostrarme que el trabajo es una oportunidad de contribuir con un poco de lo mucho que recibimos.

A mi asesor. Gracias por tu disposición, paciencia, preocupación, por tus consejos y por ser mi maestro, compañero de trabajo, asesor y amigo. Te admiro!

Dios me ha dado infinidad de bellas personas que en mi vida han trascendido para dejar sellos en mi historia simplemente por amor. Hoy se que cada logro en mi vida es simplemente resultado del amor de Dios y todo es gracias a Él!

# ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN .....	1
2.	NORMA OFICIAL MEXICANA (NOM-073-SSA1-2005). HISTORIA Y OBJETIVOS .....	4
3.	COMITÉ INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (Q1 ICH). HISTORIA Y OBJETIVOS .....	6
4.	COMPARACIÓN DE NOM-073-SSA1-2005 ESTABILIDAD DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS Y Q1 ESTABILIDAD ICH .....	11
5.	CONCLUSIONES .....	19
6.	BIBLIOGRAFÍA .....	22

## 1. INTRODUCCIÓN

El cumplimiento de las normas que regulan la comercialización de los medicamentos siempre ha sido de vital importancia para garantizar productos de calidad, seguros y eficaces para una humanidad necesitada de salud.

Es responsabilidad de cada país establecer normas efectivas que establezcan controles químicos, físicos y biológicos para evaluar los productos farmacéuticos en su etapa de desarrollo y comercialización. Esto es un gran reto para los países en vías de desarrollo pues generalmente sus normas no son tan completas como las establecidas por países del primer mundo como Estados Unidos, Japón y algunos países de la Comunidad Europea. La tendencia a la globalización obliga a los países avanzados a impulsar el crecimiento y actualización de la regulación a nivel mundial en la industria farmacéutica, al mismo tiempo, los países en vías de desarrollo son beneficiados al implementar internamente normas que exijan el cumplimiento de leyes que promuevan la mejora continua y la calidad total en los procesos relacionados con la producción de fármacos y medicamentos.

El desarrollo, la producción, la validación del proceso y de los métodos, el control de calidad y el registro de un medicamento o fármaco ante las autoridades correspondientes para obtener el permiso para comercializarlo, contiene varios puntos críticos que influyen en la calidad final del producto.

El aspecto de la estabilidad de un fármaco o medicamento es un punto de gran importancia, ya que este nos indica como la calidad de un fármaco o medicamento varía con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales . Por ello los estudios de estabilidad han cobrado gran importancia.

Un estudio de estabilidad consiste en un conjunto de pruebas que exponen al fármaco o medicamento a condiciones de luz, humedad y temperatura definidas en un tiempo determinado dentro del envase que lo contiene para obtener datos que nos ayuden a establecer material de empaque, fecha de caducidad y condiciones de almacenamiento en las cuales se conserven su características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas para asegurar que el producto cumple con la calidad, potencia, pureza y eficacia requeridas.

Al considerar la globalización del mercado farmacéutico, se debe retar a los fármacos o medicamentos en ambientes que incluyan los diferentes climas (Tabla 1), para esto se requiere de estudios de estabilidad con los cuales se obtengan resultados que con base al área en la cual será comercializado el medicamento o fármaco que nos faciliten detectar requerimientos de mejora en la formulación, en el proceso, en el acondicionamiento, para establecer fechas de caducidad apropiadas, tiempos de reanálisis, etc. y garantizar finalmente un medicamento o fármaco de calidad, seguro y eficaz en cualquier parte del mundo (Tabla 2).

TABLA 1 Zonas climáticas

Zona Climática	Clima	Temperatura °C	Humedad relativa %HR
I	Templado	21	45
II	Subtropical, alta humedad	25	60
III	Caliente/Seco	30	35
IV	Caliente/Húmedo	30	70

TABLA 2 Algunos países clasificados según las zonas climáticas

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

En este trabajo se compara la NOM-073-SSA1-2005 Estabilidad de fármacos y medicamentos recientemente modificada contra las Guías Q1 Estabilidad de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH)\* para establecer el nivel de las normas mexicanas a nivel mundial, su avance y proyección en el mercado farmacéutico internacional.

\*Ver bibliografía.



1. NORMA OFICIAL MEXICANA (NOM-073-SSA1-2005)  
HISTORIA Y OBJETIVOS

La ley mexicana menciona distintos tipos de normas entre las que encontramos las Normas Oficiales Mexicanas (NOM's), las Normas Mexicanas (NMX), las Normas de Emergencia (NE) y las Normas de Referencia.

Las NOM's son un conjunto de disposiciones que permiten regular técnicamente procesos, productos, sistemas, actividades, instalaciones, métodos de producción u operación y servicios, así como, la terminología, a través del establecimiento de directrices y criterios que han de ser utilizados para la verificación del cumplimiento de las características o atributos así como su aplicación.

Las NOM's han adquirido en la última década una gran importancia en el ordenamiento jurídico nacional. Las disposiciones jurídicas vigentes han existido por lo menos desde hace 20 años pero han sufrido grandes transformaciones. Una gran diferencia entre las normas técnicas y las normas actuales es que las anteriores fueron expedidas por el presidente de la República, en uso de la facultad reglamentaria prevista por el artículo 89, fracción I, de la Constitución. Lo importante es que mientras no existieron leyes que regularan a las hoy denominadas NOM's, estas fueron expedidas con fundamento en una disposición constitucional, pero se ha evidenciado la necesidad de que la administración pública federal auxilie al Presidente en esta labor.

La Secretaría de Salud es un organismo público federal, encargado de regular el control sanitario de los productos para la salud dentro de territorio nacional y obligado a mejorar en cuestiones de legislación a nivel internacional, por lo que ha puesto en marcha la modificación y actualización de diferentes Normas Oficiales Mexicanas .

Algunas de las normas que rigen a los fabricantes de fármacos y medicamentos en México: NOM 177 Pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, NOM 073 Estabilidad de fármacos y medicamentos, NOM 059 Buenas prácticas de fabricación para industrias químico farmacéuticas, NOM 176 Requerimientos sanitarios para fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos, NOM 072 Etiquetado de medicamentos, NOM 164 Buenas practicas de fabricación, etc.

La NOM-073-SSA1-2005 de Estabilidad de fármacos y medicamentos fue recientemente modificada sustituyendo a la publicada el 3 de agosto de 1996. Este proyecto de modificación comenzó en el año 2002, el resultado de la participación de diferentes expertos, organismos e instituciones que permitieron el enriquecimiento de dicha norma fue publicado el día 04 de enero del 2006 en el Diario Oficial de la Federación, entrando en vigor el día 04 de mayo del 2006.

El objetivo principal de esta norma es proporcionar a los fabricantes de materias primas, fármacos, medicamentos o productos biológicos en México una guía para obtener evidencia documentada de cómo la calidad de un fármaco o medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales mediante los estudios de estabilidad .

# 1. COMITÉ INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (ICH Q1)

## HISTORIA Y OBJETIVOS

Al igual que muchos tipos de industrias a nivel mundial, el registro de productos farmacéuticos ha presentado un patrón similar: iniciación, aceleración, racionalización y armonización.

En diferentes lugares y tiempos, se han establecido controles que regulan la comercialización de los medicamentos con base a sucesos que marcaron la historia de la industria farmacéutica. En Estados Unidos en 1930 un trágico error en una formulación de un jarabe para niños obligo a establecer un sistema de regulación a través de la FDA (Food and Drug Administration). En Japón, las regulaciones gubernamentales establecieron que todos los medicamentos debían ser registrados antes de salir a la venta en los años 50's. En muchos países de Europa y Estados Unidos, el punto crucial fueron las malformaciones provocadas por la Talidomida. Esta tragedia ocurrida en 1960, reveló que muchas de las nuevas drogas sintéticas que revolucionaron la medicina en ese tiempo, tenían tanto efectos curativos como efectos dañinos.

En muchos países, entre 1960 y 1970 se dió un rápido avance en leyes, regulaciones y guías para reportar y evaluar datos en seguridad, calidad y eficacia de nuevos productos, independientemente de haber o no iniciado con anticipación el control de medicamentos.

La industria farmacéutica a nivel mundial, al mismo tiempo, comenzó a internacionalizarse y visualizó un mercado global, pero el registro de medicamentos era aun responsabilidad nacional. La armonización de los requerimientos de regulación fue pionera en la Comunidad Europea, en los años 80's, pues marcó el desarrollo de un solo mercado farmacéutico.

Los sucesos observados en Europa demostraron que la armonización era factible, al mismo tiempo, existían discusiones bilaterales entre Europa, Japón y Estados Unidos sobre las posibilidades para la armonización. En la Organización Mundial de la Salud (WHO) la Conferencia de Autoridades Regulatorias de Drogas (ICDRA) en París en 1989, estableció un plan de acción comenzando a materializar la idea. Poco después, las autoridades se acercaron a la Federación Internacional de Manufactureros Farmacéuticos (IFPMA) para discutir una iniciativa reguladora industrial sobre armonización internacional y así la ICH fue concebida.

El nacimiento de la ICH tuvo lugar en una junta en abril de 1990, organizada por la Federación de Asociaciones de la Industria Farmacéutica Europea (EFPIA) en Bruselas. Representantes de las agencias regulatorias y asociaciones industriales de Europa, Japón y de Estados Unidos se reunieron principalmente para planear una Conferencia Internacional pero discutieron las implicaciones y términos de referencia para la ICH. El comité dirigente de la ICH que fue establecido en esa junta se reúne desde entonces por lo menos dos veces al año y la sede es rotada entre las tres regiones.

En la primera reunión del comité dirigente de ICH los términos de referencia fueron agregados y se decidió que los tópicos seleccionados para la armonización deberían dividirse en Seguridad, Calidad y Eficacia para reflejar los tres criterios los cuales son las bases para la aprobación y autorización de nuevos productos medicinales.

También se agregaron los Grupos de Trabajo Expertos (EWGs) para evaluar y discutir los aspectos científicos y técnicos de cada tópico de armonización.

Las guías ICH están divididas en cuatro categorías principales y los códigos son asignados de acuerdo a estas categorías:

a) Q (Calidad) refiere lo relacionado al Aseguramiento de Calidad farmacéutica y química. Por ejemplo: Q1A Pruebas de Estabilidad y Q3 Impurezas.

b) S (Seguridad) refiere lo relacionado a estudios preclínicos in vitro e in vivo. Por ejemplo: S1 Pruebas Carcinogenicidad y S2 Pruebas de Genotoxicidad.

c) E (Eficacia) refiere lo relacionado a estudios en sujetos humanos. Por ejemplo: E4 Estudios Dosis-Respuesta, Pruebas de Carcinogenicidad, E6 Buenas Prácticas Clínicas.

d) M (Multidisciplinario) refiere lo relacionado a aspectos que incluyen más de una categoría:

- ❖ M1 Terminología médica.
- ❖ M2 Normas electrónicas para transmisión de información reguladora.
- ❖ M3 Coordinación de estudios preclínicos en relación con ensayos clínicos.
- ❖ M4 Documento técnico común.
- ❖ M5 Elementos de datos y normas para diccionarios de medicina.

El 1º. de enero de 1998 entra en vigor, en la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, la directriz principal ICH Q1A, elaborada por el Comité Internacional de Armonización, relativa a “Los Procedimientos de los Estudios de Estabilidad de Nuevos Principios Activos y Medicamentos”. Este documento unifica los requerimientos mínimos de datos sobre estabilidad exigidos para el registro y comercialización de nuevos principios activos y medicamentos, por las autoridades de la Unión Europea, Estados Unidos y Japón.

A esta primera directriz han seguido otras quince guías, también relacionadas con los requisitos de los estudios de estabilidad de medicamentos de uso humano. Todos estos documentos elaborados por la ICH fueron concebidos para su aplicación en estas tres áreas de comercialización (Unión Europea, Japón y Estados Unidos), pero en la práctica han sido adoptados por las Autoridades Reguladoras de terceros países, en muchos casos en vías de desarrollo. Para estos países, las guías ICH son documentos que suponen una reglamentación contrastada y revisada por expertos de numerosos países que garantiza la calidad del producto.

El país que adopta la normatividad ICH debe pertenecer a una de las zonas climáticas consideradas en dichas guías (zona I o II) para exigir el mismo protocolo de estudios de estabilidad, ya que la estabilidad depende de las condiciones de conservación de los medicamentos y varía en función de la zona climática.

Este interés de terceros países por la normativa elaborada ha llevado recientemente al ICH a publicar un nuevo documento: ICH Q1F, donde se definen las condiciones de almacenamiento de las muestras en los estudios de estabilidad cuando se pretende comercializar el medicamento en cualquiera de las otras dos zonas climáticas (zona III y IV) y donde, además se propone condiciones únicas de almacenamiento de las muestras para los estudios de estabilidad que permitirían la comercialización con garantías de un medicamento en cualquier región del mundo.

El objetivo principal de la ICH es proporcionar los requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro en Japón, Estados Unidos y la Unión Europea .

# 1. COMPARACIÓN DE NOM-073-SSA1-2005 ESTABILIDAD DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS Y Q1 ESTABILIDAD (ICH)

<b><u>NOM-073-SSA1-2005</u></b>	<b><u>Q1 ICH</u></b>
<b>PAÍSES DONDE APLICA</b>	
Rige a productos fármacos y medicamentos producidos y comercializados en México.	Rige a productos farmacéuticos producidos y comercializados entre Japón, Estados Unidos y países de la Comunidad Europea. Algunos otros países como Canadá, Brasil y Argentina la han adoptado para simplificar las verificaciones.
<b>OBJETIVO</b>	
Su objetivo es proporcionar evidencia documentada de cómo un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales para establecer fecha de caducidad, fecha de reanálisis y condiciones de almacenamiento.	Su objetivo es definir los requisitos de estabilidad tanto para nuevos fármacos como productos farmacéuticos existentes para su registro y comercialización entre los países que lo integran.
<b>ZONA CLIMÁTICA</b>	
Aplica para zona climática II.	Aplica para zona climática I y II, Q1F para fármacos comercializados en zona III y IV.
<b>CARACTERÍSTICAS Y SELECCIÓN DE LOTES</b>	
<b>FÁRMACOS NUEVOS:</b> Mínimo tres primeros lotes piloto que fueron fabricados por la misma ruta de síntesis y que simulen el proceso de manufactura utilizado en lotes de producción.	<b>FÁRMACOS:</b> Mínimo tres lotes primarios, realizados a escala piloto por la misma ruta sintética, método de manufactura y procedimiento que los utilizados en lotes de producción.  Para pruebas de estrés se considera un lote durante la etapa de desarrollo, se confirma con otro y se evalúan dos lotes más si el estudio confirmatorio es ambiguo.
<b>FÁRMACOS CONOCIDOS:</b> A) Mínimo dos lotes de producción fabricados, misma ruta de síntesis y bajo las condiciones de estudio indicadas; someter un tercer lote cuando la producción sea continua. B) Tres lotes piloto fabricados, misma ruta de síntesis, bajo las condiciones de estudio indicadas, estos lotes deben ser sometidos a estudios de largo plazo utilizando el mismo protocolo.	
<b>MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO:</b> Mínimo tres lotes del medicamento, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y método de fabricación que se usará en lotes comerciales. Dos de tres deben ser pilotos, el tercero de un tamaño menor. Si es posible utilizar diferente activo.	
<b>SISTEMA CONTENEDOR-CIERRE</b>	
Los estudios de estabilidad serán llevados a cabo en el mismo sistema contenedor -cierre o representativo al propuesto para su almacenamiento y distribución.	



<b>NOM-073-SSA1-2005</b>	<b>Q1 ICH</b>
<b>TIPOS DE ESTUDIOS Y CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO</b>	
<b>a) ESTABILIDAD ACELERADA</b>	
FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS NUEVOS 40°C+/-2°C/75%HR +/-5% con periodo mínimo de análisis de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6 meses.	FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS 40°C+/-2°C/75%HR +/-5% en periodo mínimo de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6 meses.
FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS CONOCIDOS 40°C+/-2°C/75%HR +/-5% con periodo mínimo de análisis de 3 meses y frecuencia de 0, 1 y 3 meses.	
FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS EN REFRIGERACIÓN 25°C+/-2°C/60%HR +/-5% con periodo mínimo de análisis de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6 meses.	FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN 25°C+/-2°C/60%HR +/-5% periodo mínimo de análisis de 6 meses y frecuencia de 0,3 y 6 meses.
MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO PARA LÍQUIDOS ENVASADOS EN PLÁSTICO (semipermeable) 40°C+/-2°C/no más de 25%HR en periodo de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6 meses.	MEDICAMENTO EN ENVASE SEMIPERMEABLE 40°C+/-2°C/no más de 25%HR en un periodo de 6 meses y frecuencia de 0,3 y 6 meses.
MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO PARA LÍQUIDOS ENVASADOS EN VIDRIO (impermeables) 40°C+/-2°C/humedad ambiente o 75%HR +/-5% en un periodo de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6 meses.	MEDICAMENTO EN ENVASE IMPERMEABLE no requiere condiciones de temperatura y humedad especiales.
<b>b) ESTABILIDAD A LARGO PLAZO</b>	
FÁRMACO NUEVO, MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO 30°C+/-2°C/65%HR +/-5% o 25°C+/-2°C/60%HR +/-5% en un periodo de 12 meses y frecuencia de 0, 3, 6, 9 y 12 meses.	FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS 30°C+/-2°C/65%HR +/-5% o 25°C+/-2°C/60%HR +/-5% en un periodo de 12 meses. Frecuencia cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses después del segundo y después anualmente. El fabricante decide la opción.
FÁRMACO CONOCIDO 1) 30°C+/-2°C/65%HR +/-5% en un periodo de 12 meses y frecuencia de 0, 3, 6, 9 y 12 meses o 2) 25°C+/-2°C/60%HR +/-5% en un periodo de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6 meses. El fabricante decide la opción.	
MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO PARA LÍQUIDOS ENVASADOS EN PLÁSTICO (semipermeable) 25°C+/-2°C/40%HR +/-5% o 30°C+/-2°C/35%HR +/-5% en un periodo de 12 meses y frecuencia de 0, 3, 6, 9 Y 12 meses. El fabricante decide la opción.	MEDICAMENTO EN ENVASES SEMIPERMEABLES 25°C+/-2°C/40%HR +/-5% o 30°C+/-2°C/35%HR +/-5% en un periodo de 12 meses. Frecuencia cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses después del segundo y después anualmente. El fabricante decide la opción.
MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO PARA LÍQUIDOS ENVASADOS EN VIDRIO (impermeables) 25°C+/-2°C/humedad ambiente o 60%HR +/-5% o 30°C+/-2°C/humedad ambiente o 65%HR +/-5% en un periodo de 12 meses y frecuencia de 0, 3, 6, 9 Y 12 meses. El fabricante decide la opción.	MEDICAMENTO EN ENVASE IMPERMEABLE no requiere condiciones de temperatura y humedad especiales.
FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN 5°C+/-3°C un periodo mínimo de análisis de 12 meses y frecuencia de 0, 3, 6, 9 y 12 meses.	FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN 5°C+/-3°C en un periodo de 12 meses. Frecuencia cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses después del segundo y después anualmente.
FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN CONGELACIÓN -20°C+/-5°C un periodo mínimo de análisis de 12 meses y frecuencia de 0, 3, 6, 9 y 12 meses.	FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN CONGELACIÓN -20°C+/-5°C en periodo de 12 meses. Frecuencia cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses después del segundo y después anualmente.
<b>c) ESTABILIDAD INTERMEDIA</b>	
FÁRMACO Y MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO 30°C+/-2°C/65%HR +/-5% en periodo de 6 meses con frecuencia de 0,3 y 6 meses. Si se elige la misma temperatura y humedad en el estudio de largo plazo, no es necesario la condición intermedia.	FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS 30°C+/-2°C/65%HR +/-5% en periodo de 6 meses. Frecuencia de análisis 4 puntos en periodo de 12 meses por cambios significativos (condición acelerada). Misma temperatura y humedad en largo plazo, no es necesario la condición intermedia.

<b>NOM-073-SSA1-2005</b>	<b>Q1 ICH</b>
<p>MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO PARA LÍQUIDOS ENVASADOS EN PLÁSTICO (semipermeable) 30°C+/-2°C/35%HR +/-5% en un periodo de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6 meses. Si se elige la misma temperatura y humedad en el estudio de largo plazo, no es necesario la condición intermedia.</p>	<p>MEDICAMENTO EN ENVASE SEMIPERMEABLE 30°C+/-2°C/35%HR +/-5% en un periodo de 6 meses. La frecuencia de análisis consta de 4 puntos si el periodo del estudio es de 12 meses por cambios significativos en la condición acelerada. Si se elige la misma temperatura y humedad en el estudio de largo plazo, no es necesario la condición intermedia.</p>
<p>MEDICAMENTO NUEVO Y CONOCIDO PARA LÍQUIDOS ENVASADOS EN VIDRIO (impermeables) 30°C+/-2°C/humedad ambiente o 65%HR +/-5% en un periodo de 6 meses y frecuencia de 0, 3 y 6 meses. Misma temperatura y humedad en el estudio de largo plazo, no es necesario la condición intermedia.</p>	<p>MEDICAMENTO EN ENVASE IMPERMEABLE no requiere condiciones de temperatura y humedad especiales.</p>
<b>CONDICIONES DE STRESS</b>	
No lo indica.	<p>FÁRMACOS se realizan incrementos de temperatura en rangos de 10°C, humedad (75% o más), cuando sea apropiado oxidación y fotólisis. En soluciones o suspensiones evaluar hidrólisis por cambios de pH.</p>
	<p>MEDICAMENTOS exposición directa a la radiación del producto farmacéutico.</p>
<b>PRODUCTOS IMPORTADOS</b>	
<p>El periodo de caducidad tentativo debe ser confirmado con estudios de largo plazo, en muestras conservadas y analizadas en México.</p>	<p>No se considera pues las guías solo están elaboradas para cubrir la comercialización de los países miembros de la ICH.</p>
<b>EVALUACIÓN DE DATOS DE ESTABILIDAD</b>	
a) DISEÑO DE PRUEBA	
<p>No se presenta una descripción detallada de los métodos de análisis para evaluar los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad.</p>	<p>Se presenta una amplia descripción del tratamiento de los datos obtenidos y de las diferentes situaciones en los estudios de estabilidad.</p>
<p>Diseño de análisis completo: análisis de todos los parámetros en todas las condiciones del protocolo.</p>	<p>Diseño de estudio completo: se analizan las muestras de cada combinación de todos los factores de diseño en todos los tiempos.</p>
<p>Diseño por categoría: evalúa los extremos de ciertos factores de diseño (ejemplo: concentración del fármaco, tamaño del contenedor-cierre, cantidad de unidades).</p>	<p>Bracketing: Diseño de un programa de estabilidad en el cual solo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo: concentración y tamaño de empaque), son analizadas en todos los tiempos como en un diseño completo.</p>
<p>Diseño factorial fraccionado: sólo un grupo de muestras son seleccionadas como representativas.</p>	<p>Maxtrixing: técnica estadística que se emplea para llevar a cabo estudios de estabilidad en los que en cada tiempo de toma de muestras, solamente se analiza una fracción del total de muestras sometidas a las condiciones definidas para el estudio, de manera tal que en el siguiente tiempo de análisis se selecciona otro grupo de muestras diferentes y así sucesivamente hasta el final del estudio.</p>

<b>NOM-073-SSA1-2005</b>	<b>Q1 ICH</b>
<b>CAMBIOS SIGNIFICATIVOS EN ESTABILIDAD ACELERADA</b>	
Si ocurren durante los primeros 6 meses de estabilidad acelerada, deben llevarse a cabo pruebas adicionales a la condición intermedia (duración del estudio 12 meses).	
<b>CAMBIOS SIGNIFICATIVOS</b>	
Para fármacos nuevos y conocidos se considera cambio significativo a cualquier incumplimiento de las especificaciones.	Para fármacos se considera cambio significativo a cualquier incumplimiento de las especificaciones.
Para medicamentos nuevos y conocidos, se considera cambio significativo a:	Para medicamentos se considera cambio significativo a:
5% de variación de la potencia inicial o bien el incumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos.	
Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación.	
Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas.	Cualquier incumplimiento en los criterios de aceptación de apariencia, propiedades físicas y pruebas de funcionalidad, en algunos considerar atributos físicos (p.e. punto de fusión en óvulos).
Cuando se excedan los límites de pH, cuando aplique.	
Cuando excedan los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación, cuando aplique.	
Cuando no cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas.	
<b>CAMBIOS QUE IMPLICAN UN NUEVO ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b>	
Cambios en componentes o composición de la formulación.	No lo indica.
Cambios en el tamaño de lote.	
Cambio en el equipo de manufactura.	
Cambio en el proceso de manufactura.	
Cambio de fármaco.	
Cambio del sistema contenedor-cierre.	
Niveles de cambio:	
1. Aquel que no produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación.	
2. Aquel que puede producir un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación.	
3. Aquel que produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación.	
<b>PARÁMETROS A EVALUAR POR FORMA FARMACÉUTICA</b>	
<b>a) TABLETA Y GRAGEA</b>	
Apariencia, color, olor (2), ensayo, desintegración (3), disolución (2), dureza (4) y humedad.	Apariencia, friabilidad, dureza, color, olor, humedad, valoración y disolución.
<b>b) CÁPSULA</b>	
Apariencia, color, olor (2), ensayo, pH (1), límites microbianos (inicio y final), desintegración (3), disolución (2) y humedad (2).	Valoración, humedad, color, olor del contenido, apariencia, forma y disolución.

<b>NOM-073-SSA1-2005</b>	<b>Q1 ICH</b>
c) POLVO	
<p>Polvos para reconstituir de uso oral: apariencia, color, olor (2), ensayo, conservadores (2), límites microbianos (inicio y final), humedad, resuspendibilidad y tiempo de reconstitución.</p>	<p>Polvos para reconstituir: apariencia, valoración, color, olor y humedad. Después de la reconstitución: apariencia, pH, redispersabilidad y valoración a lo largo del periodo de almacenamiento recomendado.</p>
<p>Polvos para reconstituir de uso parenteral: apariencia, color, ensayo, conservadores (2), esterilidad/pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicio y final), humedad, resuspendibilidad y tiempo de reconstitución.</p>	
<p>Polvos de uso tópico y para inhalación: apariencia, color, ensayo, conservadores (2), límites microbianos (inicio y final) y humedad.</p>	
<p>NOTA: cuando se reconstituyan los polvos, se deberán realizar las pruebas correspondientes a soluciones o suspensiones, durante el periodo y condiciones de uso indicadas en la etiqueta.</p>	
<p>NOTA:  (1) Cápsula de gelatina blanda y contenido líquido.  (2) Cuando aplique.  (3) Cuando la disolución no es requerida.  (4) Solo para tableta.</p>	
d) SUPOSITORIO Y ÓVULO	
<p>Apariencia (incluyendo consistencia), color, olor, ensayo, límites microbianos (inicio y final), conservadores (1) y pérdida de peso (2).</p>	<p>Valoración, reblandecimiento y disolución.</p>
e) GEL, CREMA Y UNGÜENTO	
<p>De uso tópico: apariencia (incluyendo consistencia), color, olor, ensayo, pH (1), viscosidad, límites microbianos (inicio y final), conservadores (1) y pérdida de peso (2).</p>	<p>Para ungüentos, cremas, lociones y geles: apariencia, claridad, color, homogeneidad, pH, resuspendibilidad (lociones), consistencia, distribución del tamaño de partícula, valoración y pérdida de peso.</p>
<p>De uso óptico u oftálmico: apariencia (incluyendo consistencia), color, olor, ensayo, pH (1), viscosidad, conservadores (1), pérdida de peso (2), esterilidad (inicial y final) (3) y material particulado.</p>	<p>Preparaciones oftálmicas (cremas, ungüentos, soluciones y suspensiones): apariencia, olor, consistencia, pH, resuspendibilidad, tamaño de partícula, homogeneidad (suspensiones, cremas y ungüentos), valoración y esterilidad.</p>
<p>(1) Cuando aplique.  (2) Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable.</p>	
f) SOLUCIÓN, SUSPENSIÓN Y EMULSIÓN	
<p>Solución y suspensión oral, tópica y nasal: apariencia, color, olor, claridad de solución (sólo en soluciones), pH ((1) en suspensiones), ensayo, conservadores (inicio y final) (4), límites microbianos (inicio y final), pérdida de peso (2) y sólo para suspensiones resuspendibilidad y volumen de sedimentación.</p>	<p>Soluciones y suspensiones orales: apariencia (precipitación y claridad), color, olor, valoración, pH, redispersabilidad, disolución (suspensiones) y claridad (soluciones).</p>

<b>NOM-073-SSA1-2005</b>	<b>Q1 ICH</b>
<p>Solución oftálmica, ótica y parenteral; suspensión oftálmica y parenteral: apariencia, color, olor (1), claridad de solución (solo en soluciones), pH ((1) en suspensiones), ensayo, conservadores (inicio y final) (4), esterilidad (inicio y final), pirógenos y endotoxinas bacterianas (inicio y final) (3), pérdida de peso (2) y solo para suspensiones resuspendibilidad, viscosidad y volumen de sedimentación.</p>	
<p>Emulsiones orales, tópicas y parenterales: apariencia, color, olor (1) en parenterales, pH (1), ensayo, conservadores (inicio y final) (4), pérdida de peso (2) y viscosidad. Para emulsiones orales y tópicas: límites microbianos (inicial y final) y para emulsiones parenterales: esterilidad/pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial y final).</p>	<p>Emulsiones: apariencia (como separación de fases), color, olor, valoración, pH y viscosidad.</p>
<p>NOTA:  (1) Cuando aplique.  (2) Si el envase primario es permeable o semipermeable.  (3) Cuando sea de uso parenteral.  (4) Sólo para medicamentos multidosis.</p>	
<p>g) OTRAS FORMAS FARMACÉUTICAS</p>	
<p>Aerosoles para inhalación: apariencia, ensayo, contenido de agua, límites microbianos (inicial y final), conservadores (1), pérdida de peso y tamaño de partícula.</p>	<p>Inhaladores y aerosoles: valoración, dosis, liberada por disparo, número de dosis, color, claridad (soluciones), distribución del tamaño de partículas (suspensiones), pérdida de propelente, presión, corrosión de válvula y diseño del atomizador. Ausencia de <u>S.aureus</u>, <u>P.aeruginosa</u>, <u>E.coli</u> y familia <u>Salmonella</u>.</p>
<p>Spray nasal, solución o suspensión: apariencia, pH (1), ensayo, límites microbianos (inicial y final), conservadores (1), pérdida de peso (2) y tamaño de partícula (1).</p>	<p>Además para aerosoles: apariencia, olor, valoración, presión, pérdida de peso, peso neto dispensado, velocidad de liberación y diseño de atomizador.</p>
<p>Aerosol tópico: apariencia, ensayo, contenido de agua, límites microbianos (inicial y final), conservadores (1), ensayo para cosolventes (1), pérdida de peso y tamaño de partícula (1).</p>	<p>Parenterales de pequeño y gran volumen: valoración, apariencia, color, partículas, pH, esterilidad y pirogenicidad.  Polvos: apariencia, color, olor, pH, valoración, dispersabilidad, partículas, conservadores y esterilidad.  Suspensiones: además distribución del tamaño de partículas, redispersabilidad y propiedades reológicas.  Emulsiones: además separación de fases, viscosidad, tamaño y distribución media de glóbulos dispersos. Aditivos: compatibilidad, pH, color, claridad, partículas e interacción con el empaque.</p>
<p>Transdérmicos: apariencia, ensayo, límites microbianos (inicial y final), adhesividad, velocidad de liberación (1) y pérdida de peso (1).</p>	<p>Dispositivo intrauterino y dispositivos vaginales regulados con fármacos de liberación: DIU deflexión de los brazos horizontales y otras partes del armazón, fuerza tensil, integridad del empaque.  Si el dispositivo contiene un fármaco de liberación se debe incluir la evaluación de los siguientes parámetros: valoración, productos de degradación, velocidad de liberación del fármaco in vitro.</p>
<p>Implantes de aplicación subcutánea, dispositivos vaginales e intrauterinos que liberan fármaco: apariencia, esterilidad (inicial y final) (1), ensayo, límites microbianos (inicial y final) (1) y velocidad de liberación.</p>	
<p>(1) Cuando aplique.  (2) Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable.</p>	

<b>NOM-073-SSA1-2005</b>	<b>Q1 ICH</b>
<p>Para formas farmacéuticas no incluidas, las pruebas físicas, químicas, microbiológicas y biológicas para el estudio deben ser indicativas de estabilidad. Si no existe información en FEUM recurrir a regulación internacional.</p>	<p>Nuevas formas de dosificación, considera un producto farmacéutico diferente que contiene el mismo fármaco. Incluye productos con diferente vía de administración (oral a parenteral), diferente forma de dosificación por la misma ruta (cápsula por tableta) o nuevo sistema de liberación/funcionalidad (tableta de liberación inmediata por tableta de liberación prolongada). Deben seguir el protocolo original, puede considerarse 6 meses de la condición acelerada y de largo plazo para el sometimiento del registro.</p>
<p>Productos biológicos: determinación de la potencia.</p>	<p>Productos biológicos: determinación de la potencia.</p>
<b>PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN</b>	
<p>Vigilar que no rebase lo establecido en FEUM, considerar regulación internacional si no hay información disponible.</p>	<p>Se debe considerar la guía Q3 donde se encuentra todo lo relacionado a Impurezas.</p>
<b>MEZCLAS</b>	
<p>Para medicamentos que pueden o deben ser mezclados con otro medicamento o sustancia, el estudio de estabilidad se realizará en la mezcla de acuerdo a lo indicado en la etiqueta.</p>	<p>No lo indica.</p>
<b>PROGRAMA ANUAL DE ESTABILIDAD</b>	
<p>Un año después de fabricados los 3 primeros lotes de producción modificar la estabilidad y someter un lote de cada concentración en cada sistema contenedor -cierres a largo plazo.</p>	<p>No lo indica.</p>
<b>REPROCESO O RETRABAJO DE MEDICAMENTOS O FÁRMACOS</b>	
<p>Si existe deberá estar reportado y firmado por el responsable sanitario, si implica cambios significativos confirmar la estabilidad del lote con un análisis adicional al tiempo de estabilidad acelerada para confirmar especificaciones.</p>	<p>No lo indica.</p>
<b>MÉTODOS ANALÍTICOS</b>	
<p>Si cambia, demostrar equivalencia de ambos mediante el proceso de validación.</p>	<p>Indica usar métodos analíticos validados para evaluar los medicamentos o fármacos.</p>
<b>ANÁLISIS</b>	
<p>Realizar análisis por duplicado con base a criterio y reportar con métodos indicativos de estabilidad.</p>	<p>No lo indica.</p>
<p>En estabilidad a largo plazo y programa anual puede aplicarse el análisis reducido si se justifica.</p>	<p>Análisis reducido solo si se justifica</p>
<b>VIDA ÚTIL TENTATIVA</b>	
<p>Si son satisfactorios los estudios de estabilidad acelerada y de largo plazo, se otorgarán 24 meses de vida útil tentativamente.</p>	<p>No lo indica.</p>
<b>INFORMACIÓN DEL PROTOCOLO DE ESTABILIDAD</b>	
<p>Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica, presentación y concentración. En el caso de medicamentos, fabricante y grado técnico del (los) fármaco (s) y aditivos. Tipo, tamaño y número de lotes; Descripción del sistema contenedor -cierres; Condiciones del estudio; Parámetros de prueba; Tiempos de muestreo y análisis; Especificaciones para estabilidad; Referencia de los métodos analíticos por parámetro y su validación, si procede; Nombre y firma del responsable sanitario.</p>	<p>No lo establece como tal pero señala los requerimientos necesarios para el diseño de los estudios de estabilidad. Para productos farmacéuticos: pruebas de fotoestabilidad, selección de lotes, contenedor, especificaciones, frecuencia de análisis, condiciones de almacenaje, compromiso de estabilidad y evaluación. Para fármacos: Pruebas de estrés, selección de lotes, contenedor, especificaciones, frecuencia de análisis, condiciones de almacenaje, compromiso de estabilidad y evaluación.</p>

<b>NOM-073-SSA1-2005</b>	<b>Q1 ICH</b>
<b>INFORME DEL ESTUDIO</b>	
<p>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; Descripción del sistema contenedor-cierre; Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento y fecha de inicio y t término del estudio; Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento y 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 estabilidad; Nombre y firma del responsable sanitario.</p>	<p>No lo indica</p>



## 1. CONCLUSIONES

La NOM-073-SSA-1-2005 podría beneficiarse con la inclusión de algunos puntos que la ICH establece en sus guías, proporcionando así resultados más completos para respaldar mejoras en el desarrollo, producción y diseño del empaque primario y secundario del medicamento o fármaco, estos son los siguientes:

- ❖ Pruebas de estrés y fotoestabilidad (Guía Q1B). La NOM-073-SSA-1-2005 no menciona este tipo de pruebas.
- ❖ Tratamientos estadísticos para el análisis de los resultados y su correcta interpretación (Guía Q1E). La NOM-073-SSA-1-2005 solamente menciona métodos estadísticos sin profundizar en el tema.
- ❖ Análisis, evaluación y control de los productos de degradación o impurezas (Guía Q3). La NOM-073-SSA-1-2005 solamente pide vigilar lo establecido en FEUM y hace referencia a la regulación internacional en caso de que no se encuentre la información disponible.

Los grupos de trabajo que participan en las modificaciones de las Guías ICH son expertos del área que se reúnen continuamente para mejorar la regulación y a diferencia de México, ellos tienen un foro establecido en el cual sus opiniones son escuchadas, se exponen propuestas y se modifica con rapidez la regulación. México aún tiene pendiente ese punto de mejora en el cual solo expertos diseñen, planeen y establezcan regulaciones claras y confiables en reuniones frecuentes y de forma ágil.



Por otro lado la recién modificación de la Norma Mexicana relacionada a Estabilidad de Medicamentos y Fármacos NOM-073-SSA-1-2005, tiene un gran avance, ya que ha ampliado el marco regulatorio.

La versión actual de la norma tiene las siguientes mejoras: menciona lo relacionado a fármacos, especifica el tamaño de un lote piloto, especifica que es un cambio significativo en estabilidad, introduce especificaciones de estabilidad en envases semipermeables y permeables, para envases de vidrio, menciona los medicamentos en refrigeración, reduce la estabilidad de anaquel a un año especificando condiciones de estudio, introduce la posibilidad de análisis reducidos si son justificados y un aspecto muy importante, incluye estudios a 30°C/65%HR a largo plazo para facilitar el registro en otros países.

Las Guías ICH han sido evaluadas en varios artículos científicos en la Comunidad Europea y se ha concluido que no siempre los requerimientos de temperatura y humedad de los estudios de estabilidad son representativos de las condiciones reales en las cuales los medicamentos y fármacos son manejados, esto debido a los diferentes climas que presenta un país que esta clasificado como zona climática II (por ejemplo España). México, clasificado al igual que los países que conforman la ICH en zona climática II, no está exento de estas diferencias debido a que la tiene una gran variedad de climas que van desde el intenso y seco calor del desierto en el norte del país hasta el frío y húmedo ambiente en el centro.

Esto significa que los estudios de estabilidad a nivel mundial deben ser perfeccionados para ser confiables y para que proporcionen resultados reales estableciendo un comportamiento más aproximado a la realidad del almacenamiento, distribución y conservación del producto.

Finalmente podemos concluir que la NOM-073-SSA-1-2005 es una norma que compite a nivel internacional para garantizar a los mexicanos fármacos y medicamentos de calidad, siempre y cuando se observe y analice minuciosamente su cumplimiento, introduciéndose así en la armonización regulatoria a nivel mundial.

## BIBLIOGRAFÍA

- a) Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA-1-2005. Diario Oficial de la Federación, 04 enero 2006.
- b) [www.ich.org](http://www.ich.org) ICH Guidelines, Quality Topics Stability (Q1A, Q1B, Q1C, Q1D, Q1E y Q1F).
- c) Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Second Edition, EUA 2002, Pages 1422 – 1435.
- d) <http://quiminet.com>
1. Artículo: Estabilidad de Productos Farmacéuticos. 11 Noviembre 2006.
  2. Artículo: Normas Oficiales Mexicanas. 05 Enero 2006.
- e) Globalización de los requisitos para la comercialización de medicamentos: importancia de la humedad ambiental en el diseño de los estudios de estabilidad. An. R. Acad. Nac. Farm. 2005, 71:111-126. Ana Isabel Torres Suárez y María Esther Gil Alegre. Depto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
- f) Crítica a la normatividad ICH sobre estabilidad de medicamentos: humedad relativa y formas sólidas. Ana Isabel Torres Suárez y María Esther Gil Alegre. Depto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.