



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

**GUIA DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA FARMACOS Y
MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

LUIS ENRIQUE AMADOR PEÑA

JURADO DE EXAMEN

DIRECTOR DEL TRABAJO: DRA. SANCHEZ GONZALEZ
ELIZABETH GUADALUPE

ASESOR: MTRA. ESPINOSA CONTRERAS CYNTHIA

ASESOR: LIC. RODRIGUEZ GASPAS HUBERTO DANIEL

SINODAL: DR. HERNANDEZ ABAD VICENTE JESUS

SINODAL Q.F.B. RAMIREZ HERNANDEZ ROCIO



CIUDAD DE MEXICO

ABRIL 2022



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.

Índice	Pag.
Introducción.....	3
I. Marco teórico.....	4
1. Generalidades.....	4
2. Marco normativo mexicano.....	5
3. Estudios de estabilidad.....	6
4. Creación de una guía documental.....	10
II. Planteamiento del problema.....	13
III. Objetivo.....	14
IV. Metodología.....	15
V. Resultados.....	16
VI. Discusión de resultados.....	36
VII. Conclusión.....	43
VIII. Referencias.....	44
IX. Cronograma.....	51

Introducción:

En la actualidad se desarrollan nuevos tratamientos farmacológicos cada vez más sofisticados para la prevención y tratamiento de diversas enfermedades crónicas degenerativas, dentro de estos tratamientos innovadores se encuentran los fármacos biotecnológicos y los biocomparables.

Gracias a los constantes avances en las políticas farmacéuticas y regulatorias de organismos como la Organización Mundial de la Salud (OMS), en materia de fármacos biotecnológicos, México ha avanzado en los aspectos normativos necesarios para la evaluación, aprobación y control de estos medicamentos. El marco regulatorio en México ya tiene definidas las características de los medicamentos biotecnológicos, para que puedan ser comercializados en nuestro país.

Los requerimientos solicitados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) permiten verificar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables.

Así teniendo ya un marco regulatorio específico para fármacos biotecnológicos, esta instancia ha implementado una estrategia de trabajo para regularizar dichos fármacos que ya cuentan con un registro sanitario en México.

Dentro de los requerimientos de la COFEPRIS para conceder los registros de los fármacos biotecnológicos, se requieren como ya se mencionó, pruebas que aseguren la calidad de estos productos, por mencionar, se encuentran los estudios de estabilidad, los cuales, van a garantizar una correcta aplicación de parámetros de medición de la calidad de los medicamentos, empleando métodos indicativos de estabilidad para diferentes pruebas de contenido y de desempeño, para obtener resultados confiables. Con este trabajo se pretende crear una guía en el que se

proporcione información de apoyo para realizar paso a paso y de manera clara y concisa, los estudios de estabilidad para los fármacos biotecnológicos que se producen dentro del país.¹

I. Marco teórico

1. Generalidades

Los medicamentos biotecnológicos, también denominados fármacos biotec/biológicos, pueden ser proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vectores para el transporte de material genético, fragmentos de anticuerpo, ácidos nucleicos, oligonucleótidos antisentido, vacunas, etc, que comparten la característica de ser productos medicinales obtenidos a partir de técnicas de biotecnología (r-DNA, expresión génica controlada, métodos basados en anticuerpos, etc.).²

Para la obtención de fármacos biotecnológicos se suele utilizar la tecnología del ADN recombinante o hibridomas, generalmente introduciendo el material genético a organismos vivos, lo que permitirá que estos organismos sinteticen un producto terapéutico concreto. Desde el punto de vista bioquímico estos fármacos son esencialmente cadenas polipeptídicas, proteínas o glicoproteínas, y esto explica que durante todo el proceso de su producción sea preciso un control riguroso.

Es fundamental que la unión de los aminoácidos, así como la posterior glucosilación de la molécula proteica, se efectúe de forma adecuada para lograr el plegamiento correcto que determina la estructura tridimensional del compuesto, con el fin de conservar los procesos farmacodinámicos y farmacocinéticos inherentes al producto, garantizando además su eficacia, tolerancia y seguridad.

Las autoridades sanitarias deben velar por la salud de los ciudadanos en general. En la Unión Europea (UE), desde que se aprobó en 1965 la primera directiva comunitaria, la legislación sobre fármacos ha mantenido la consecución de dos objetivos primordiales: la protección de la salud pública y la libre circulación de los medicamentos.³⁻¹⁷

El 11 de Junio de 2009 en México se reformó la Ley General de Salud (LGS), considerándolo siguiente en relación a los medicamentos biotecnológicos:

- Definición de medicamento biotecnológico
- Obtención del registro sanitario
- Medicamentos innovadores, referencia y biocomparables.
- Establecimiento de la función del Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos (SEPB).

La especial regulación viene marcada por la labilidad y complejidad inherentes a los productos biotecnológicos y biológicos.

Consideraciones específicas en el desarrollo de productos biotecnológicos

- La caracterización
- Proceso de fabricación.
- Compatibilidad
- Estabilidad de la sustancia activa ¹⁸

2. Marco normativo mexicano

Las Normas Oficiales Mexicanas (NOM) son regulaciones técnicas de observancia obligatoria expedidas por las dependencias competentes, que tienen como finalidad establecer las características que deben reunir los procesos o servicios cuando estos puedan constituir un riesgo para la seguridad de las personas o dañar la salud humana; así como aquellas relativas a terminología y las que se refieran a su cumplimiento y aplicación.

Las NOM deben ser revisadas cada 5 años a partir de su entrada en vigor. El Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades (CCNNPCE) deberá de analizar y, en su caso, realizar un estudio de cada NOM, cuando su periodo venza en el transcurso del año

inmediato anterior y, como conclusión de dicha revisión y/o estudio podrá decidir la modificación, cancelación o ratificación de las mismas.

La Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH, por sus siglas en inglés) es un proyecto que reúne a las autoridades reguladoras de medicamentos en Europa, Japón y Estados Unidos de América y las farmacéuticas para discutir aspectos científicos y técnicos de registro de productos farmacéuticos.¹⁹

En materia legal referente a los fármacos biotecnológicos, se encuentra la Norma Oficial Mexicana NOM- 257-SSA1-2014., en la cual establece:

Directrices generales de operación para la evaluación de la información técnica y científica presentada durante el proceso de la solicitud de registro de medicamentos biotecnológicos.

Control de la fabricación de medicamentos biotecnológicos.

Autorización de protocolos.

Farmacovigilancia de medicamentos biotecnológicos.

Requisitos para el reconocimiento de medicamentos biotecnológicos de referencia.

Estudios de biocomparabilidad de medicamentos biotecnológicos.

Concordancia con normas internacionales y mexicanas.²⁰

3. Estudios de estabilidad

Los estudios de estabilidad son un requisito obligatorio para todos aquellos fabricantes y comercializadores de fármacos y medicamentos, tanto tradicionales como biotecnológicos, para garantizar la calidad, la eficacia y la inocuidad a lo largo de toda la vida útil de todo producto farmacéutico, con el objetivo de ofrecer al consumidor un producto seguro, y eficaz.

Según la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos los estudios de estabilidad se efectúan para determinar el periodo de tiempo y las condiciones de almacenamiento en las cuales las materias primas y las

preparaciones oficiales se mantienen dentro de las especificaciones sobre identidad, potencia, calidad y pureza.

La estabilidad de una sustancia o producto farmacéutico puede verse afectado por las condiciones de almacenamiento (temperatura, luz, aire y humedad), así como su interacción con el envase.

Los estudios de estabilidad deben orientarse para la región donde serán destinados considerando la zona climática estipulada.

Al ser un componente esencial del desarrollo farmacéutico, los estudios de estabilidad permiten evaluar la estabilidad del producto bajo la influencia de diversas condiciones ambientales. Estos incluyen temperatura, humedad y luz, simulando diferentes zonas climáticas de todo el mundo. Los datos de dichos estudios pueden ser utilizados por los laboratorios o instalaciones autorizadas para establecer las condiciones de almacenamiento recomendadas, los períodos de repetición de prueba y la vida útil.

Tabla 1: zonas climáticas.⁶

Zona I	Zona II	Zona III	Zona IVa	Zona IVb
Clima templado	Clima subtropical y humedad elevada	Clima cálido y seco	Clima cálido y húmedo	Clima cálido y muy húmedo

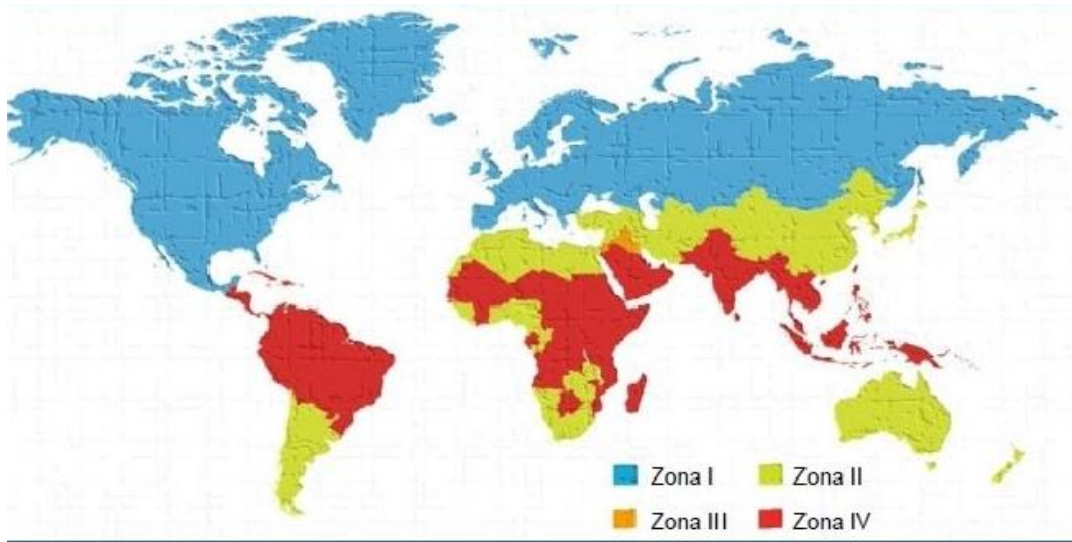


Imagen 1: mapa de las zonas climáticas

Para la República Mexicana la zona climática reconocida para hacer estudios de estabilidad es la zona climática II (subtropical, con posible humedad elevada).

Tabla 2. Objetivos de los estudios de estabilidad como es estipulado por la Organización Mundial de la Salud.⁶

OBJETIVO	TIPO DE ESTUDIO	APLICACIÓN
Seleccionar formulaciones adecuadas (respecto a la estabilidad) y sistemas de cierre del recipiente adecuados	ACELERADO	Desarrollo del producto.
Determinar el tiempo de	ACELERADO EN TIEMPO REAL	Desarrollo del producto y del

Tabla 2. Objetivos de los estudios de estabilidad como es estipulado por la Organización Mundial de la Salud.⁶ (continuación)

conservación y las condiciones de almacenamiento		expediente de registro.
Comprobar el tiempo de conservación declarado	TIEMPO REAL.	Expediente de registro.
Verificar que no se han producido cambios en la formulación o el proceso de fabricación que puedan perjudicar la estabilidad del producto	ACELERADO EN TIEMPO REAL	Garantía de la calidad en general, incluido el control de calidad.

El objetivo de los estudios de estabilidad: es el de establecer un periodo de tiempo, en el cual, las propiedades de las sustancias y/o productos farmacéuticos se mantienen dentro de sus especificaciones bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como temperatura, humedad y luz, los demás componentes de la formulación y sus envases, permitiendo determinar las condiciones de almacenamiento, periodos de reanálisis y un periodo de vida útil.

Dentro de los estudios de estabilidad, se realiza la degradación del medicamento en condiciones forzadas para obtener datos sobre los productos y mecanismos de descomposición de la sustancia, además de verificar la habilidad de los métodos analíticos propuestos para detectarlos. Su naturaleza depende del tipo de sustancia y producto farmacéutico. Los

ensayos pueden realizarse sobre un único lote de material e incluir el efecto de temperaturas superiores a las condiciones elegidas para el estudio acelerado, por ej., en incrementos de 10 °C (50, 60, etc.), el efecto de la humedad (por ej., 75 % o mayor), oxidación y fotólisis y su susceptibilidad a la hidrólisis a distintos valores de pH.

Por otra parte, también se encuentran los estudios de estabilidad acelerada, dicho estudio está diseñado para aumentar la velocidad de degradación química o cambios en las propiedades físicas de una sustancia o un producto farmacéutico, empleando condiciones de almacenamiento extremas. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir la vida útil del producto farmacéutico en condiciones normales de almacenamiento. Los resultados de dichos estudios deben ser complementados por los estudios de estabilidad de larga duración.

Estos datos pueden también emplearse para evaluar efectos químicos a largo plazo en condiciones no aceleradas y para evaluar el impacto de desviaciones de corta duración de las condiciones de almacenamiento declaradas en el rótulo, como las que pueden ocurrir durante el transporte y distribución. Los resultados de estudios acelerados no siempre predicen los cambios físicos.²¹

4. Creación de una guía documental

Una guía documental permite conocer la importancia de la documentación en todo proceso de investigación, ofrece además un panorama transcultural, histórico y bibliográfico del tema objeto de estudio; permite una amplia visión de la realidad en cuanto a áreas de investigación, autores más relevantes, métodos de análisis,...etc. Los objetivos que la guía documental debe perseguir son:

1. Definir y delimitar el área de interés.

2. Conocer los tipos de documentos que existen y la documentación que pueden aportar.
3. Aportar marcos teóricos sobre el tema.
4. Obtener una bibliografía relevante y actualizada que evite la duplicación de datos.
5. Posibilitar el acceso a disciplinas relacionadas con el tema que se investiga.

Para conseguir estos objetivos debe conocerse previamente:

- El Centro o Centros de Documentación.
- Bancos de Datos respecto al tema.
- Descriptores y Palabras Clave.
- Tipos de documentos e información que aportan.

El contenido de la guía documental viene dado siempre por el criterio de autor, ya que por sí misma puede recoger cualquier tipo de documento, aunque su pretensión debe ser abarcar aquellos que permitan un exhaustivo examen documental: Documentos Primarios. Son aquellos que aportan información original. Deben ordenarse a partir de la información más general a la más específica que proporcionan: examen

1. Libros (Obras de conjunto) Enciclopedias, Diccionarios
2. Libros (Obras particulares)
3. Publicaciones periódicas
4. Actas de Congresos
5. Tesis

Documentos Secundarios.

Son aquellos que contienen información a modo de resumen referente a los documentos primarios:

1. Boletín de resúmenes
2. Boletines indicativos
3. Boletines analíticos
4. Bibliografías
5. Repertorios y Directorios Repertorios de investigación

Una vez obtenidas las referencias de interés podemos dividir su contenido en bloques temáticos (descripción de contenido), por otra parte, el material bibliográfico permite realizar un análisis (descripción bibliográfica) según diferentes criterios:

1. Procedencia (País)
2. Idioma
3. Autor
4. Editorial
5. Tipo de investigación
6. Palabras clave
7. Año
8. Otro ²²

II. Planteamiento del problema

En México existe una regulación para fármacos biotecnológicos en los cuales especifican que es un fármaco biotecnológico, buenas prácticas de fabricación, estudios de estabilidad, métodos indicativos de estabilidad, métodos de valoración así como también pruebas de biocomparabilidad. Dichos estudios son llevados a cabo en centros de investigaciones o en instituciones hospitalarias tanto nacionales como extranjeras cuando sea requerido y con autorización de la Secretaría de Salud. La COFEPRIS como institución reguladora, tiene habilitada diferentes unidades analíticas para la realización de las pruebas científicas a medicamentos biotecnológicos y su disposición para la población.

Así mismo, existe una gran variedad de normas, documentos y regulaciones internacionales que pueden aplicarse, en conjunto con la normativa del país, fungiendo como complementos o referencias, y con ello mejorar los procedimientos y procesos en la manufactura, distribución y en la manera de llevar a cabo ciertos ensayos que son requisito para obtener un registro sanitario.

Por tal motivo, al contar con gran variedad de información, esta puede ser causa de una mala aplicación y/o interpretación, haciéndola ineficaz o ineficiente para su aplicación, como puede darse el caso, al momento de llevar a cabo estudios de estabilidad.

Es preciso contar con algún material de apoyo que proporcione una manera general, práctica, sencilla y que conste de una serie de pasos con fundamentación en la normativa, documentación, instancias reguladoras nacionales e internacionales vigentes, enfocados a la realización de estudios de estabilidad para fármacos biotecnológicos.

Esta herramienta se limitaría a ser un material de consulta general.

III. Objetivo:

1. Diseñar una guía en el que se incluyan los pasos para realizar estudios de estabilidad a los fármacos biotecnológicos.

IV. Metodología:

Para crear una guía documental cuyo contenido sea una serie de pasos y parámetros de prueba para realizar estudios de estabilidad a fármacos y medicamentos biotecnológicos con el propósito de ampliar, complementar y facilitar la información existente, se realizará una búsqueda sistemática de información en documentos oficiales y normas actualizadas de organismos nacionales como internacionales relacionado al tema; posteriormente se realizará una extracción de la información hasta obtener un compilado de los datos más importantes, los cuales serán sometidos a un análisis con el propósito de seleccionar la bibliografía de la que basa la guía y que pueda aplicar dentro de la regulación sanitaria de México. Una vez obtenido el análisis, se procederá a catalogar la información y estructurarla para darle una concordancia lógica y clara.

La búsqueda sistemática de la información de “estudios de estabilidad para fármacos y medicamentos biotecnológicos” se realizarán incluyendo palabras clave en español e inglés, siendo las más utilizadas: fármacos, medicamentos, biotecnológicos, estudios, estabilidad, studies, drugs, stability, biotech. El uso de operadores booleanos tales como AND/Y, serán necesarios para la búsqueda ya que las palabras clave se usarán en combinación en algunos casos. Los motores de búsqueda serán: google search, google books, scielo,

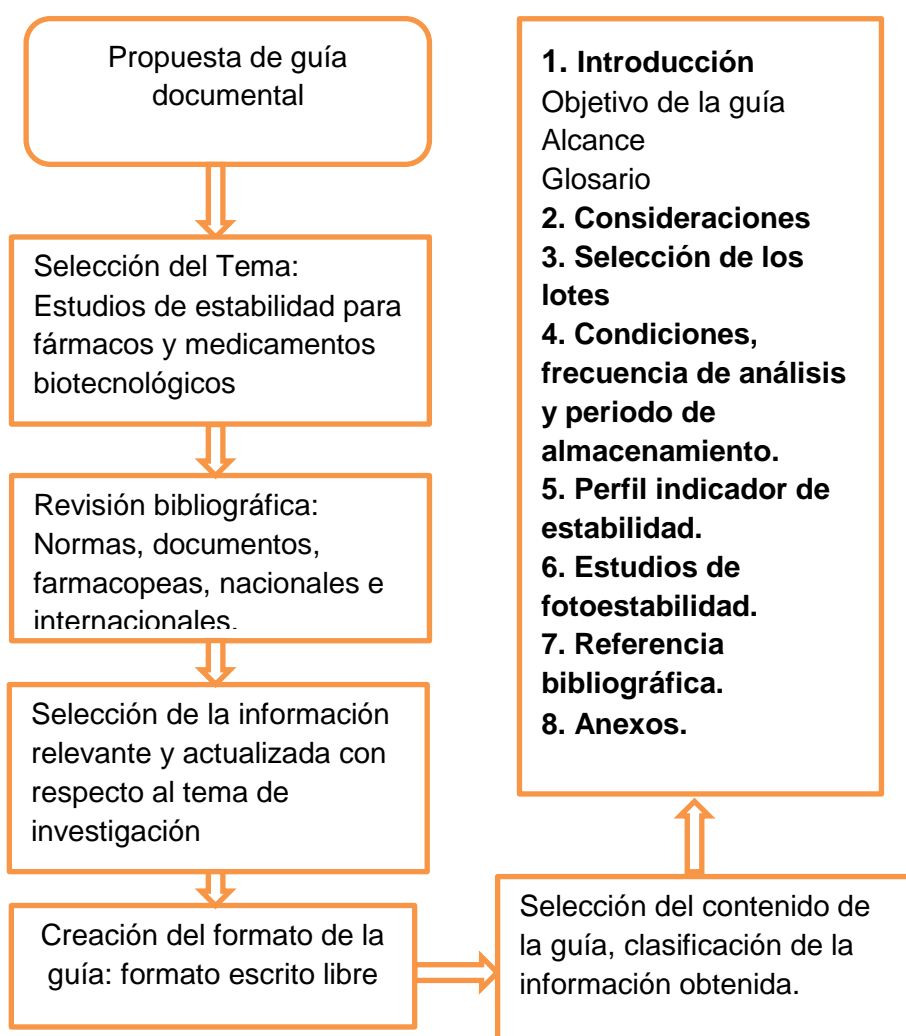
Criterios de inclusión:

Información vigente y actualizada que contenga, parámetros y pruebas para estudios de estabilidad, estabilidad acelerada, criterios de aceptación, frecuencia de ensayos, indicadores de estabilidad, temperatura, humedad relativa, válida bajo la regulación sanitaria del país, en materia de biotecnológicos.

Criterios de exclusión:

- Información sin autenticidad ni validez ante autoridades sanitarias y regulatorias de México.
- Información con un periodo de más de 10 años desde su publicación.

Creación de la guía.



V. Resultados:

Índice:	Pág.
1. Introducción.....	2
1.1. Objetivo de la guía.....	2
1.2. Alcance.....	2
1.3. Glosario.....	2
2. Consideraciones.....	8
2.1 Información general a considerar para la evaluación de la estabilidad de fármacos biotecnológicos.	9
2.2 Contenido que debe tener el protocolo de estudio de estabilidades si se quiere realizar el registro sanitario de un fármaco biotecnológico....	9
2.3 Contenido que debe tener el informe del estudio de estabilidad.....	10
3. Selección de los lotes.....	10
3.1 Fármaco.....	10
3.2 Medicamento.....	11
3.3 Selección de la muestra.....	11
4. Condiciones, frecuencia de análisis y periodo de almacenamiento...12	
5. Perfil indicador de estabilidad.....	15
4.1. Potencia.....	16
4.2 Pureza y Caracterización Molecular.....	16
4.3 Características adicionales a evaluar.....	16
6. Estudios de fotoestabilidad.....	17
6.1 Procedimiento para principio activo.....	19
6.2 Procedimiento para fármaco.....	20
7. Referencia bibliográfica.....	21
8. Anexos.....	22

1. Introducción:

1.1. Objetivo:

Proporcionar información y parámetros generales, para realizar los estudios de estabilidad a fármacos biotecnológicos fabricados a nivel nacional, teniendo como base bibliográfica, normas, reglamentos, documentos, nacionales así como internacionales en materia de fármacos/medicamentos biotecnológicos.

1.2. Alcance :

Esta guía aplica a proteínas y polipéptidos bien caracterizados, sus derivados y productos de los cuales son componentes, y los cuales son aislados de tejidos, fluidos corporales, cultivos celulares, o producidos usando tecnología ADNr. Esta guía no cubre antibióticos, extractos alérgicos, heparinas vitaminas, sangre entera o componentes celulares sanguíneos.

1.3. Glosario:

1.3.1. Agentes adventicios, a los microorganismos contaminantes de un cultivo celular y/o de los materiales de partida de origen animal (mycoplasmas-espiroplasmas, rickettsias, virus, priones u otras formas moleculares) que se introducen de manera no intencional dentro del proceso de fabricación y que potencialmente pueden contaminar células procarióticas o eucarióticas usadas en la producción.

1.3.2. Almacenamiento, a la conservación de insumos, producto a granel y terminado en áreas con condiciones establecidas.

1.3.3. Acondicionamiento, a todas las operaciones a las que tiene que someterse un producto a granel hasta llevarlo a su presentación como producto terminado. Se considera primario al que se encuentra en contacto directo con el medicamento y secundario al que incluye al medicamento en su empaque primario.

1.3.4. Calidad, al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

1.3.5. Certificado de análisis, al resumen de los resultados obtenidos de las determinaciones efectuadas a muestras de productos, materias primas, materiales o cualquier otro insumo, que incluya las referencias de los métodos de análisis o de prueba utilizados y la determinación del cumplimiento a especificaciones previamente establecidas, avalado por la persona autorizada.

1.3.6. Condición de almacenamiento, a las que se indican en la etiqueta del fármaco, del medicamento o del remedio herbolario.

1.3.7. Contaminación, a la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables

1.3.8. Contaminación cruzada, a la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de un proceso o producto diferente.

1.3.9. Contaminante, a las impurezas indeseables de naturaleza química o microbiológica, o de materia extraña, presentes en un insumo, producto intermedio y/o producto terminado.

1.3.10. Criterio de aceptación, a las especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas.

1.3.11. Eficacia, al grado en que una intervención o tratamiento origina un resultado esperado en ciertas condiciones, medido en el contexto de un Ensayo Clínico o Preclínico Controlado.

1.3.12. Envase impermeable, al que proporciona una barrera permanente al paso de gases o disolventes.

1.3.13. Envase semipermeable, al que permite el paso de disolventes, usualmente agua.

1.3.14. Especificación, a la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

1.3.15. Especificaciones de estabilidad, a los requisitos físicos, químicos y biológicos, que un fármaco, medicamento o remedio herbolario debe cumplir a lo largo de su vida útil.

1.3.16. Estudio de estabilidad, a las pruebas que se efectúan a un fármaco, a un medicamento o a un remedio herbolario por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene, para demostrar el periodo de vida útil de éstos y determinan su fecha de caducidad.

1.3.17. Estudio de estabilidad acelerada, el diseñado bajo condiciones extremas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco, de un medicamento o de un remedio herbolario.

1.3.18. Estudio de estabilidad a largo plazo, a los diseñados bajo condiciones de almacenaje de temperatura y humedad, que permiten comprobar de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario, las condiciones de almacenaje y de vida de anaquel, a través de un programa de tiempos de muestreo y de evaluación de los requisitos físicos, químicos, biológicos, que comprueban la conservación de sus propiedades durante su periodo de vida útil.

1.3.19. Estabilidad, a la capacidad de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario contenido en un sistema contenedor-cierre de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas.

1.3.20. Fármaco conocido, al que ha sido previamente autorizado en el registro sanitario de un medicamento en el país.

1.3.21. Fármaco nuevo, al que no ha sido previamente autorizado en el registro sanitario de un medicamento en el país. Una nueva sal, éster o enlace no covalente derivado de un fármaco ya utilizado se considera un fármaco nuevo.

1.3.22. Fecha de caducidad, a la que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento.

1.3.23. Fecha de reanálisis, a la fecha límite para utilizar un fármaco o aditivo; para continuar usándolo deberá ser nuevamente muestreado y analizado con la finalidad de confirmar que continúa cumpliendo las especificaciones de calidad establecidas.

1.3.24. Insumos, a todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y productos que se reciben en una planta.

1.3.25. Fabricación de lote comercial, la fabricación en el tamaño normalmente encontrado en una planta diseñada para la producción del producto para su comercialización.

1.3.26. Lote piloto, al elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción. En el caso de formas farmacéuticas sólidas deberá corresponder al menos al 10% del lote de producción o 100,000 tabletas o cápsulas; en el caso de otras formas farmacéuticas se presentará justificación técnica de su tamaño.

1.3.27. Lote de producción, al destinado para comercialización.

1.3.28. Medicamento conocido, al que cuenta con registro sanitario en el país.

1.3.29. Medicamento nuevo, al que no ha sido registrado previamente en el país.

1.3.30. Medicamento en investigación, a la forma farmacéutica de un fármaco, un producto biológico, respecto del cual no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría y, por lo tanto, no se hayan distribuido en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su caso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las autorizadas, incluyendo su empleo en combinaciones.

1.3.31. Método indicativo de estabilidad, al validado por el fabricante o por quien éste designe, que puede detectar cambios en el tiempo de las propiedades químicas o biológicas del fármaco o medicamento; son específicos para el contenido del fármaco, productos de degradación y otros compuestos de interés.

1.3.32. Muestra, a la cantidad de material cuya composición es representativa del lote que va a ser examinado.

1.3.33. Partículas viables, a cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

1.3.34. Periodo de caducidad o vida útil, al tiempo durante el cual un medicamento o un remedio herbolario contenido en el sistema contenedor-cierre autorizado y conservado en las condiciones indicadas en la etiqueta, permanece dentro de las especificaciones establecidas.

1.3.35. Periodo de caducidad tentativa, al periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza con base en los resultados de los estudios de estabilidad acelerada y de largo plazo disponibles.

1.3.36. Periodo de reanálisis, al tiempo durante el cual un fármaco o aditivo que es conservado en las condiciones indicadas por el fabricante, permanece dentro de las especificaciones de calidad establecidas para su uso.

1.3.37. Potencia, a la actividad terapéutica del producto farmacéutico tal como es indicada por pruebas apropiadas de laboratorio o por datos clínicos controlados y desarrollados en forma adecuada.

1.3.38. Producto a granel, al producto en cualquier etapa del proceso de producción antes de su acondicionamiento primario.

1.3.39. Producto intermedio, al material obtenido durante etapas de la producción antes de convertirse en un producto a granel.

1.3.40. Producto semiterminado, al producto que se encuentra en su envase primario y que será sometido a etapas posteriores para convertirse en producto terminado.

1.3.41. Producto conjugado, un producto conjugado está formado de un ingrediente activo (por ejemplo, péptido, carbohidrato) unido covalentemente o no covalentemente a un acarreador (por ejemplo, proteína, péptido, mineral inorgánico) con el objetivo de mejorar la eficacia o estabilidad del producto.

1.3.42. Producto de degradación, a la sustancia que resulta de un cambio químico en el fármaco generado a través del tiempo o por efecto de algunos factores como la luz, temperatura, pH, agua, por reacción con un excipiente o con el sistema contenedor-cierre. También se llama producto de descomposición.

1.3.43. Protocolo, al plan de trabajo escrito que establece los objetivos, procedimientos, métodos y criterios de aceptación, para realizar un estudio.

1.3.44. Protocolo de estabilidad,

1.3.45. Pruebas de fotoestabilidad,

1.3.46. Red o cadena de frío, al conjunto de sistemas logísticos diseñados que comprenden personal, infraestructura, equipos y procedimientos, para mantener los productos en condiciones específicas de temperatura ininterrumpidas, durante su almacenamiento, transporte y distribución.

1.3.47. Registro, al documento que presenta evidencia de las acciones realizadas para demostrar el cumplimiento de actividades o instrucciones.

1.3.48. Requisito, a la circunstancia o condición necesaria para el cumplimiento de una obligación. .

1.3.49. Robustez, a la capacidad de un proceso de ser insensible, en cierta medida conocida, a factores que pudieran afectarlo en las condiciones establecidas.

1.3.50. Sanitización, a la acción de eliminar o reducir los niveles de partículas viables por medio de agentes físicos o químicos, posterior a la actividad de limpieza.

1.3.51. 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.

1.3.52. Validación, a la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación científicas de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, a lo largo del todo el ciclo de vida de un producto, cuya finalidad es demostrar la funcionalidad, consistencia y robustez de un proceso dado en cuanto a su capacidad para entregar un producto de calidad.

1.3.53. Zona climática, al área geográfica clasificada por sus condiciones climáticas que prevalecen anualmente. Los Estados Unidos Mexicanos se consideran dentro de la Zona Climática II (subtropical, con posible humedad elevada), conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

2. Consideraciones :

2.1. Información general a considerar para la evaluación de la estabilidad de fármacos biotecnológicos:

Para productos en donde los componentes activos son típicamente proteínas y/o polipéptidos, el mantenimiento de la conformación molecular y, por lo tanto la actividad biológica, depende de fuerzas tanto covalentes como no covalentes. Dichos productos son particularmente sensibles a factores ambientales tales como cambios de temperatura, oxidación, luz, contenido iónico y agitación. Para poder asegurar el mantenimiento de la actividad biológica y evitar degradación, generalmente necesitan condiciones exigentes para su almacenamiento así como de metodologías analíticas complejas. Estos son algunos de los factores que se deben tener en cuenta dentro de los estudios de estabilidad por lo que parámetros, límites de especificación, condiciones de estudio son considerados caso por caso.

2.2. El protocolo de estudio de estabilidades debe contener la siguiente información si se quiere realizar el registro sanitario de un fármaco biotecnológico:

2.2.1. Nombre del fármaco, fabricante y domicilio del sitio de fabricación.

2.2.2. En el caso de medicamentos: fabricante, forma farmacéutica, presentación y concentración.

2.2.3. Tipo, tamaño, número de lotes y fecha de fabricación;

2.2.4. Descripción sistema contenedor-cierre;

2.2.5. Condiciones del estudio;

2.2.6. Tiempos de muestreo y análisis;

2.2.7. Parámetros de prueba;

2.2.8. Especificaciones de estabilidad;

2.2.9. Referencia de los métodos analíticos por parámetro;

2.2.10. No se debe presentar datos de diseños reducidos de análisis y

2.2.11. Nombre y firma del responsable sanitario.

2.3. El informe del estudio de estabilidad debe contener lo siguiente:

2.3.1. Nombre de (los) fármaco(s), del medicamento biotecnológico y del sitio en donde se realizó el estudio de estabilidad;

2.3.2. Nombre del fármaco o medicamento biotecnológico, forma farmacéutica, presentación y concentración;

2.3.3. Número(s) y tamaño(s) de (los) lote(s) y fecha(s) de fabricación;

2.3.4. Descripción del sistema contenedor-cierre;

2.3.5. Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento, con fecha del último periodo disponible.

2.3.6. Evidencia analítica representativa generada durante el análisis inicial de los lotes en estabilidad y del último periodo disponible;

2.3.7. Se deberán presentar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación de los 3 lotes de producto terminado;

2.3.8. Conclusiones;

2.3.9. Propuesta del periodo de caducidad, y

2.3.10. Nombre y firma del responsable sanitario.

3. Selección de lotes:

3.1. Fármaco:

Para el material a granel para almacenar después de la fabricación, se deben proporcionar datos de estabilidad de por lo menos 3 lotes representativos de la fabricación de la producción comercial.

En casos donde los periodos de almacenamiento sean mayores a los seis meses, se deben proporcionar datos de un mínimo de seis meses al momento de la entrega. Para fármacos con un periodo menor a los seis meses de la cantidad mínima de datos de estabilidad en la entrega inicial se deberá determinar caso por caso.

La calidad de los lotes del fármaco puestos en el programa de estabilidad debe ser representativa de la calidad del material usado en los estudios preclínicos y clínicos y de la calidad del material a ser producido a tamaño comercial.

El fármaco puesto en el programa de estabilidad debe ser almacenado en envases que representen correctamente los envases reales de retención usados durante la fabricación., se puede hacer uso de envases de tamaño reducido, siempre y cuando estén contruidos del mismo material y usen el mismo sistema envase/cierre que este diseñado a ser usado que este diseñado a ser usado durante la fabricación.

3.2. Medicamentos:

Se debe proporcionar la información de estabilidad de por lo menos tres lotes del producto en el envase final representativo del que será usado en el tamaño comercial.

Los lotes del producto en el envase final incluidos en las pruebas de estabilidad deben derivarse de diferentes lotes a granel.

La calidad del producto en el envase final colocado en estudios de estabilidad debe ser representativa de la calidad del material usado en los estudios clínicos y preclínicos.

3.3. Selección de la muestra:

Las muestras a entrar al programa de estabilidad para un producto que es distribuido en lotes con diferentes volúmenes de llenado, pueden seleccionarse con base a un sistema de matriz y/o de agrupación.

El diseño estadístico por matriz no debe aplicarse a muestras con diferencias que puedan afectar a la estabilidad, tales como diferentes potencias y diferentes envases/cierre.

Para cada muestreo se deben incluir un mínimo de tres lotes, que provengan de componentes independientes de fabricación. Se pueden utilizar más de tres lotes con el fin de obtener una estimación más fiable de estabilidad.

4. Condiciones, frecuencia de los análisis

Las condiciones del estudio y duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento.

Caso general:

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad acelerada	40°C +- 2°C/ 75%+- 5%HR	6 meses	0, 3 y 6 meses

**GUÍA DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE FARMACOS Y
MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS.**

Versión: 00

Revisión : 0

Página: 12

Estabilidad intermedia	30°C +- 2°C/ 65%+- 5%HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad largo plazo	25°C +- 2°C/ 60%+- 5%HR o 30°C +- 2°C/ 65%+- 5%HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

Para medicamentos contenidos en envases semipermeables, como bolsas de plástico, contenedores de plástico semirrígido, ampolletas de plástico, frascos ampulados y frascos de plástico con o sin gotero, los cuales pueden ser susceptibles a la pérdida de peso, seguir el siguiente esquema:

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad acelerada	40°C +- 2°C/ no más de 25% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad intermedia	30°C +- 2°C/ 35%+- 5%HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad largo plazo	25°C +- 2°C/ 40%+- 5%HR o 30°C +- 2°C/ 35%+- 5%HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

Para medicamentos contenidos en envases impermeables, como frascos de vidrio, frascos ampulados o ampolletas de vidrio selladas, los cuales proveen una barrera a la pérdida de peso, seguir el siguiente esquema:

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
------------------------	--------------------------------------	-----------------------	-------------------------------

**GUÍA DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE FARMACOS Y
MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS.**

Versión: 00

Revisión : 0

Página: 13

Estabilidad acelerada	40°C +- 2°C/ no más de 25% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad intermedia	30°C +- 2°C/ 35%+- 5%HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad largo plazo	25°C +- 2°C/ 40%+- 5%HR o 30°C +- 2°C/ 35%+- 5%HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

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 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 largo plazo	-20°C +- 5°C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

La frecuencia de los ensayos debe ser suficiente para establecer el características de estabilidad del producto. Dado que la vida útil de los productos biotecnológicos varían de días hasta varios años, generalmente los estudios de estabilidad para

un biotecnológico se basan en las vidas de anaquel esperadas en un intervalo de 0.5 años.

Cuando se proponen vidas de anaquel de un año o menos, los estudios de estabilidad de tiempo real deben realizarse cada mes durante los primeros tres meses y posteriormente a intervalos de 3 meses.

Para estudios de larga duración, se establece un ensayo cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y luego anualmente.

Los periodos primarios para sustentar un periodo de almacenamiento solicitado ya sea para el fármaco o el medicamento siempre se deben basar en estudios de estabilidad a largo plazo, en tiempo real y en condiciones reales.

Como se indicó anteriormente, la fecha de caducidad se debe basar en datos de tiempo real/temperatura real. Sin embargo se sugiere que los estudios se realicen bajo condiciones aceleradas y extremas, ya que pueden proporcionar datos útiles de soporte para establecer la fecha de caducidad, proporcionar información de estabilidad para un futuro desarrollo de productos, ayudar en la validación de métodos analíticos o generar información que pueda ayudar a elucidar el perfil de degradación del fármaco o del medicamento.

5. Perfil indicador de estabilidad

En general, no existe un solo ensayo o parámetro indicador de estabilidad que dé el perfil de las características de estabilidad de un producto biotecnológico, por ello el fabricante debe proponer un perfil indicador de estabilidad que dará la certeza de que se detectaran los cambios en la identidad, pureza y potencia del producto.

Los métodos propuestos para el perfil indicador de estabilidad deben realizarse con los métodos validados y con datos disponibles para su revisión. La

determinación de que pruebas deben ser incluidas será específica para cada producto.

Para los fines de las pruebas de estabilidad de los productos biotecnológicos, siempre deben realizarse las pruebas que evalúen la potencia seguridad y eficacia.

Los datos derivados de los estudios de potencia deben reportarse en unidades de actividad biológica calibrada, siempre que sea posible contra estándares reconocidos nacional o internacional.

La potencia depende de la conjugación del o los ingredientes activos de una segunda unidad o la unión a un adyuvante. La disociación del ingrediente activo del acarreador usado en conjugados o adyuvantes debe examinarse en estudios de tiempo real/temperatura real (incluyendo las condiciones encontradas durante el embarque).

Se deben considerar estrategias apropiadas (por ejemplo, el análisis del producto antes de la conjugación/unión, evaluación de la liberación del compuesto activo de la segunda unidad, ensayos in vivo) o el uso de alguna prueba sustituto apropiada para sobreponerse a las insuficiencias de las pruebas in vitro, esto debido a la dificultad que pueden presentarse al evaluar la estabilidad de dichos productos.

Para los fines de pruebas de estabilidad, las pruebas de pureza deben enfocarse en métodos para la determinación de productos de degradación.

Los límites de degradación aceptables deben derivarse de perfiles analíticos de lotes del fármaco y del medicamento usado en los estudios clínicos y preclínicos.

El uso de metodologías analíticas fisicoquímicas, bioquímicas e inmunoquímicas debe permitir una completa caracterización del fármaco y/o medicamento y la detección exacta de cambios de degradación.

Otras características que se deben monitorear son:

Apariencia (color, opacidad para suspensiones/soluciones; textura y tiempo de disolución para polvos o liofilizados, PH, y nivel de humedad en polvos y productos liofilizados.

Se deben hacer pruebas de estabilidad o pruebas alternas (por ejemplo, prueba de integridad envase tapa) como mínimo inicialmente y al final de la vida útil propuesta.

Monitorear los compuestos que pueden formarse por la susceptibilidad de los aditivos a degradarse, siempre que existan indicios de que estos productos afecten la calidad del medicamento.

6. Estudio de fotoestabilidad.

Normalmente los estudios de fotoestabilidad se llevan a cabo en un lote de material seleccionado. En algunas circunstancias, estos estudios deberían repetirse si se han hecho determinadas variaciones y cambios en el producto. La necesidad de repetir estos estudios viene dada por las características de fotoestabilidad de determinadas por los tipos de variaciones y/o cambios realizados.

Se recomienda que el enfoque sistemático del estudio de estabilidad abarque, según proceda, tales como:

- Estudios de principio activo
- Estudios del fármaco expuesto fuera del acondicionamiento primario y, si procede,
- Estudios del fármaco en envase comercial.

El alcance del estudio del fármaco debe establecerse si se ha producido o no un cambio aceptable al final del estudio de exposición a la luz.

Las fuentes de luz descritas a continuación pueden usarse para el estudio de fotoestabilidad

Se deberá mantener un control adecuado de la temperatura para reducir al mínimo el efecto de los cambios de temperatura localizados o bien incluir un control oscuro en el mismo entorno, salvo que esté justificada otra acción.

Opción 1.

Cualquier fuente de luz destinada a producir una emisión similar a la emisión D65/ID65 estándar, tal como una lámpara fluorescente de luz de día artificial que combine radiación visible y ultravioleta (UV), lámpara de xenón o de haluro metálico. D65 es el estándar internacionalmente reconocido para la luz de día exterior, tal como se define en la norma ISO 10977 (1993). ID65 es el estándar de luz de día indirecta interior equivalente. Para una fuente de luz que emite una radiación significativa por debajo de los 320 nm, se puede adaptar un filtro(s) apropiado para eliminar dicha radiación.

Opción 2

Para la opción 2, se expondrá la misma muestra a la luz fluorescente blanca fría y a la lámpara que emite en el ultravioleta cercano. 1. Una lámpara fluorescente de luz blanca fría diseñada para producir una radiación similar a la especificada en la norma ISO 10977(1993); y 2. Una lámpara que emite en el ultravioleta cercano con una distribución espectral desde 320 nm hasta 400 nm con una emisión máxima de energía entre 350 nm y 370 nm; debe existir un porcentaje significativo de radiación UV en ambas bandas de 320 a 360 nm y de 360 a 400 nm.

Procedimiento:

Para los estudios confirmatorios, las muestras deberán ser expuestas a la luz, proporcionando una iluminación global de no menos 1,2 millones de lux-hora y una energía en el ultravioleta cercano integrada de no menos de 200 vatios horas/metro cuadrado con el fin de poder hacer comparaciones directas entre el principio activo y el fármaco.

Las muestras se deben exponer una al lado de la otra mediante un sistema actinométrico químico validado con el fin de garantizar la exposición a la luz especificada o durante el período de tiempo adecuado cuando las condiciones se han controlado usando radiómetros/luxómetros calibrados.

Si se usan muestras protegidas (por ej., envueltas en papel de aluminio) como controles oscuros para evaluar la contribución del cambio inducido químicamente respecto al cambio total observado, estas se colocarán al lado de la muestra auténtica.

Normalmente, los estudios realizados en fármacos deberían llevarse a cabo de manera secuencial, comenzando con el estudio del producto totalmente expuesto, prosiguiendo a continuación, si es necesario, con el producto en el acondicionamiento inmediato y seguidamente en el acondicionamiento comercial. El análisis debe proseguir hasta que los resultados demuestren que el fármaco está adecuadamente protegido de la luz.

Para algunos productos, donde se ha demostrado que el acondicionamiento primario es completamente impenetrable a la luz, tales como tubos o latas de aluminio, el estudio normalmente sólo se realizará en el fármaco expuesto directamente.

Los procedimientos analíticos usados deben ser adecuadamente validados.

Se tomarán todas las precauciones necesarias para garantizar que se tienen en cuenta las características físicas de las muestras de estudio y se tomarán todas

las medidas necesarias, tales como enfriar y/o colocar las muestras en envases cerrados, para garantizar que se reducen al mínimo los efectos de los cambios en los estados físicos, tales como sublimación, evaporación o fusión. Todas estas precauciones deben ir destinadas a proporcionar la mínima interferencia con la irradiación de las muestras de estudio. También se deberán considerar las posibles interacciones entre las muestras y cualquier material utilizado para los envases o para la protección general de la muestra, y dichas interferencias se eliminarán siempre que no sean relevantes para la realización del estudio.

Las muestras deberán colocarse de forma que se ofrezca la máxima área de exposición a la fuente de luz.

Si no es posible la exposición directa (por ej., debido a la oxidación de un producto), la muestra debería colocarse en un envase transparente inerte protector adecuado (por ej., cuarzo).

Si se necesita analizar el fármaco en el acondicionamiento inmediato o en el formato comercial, las muestras se colocarán horizontalmente o transversalmente con respecto a la fuente de luz, lo que proporcione la exposición más uniforme de las muestras.

Al final del período de exposición, las muestras se deben examinar para detectar cualquier cambio en las propiedades físicas (por ej., aspecto, claridad o color de la solución, disolución/disgregación en formas farmacéuticas, tales como cápsulas, etc.) y para valoración y análisis de los productos de degradación mediante un método adecuadamente validado para los posibles productos originados en los procesos de degradación fotoquímica.

Cuando se analizan muestras de polvo, la recogida de muestras debe garantizar que en los análisis individuales se utiliza una fracción representativa.

Si en el análisis se utilizan controles oscuros, el análisis de la muestra expuesta debería realizarse simultáneamente con el de cualquier muestra protegida usada como control oscuro.

Dependiendo del alcance del cambio, podría ser necesario un etiquetado o acondicionamiento especial con el fin de mitigar la exposición a la luz.

Cuando se evalúan los resultados de los estudios confirmatorios para determinar si el cambio debido a la exposición a la luz es aceptable, es importante considerar los resultados obtenidos en otros estudios formales de estabilidad con el fin de garantizar que el fármaco estará dentro de las especificaciones propuestas durante el período de validez.

Referencia bibliográfica:

1. Norma Oficial Mexicana NOM-0073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. [Internet]. Consultado el 11/5/2020. Disponible en:
https://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5440183
2. Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos. [Internet]. Consultado el 15/5/2020. Disponible en:
https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5375517&fecha=11/12/2014#:~:ext=Esta%20Norma%20tiene%20por%20objeto,de%20registro%20de%20medicamentos%20biotecnol%C3%B3gicos
3. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1B. Stability Testing: Photo Stability Testing of New Drug Substances and products. [Internet]. Consultado el 19/5/2020. Disponible en:
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163165/Q1B_Guideline_DEF_ES__0_.pdf.
4. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, ICH Harmonised Tripartite

Guideline Q3D: Elemental Impurities. [Internet]. Consultado el 19/5/2020. Disponible en: [ICH Official web site : ICH.](#)

5. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q5C: Stability Testing of Biotechnological/biological Products. [Internet]. Consultado el 19/5/2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163167/Q5C_Guideline_es_p.pdf.
6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1E: Evaluation for Stability Data. [Internet]. Consultado el 19/5/2020. Disponible en: [ICH Official web site : ICH.](#)

Anexo 1: Pruebas a considerar para los análisis. 1

Pruebas para sólidos	Pruebas para semisólidos	Pruebas para líquidos	Casos especiales (aerosoles, parches, spray nasal, implantes de aplicación subcutánea, dispositivos intrauterinos que liberan el fármaco.
Apariencia /Descripción/ Aspecto.	Apariencia /Descripción/ Aspecto.	Apariencia /Descripción/Aspecto.	Apariencia /Descripción/Aspecto.
Color	Color	Color	PH
Olor	Olor	Olor	Valoración
Valoración	Valoración	Valoración	Contenido de agua
PH	PH	PH	Contenido de conservadores
Desintegración	Material particulado	Contenido de conservadores	Adhesividad
Disolución	Pérdida de peso	Limite microbiano	Velocidad de liberación
Humedad	Viscosidad	Pirógenos o endotoxinas	Pérdida de peso

**GUÍA DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE FARMACOS Y
MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS.**

Versión: 00

Revisión : 0

Página: 22

		bacterianas	
Resuspendibilidad	Contenido de conservadores	Pérdida de peso	Tamaño de partícula
Tiempo de reconstitución	Esterilidad	Resuspendibilidad	Limite microbiano
Contenido de conservadores.	Limite microbiano	Volumen de sedimentación	Esterilidad
Limite microbiano.	Identidad	Identidad	Identidad.
Esterilidad/pirógenos o endotoxinas bacterianas			
Identidad			

Nota: Estas pruebas no son obligatorias para fármacos biotecnológicos, solo son aplicables aquellas que el fabricante considere apropiadas para el producto.

VI. Análisis de resultados:

En el 2018 la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) dio a conocer un listado de los medicamentos biotecnológicos con registro sanitario en México, siendo un total, de ese entonces de 21 medicamentos de distintas empresas. Esta cantidad de medicamentos biotecnológicos a comparación de los medicamentos obtenidos por síntesis orgánica, representan una gran minoría, lo que significa, que en México la producción de biotecnológicos no tiene gran impacto en comparación con otros países en los que las investigaciones y producción de dichos medicamentos van en aumento. Esto no es un determinante para que México no contemple en un futuro optar por tratamientos más sofisticados usando productos biotecnológicos. En este sentido, las Autoridades Reguladoras de Medicamentos de los países que producen fármacos y medicamentos biotecnológicos, han creado y modificado las normativas de control y regulación de medicamentos con la finalidad de asegurar que estos productos sean seguros, eficaces y de calidad.

Si bien, aunque existe una norma nacional oficial en donde se describen los lineamientos y procedimientos para realizar los estudios de estabilidad que de producen y comercializan en México, la norma no contempla los fármacos o medicamentos biotecnológicos de forma directa, para ello la regulación sanitaria ofrece documentos de consulta de instancias reconocidas como la Organización Mundial de la Salud (OMS), International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, ICH Harmonised Tripartite Guidelines, cuyo contenido son recomendaciones para realizar los estudios de estabilidad. Una de las desventajas de la información de los documentos y normas antes mencionadas, tienen el defecto de ser muy generales en cuanto a los procedimientos. Si bien el trabajo presentado es una armonización de algunas normas en relación a estudios de estabilidad con

finés de aplicación a fármacos y medicamentos biotecnológicos, para mostrar de una forma más clara y concisa la información hasta cierto punto, ya que no se entra en detalles como especificaciones puntuales, por ejemplo, valores en concentraciones de sustancias, límites, condiciones particulares entre otros. A continuación se clarificarán algunos puntos de la guía que se describen de forma muy general y de algunas limitaciones que hacen que el contenido de la guía no especifique ciertos puntos como lo antes dicho anteriormente.

Primeramente para el diseño de los estudios de estabilidad conforme a la regulación, se debe contar como mínimo la siguiente información:

1. Identificación del producto

- Nombre

- Concentración

- Forma farmacéutica

- Dosis

2. Antecedentes de los lotes

- Lugar de fabricación

- Número de lote

- Tamaño de lote (unidades)

- Material de envase

3. Condiciones de estudio

- Temperatura y margen de tolerancia

Humedad y margen de tolerancia (para envases no impermeables)

Otras, como por ejemplo., luz disposición del producto (derecho, invertido), etc.

4. Características a evaluar

Organolépticas (cuando aplique)

Físicas

Químicas

Microbiológicas

5. Tiempo de análisis

Muestreo proyectado²³

Los requisitos están sujetos a cambio, dependiendo del producto biotecnológico en relación a sus características y a los fines terapéuticos para los que van dirigidos.

Como se ha venido mencionando, los productos biológicos y biotecnológicos son particularmente sensibles a diversos factores, principalmente a la temperatura, lo que hace que sea un factor crucial en los estudios de estabilidad, en la guía se describen algunas de las condiciones en las cuales deben estar basados los estudios según la normativa pero estas condiciones se pueden ajustar con información científica que sustente el cambio.

Los motivos del por qué es tan complejo la producción y manipulación de los productos biotecnológicos se atribuyen a ciertos factores y características del mismo, por ende, las condiciones a los que se somete

cada producto en los estudios son muy específicos, algunos de los factores que sustentan las condiciones de estudio son los siguientes:

Pequeños cambios en el proceso de producción que no estén considerados al realizar los estudios de estabilidad, pueden ocasionar cambios en la composición del producto final y en consecuencia tener implicaciones clínicas.

Debido a su complejidad molecular y su perfil de sustancias relacionadas, puede inducir a la formación de anticuerpos y desencadenar respuestas inmunitarias.

Su importancia de su desarrollo se basa en un profundo conocimiento de la biología tanto de la molécula terapéutica como de la enfermedad que se va a tratar.

Teniendo en consideración lo antes mencionado sobre la complejidad de los productos biotecnológicos, otro de los problemas que se presentan para los estudios de estabilidad son los métodos indicativos de estabilidad. Como es descrito en la guía, no existe solo un método indicativo de estabilidad, por lo que generalmente se requiere de varios métodos. Los métodos indicativos de estabilidad para biotecnológicos deben tener tres características muy importantes, los métodos deben ser validados, selectivos y específicos en cuanto al contenido del fármaco, productos de degradación y otros compuestos que sean relevantes para los estudios de estabilidad y que puedan brindar mayor información, para cada caso en particular.

Algunos de los métodos más utilizados son electroforesis (SDS-PAGE), inmunoelectroforesis western blot, enfoque isoeléctrico, cromatografía de alta resolución (por ejemplo, cromatografía fase inversa, filtración en gel, intercambio iónico, cromatografía por afinidad), mapeo peptídico. Los

métodos pueden variar según su utilidad, los costos que generan, su complejidad, entre otros.³¹

Una forma utilizada para evaluar la aptitud de los métodos analíticos que se propongan, es someter el producto a degradación forzada, estos estudios además brindan datos sobre productos y mecanismos de descomposición. Su naturaleza dependerá del tipo de sustancia y producto farmacéutico.

Como recomendación, los ensayos pueden realizarse sobre un único lote de material e incluir el efecto de temperaturas superiores a las condiciones propuestas del fabricante, incluyendo el efecto de la humedad, la oxidación, fotólisis y su susceptibilidad a distintos valores de PH.²¹

Hay que resaltar un punto importante, cuando de fármacos y medicamentos biotecnológicos se trata, en el momento que el fabricante decida realizar cambios de formulación, de producción o de envase, se deberá presentar nuevos estudios estabilidad, en donde avale que el producto mantiene sus atributos de calidad dentro de los límites especificados en relación a los cambios realizados.

En algunos casos, cuando el medicamento necesite ser mezclado en alguna solución o vehículo, se deben realizar estudios de estabilidad de la solución reconstituida. Si el producto se utiliza inmediatamente de ser reconstituido no es necesario realizar los estudios de estabilidad del producto reconstituido.²³

Los datos que se generen del estudio de estabilidad del principio activo deben ser parte del soporte de las condiciones de almacenamiento.

Los productos biotecnológicos que son termolábiles que requieren condiciones de almacenaje a bajas temperaturas., se podrán realizar excursiones de temperatura con el motivo de monitorear el comportamiento del producto biotecnológico al romperse la cadena de frío. En otro sentido,

la información recopilada de la excursión de temperatura podría ser de utilidad si se desea desarrollar protocolos de acción para el destino de los productos que fueron expuestos a temperaturas fuera de rango indicados por el fabricante.

Retomando la idea de que los productos biotecnológicos tienen controles muy estrictos en su producción y su manipulación, no están exentos de presentar variaciones en sus atributos, pequeñas variaciones se consideran normales en la fabricación y en el análisis, pero es importante que el medicamento se formule con la intención de proporcionar 100 por ciento de la cantidad de fármaco declarada. Si los valores del ensayo de los lotes utilizados para sustentar la solicitud de registro son mayores del 100 por ciento de lo declarado en la etiqueta al momento de la liberación del lote, después de tomar en cuenta las variaciones de fabricación y de análisis, se puede sobreestimar el período de vida útil propuesto en la solicitud. Por otro lado, si el valor del ensayo de un lote es menor al 100 por ciento de lo indicado en el marbete al momento de la liberación del lote, podría caer por debajo del criterio de aceptación antes del término de la vida útil propuesta.

Se debe adoptar un método sistemático en la presentación y la evaluación de la información de estabilidad. La información de estabilidad debe incluir, conforme sea apropiado, los resultados de las pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, incluyendo aquellas relacionadas con los atributos particulares de la forma de dosificación (por ejemplo, velocidad de disolución para las formas de dosificación sólidas orales).

Los conceptos básicos de la evaluación de los datos de estabilidad son los mismos para los estudios de uno o de varios factores y para los estudios de diseño completo. En este punto hay que aclarar que para los productos biotecnológicos, en un estudio de estabilidad, los diseños reducidos no aplican.

Los datos para todos los atributos deben ser presentados en un formato adecuado (por ejemplo, tabular, gráfico, narrativo), y se debe incluir una evaluación de estos datos en la solicitud. Los valores de los atributos cuantitativos en todos los puntos deben reportarse conforme lo medido (por ejemplo, el ensayo como porcentaje de lo declarado en el marbete). Si se realiza un análisis estadístico, debe señalarse y justificarse el procedimiento utilizado y las hipótesis que sustentan el modelo. Se debe incluir un resumen tabulado de los resultados del análisis estadístico y/o la presentación gráfica de los datos a largo plazo.

La información para el tratamiento de los datos de los estudios de estabilidad se detalla en la guía tripartita armonizada de la ICH evaluación de datos de estabilidad QIE.³⁰

El presente trabajo, además de su principal objetivo de ser una guía para estudios de estabilidad para fármacos y medicamentos biotecnológicos, esta guía puede servir también como un ejemplo muy general de la armonización de normas nacionales e internacionales y que pueda servir como una forma de crear y actualizar normas nacionales, con fines de mejorar la eficiencia en la industria farmacéutica y así obtener productos de mejor calidad. Un ejemplo de esta idea se encuentra la conferencia internacional sobre la armonización de los requisitos técnicos para el registro de fármacos para uso humano (ICH). Tras el esfuerzo de armonización, la fuerza impulsora es la necesidad de mejorar la disponibilidad de los productos farmacéuticos y de responder a las fuerzas del comercio internacional con reglamentaciones técnicas normalizadas apropiadas sobre inocuidad, calidad y eficacia. Al reducir la duplicación innecesaria de requisitos reglamentarios, se estima que los progresos terapéuticos serán más rápidos y con menor costo de desarrollo. Comprende procedimientos completos de registro de los medicamentos, servicios de inspección farmacéutica y cumplimiento certificado de las prácticas adecuadas de fabricación.

La iniciativa de la ICH fue adoptada a fin de armonizar la documentación necesaria para el desarrollo de medicamentos y la ulterior evaluación reglamentaria de los productos que contienen nuevas entidades químicas o sustancias obtenidas por biotecnología.⁵¹

México, si bien no es el mayor productor de medicamentos, pero está posicionado como un productor de importancia de medicamentos de alta tecnología, por esta razón, es de considerar que la regulación sanitaria mexicana mejore la forma en la creación de normas y sus directrices, en las que se aborde de manera más extensa la información, considerando la armonización de las normas nacionales con las internacionales, esto con el fin de que el desarrollo farmacéutico vaya a la par de la modernización y desarrollo de fármacos, procesos y tecnologías de la industria farmacéutica.

VII. Conclusiones:

Se obtuvo una guía documental, la cual describe los lineamientos para la realización de estudios de estabilidad a fármacos y medicamentos biotecnológicos.

El contenido de la guía es presentado acorde a un escrito libre, donde además de los lineamientos requeridos para realizar estudios de estabilidad a fármacos y medicamentos biotecnológicos, se presenta como una forma de armonización de normas con el fin de homologar la información que contienen.

VIII. Referencias:

1. Secretaría de Salud., Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios: marco regulatorio básico [Internet]. Consultado el 20/4/2020. Disponible en: <http://portaltransparencia.gob.mx/pdf/1241.pdf> www.cofepris.gob.mx (Marco jurídico, reglamentos)
2. Franco ML, Savio E. Medicamentos biotecnológicos Conceptos básicos y relevancia en el contexto clínico. [Internet]. Consultado el 7/5/2020 Disponible en: http://www.tendenciasenmedicina.com/imagenes/imagenes33/art_03.pdf
3. Ferro A, Boyce M. Biological therapies: a long way on from Jenner. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76:161-3.
4. Brown KR. The regulation of biological products. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990;9:502-5.
5. Honorato J. Diferencias entre medicamentos de síntesis química y de origen biotecnológico. *Rev Esp Econ Salud.* 2007;6:334-8.
6. CGCOF. Panorama de los Biofármacos en España. In: *Punto Farmacológico* nº 56; 2011.
7. Johnson IS. The trials and tribulations of producing the first genetically engineered drug. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2:747-51.
8. Chirino AJ, Mire-Sluis A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. *Nat Biotechnol.* 2004;22:1383- 91.
9. Tejerina T, Medina U. Fármacos Biotecnológicos, Biosimilares, Bioequivalentes. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica.* 2012;10:233-8.
10. CGCOF. Medicamentos biotecnológicos y biosimilares. *Panorama Actual del Medicamento.* 2013;37:503-8. 9.
11. Brunko P. Community requirements relating to drugs derived from human blood and plasma. *Ann Pharm Fr.* 1994:89-98.

12. FDA. International Conference on Harmonisation; guidance on quality of biotechnological/biological products: derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products; availability. Notice. Food and Drug Administration, HHS. Fed Regist. 1998;63:50244-9.
13. Ahmed I, Kaspar B, Sharma U. Biosimilars: impact of biologic product life cycle and European experience on the regulatory trajectory in the United States. Clin Ther. 2012;34:400-19.
14. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of The Council. [Internet]. Consultado el 10/5/2020. Disponible en: (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol/reg_2004_726/reg_2004_726_cons_en.pdf)
15. Timón M, Ruiz S. Bases regulatorias de los medicamentos de origen biotecnológico. Rev Esp Econ Salud. 2007.
16. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. Nonclinical and clinical issues. [Internet]. Consultado el 11/5/2020. (Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2_009/09/WC50000393.5.pdf)
17. Listado de Medicamentos No Sustituibles: Biológicos. [Internet]. Consultado el 11/5/2020. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscarNoSustituibles&tipo=1>.
18. Ley General de Salud. capítulo 12: Productos biotecnológicos. [Internet]. Consultado el 15/5/2020. Disponible en: <https://mexico.justia.com/federales/leyes/ley-general-de-salud/titulo-decimo-segundo/capitulo-xii-bis/>.
19. Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos. [Internet]. Consultado el 15/5/2020. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5375517&fecha=11/12/20

- Drug Substances and Drug Products. [Internet]. Consultado el 19/5/2020. Disponible en: [ICH Official web site : ICH](#)
28. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1B. Stability Testing: Photo Stability Testing of New Drug Substances and products. [Internet]. Consultado el 19/5/2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163165/Q1B_Guideline_DEF_ES__0_.pdf
29. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q3D: Elemental Impurities. [Internet]. Consultado el 19/5/2020. Disponible en: [ICH Official web site : ICH](#)
30. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1E: Evaluation for Stability Data. [Internet]. Consultado el 19/5/2020. Disponible en: [ICH Official web site : ICH](#)
31. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q5C: Stability Testing of Biotechnological/biological Products. [Internet]. Consultado el 19/5/2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163167/Q5C_Guideline_es_p.pdf.
32. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Comparability Protocols for Human Drugs and Biologics: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information – Guidance [internet]. Silver Spring: Comité de expertos de la FDA; 2016. Consultado el 19/5/2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM496611.pdf>.
33. Luz Stella Ospina de Nigris. El método de análisis para los estudios de estabilidad y de biodisponibilidad de medicamentos. Parte I. REVISTA

- COLOMBIANA DE CIENCIAS QUIMICO-FARMACÉUTICAS. [Internet]. Consultado el 25/5/2020. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.com>.
34. Joan Garre, Gerente. Importancia de los estudios de estabilidad. febrero 28, 2017. Laboratorios Entema, S.L. [Internet]. Consultado el 25/5/2020. Disponible en: <https://entema.es/importancia-de-los-estudios-de-estabilidad/>
35. Stability of pharmaceutical products: collected papers given at a seminar, Salzburg, 9-11 June 1976. [Internet]. Consultado el 25/5/2020. disponible en: Secretariat to the Convention for the Mutual Recognition of Inspections in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products, c/o EFTA Secretariat, 9-11 rue de Varembe, 1202 Ginebra, Suiza.
36. Cartwright AC. The design of stability trials (memorandum and conclusions). Londres, European Organization for Quality Control, Section for Pharmaceutical and Cosmetic Industries, 1986.
37. Secretaría de Salud. La regulación de México para medicamentos biotecnológicos se encuentra a la vanguardia a nivel mundial. 21 de octubre de 2015. [Internet]. Consultado el 25/5/2020. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/la-regulacion-de-mexico-para-medicamentos-biotecnologicos-se-encuentra-a-la-vanguardia-a-nivel-mundial>.
38. Christian López Silva. México retoma un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables. Gaceta médica de México, 2012; 148. 83-90.
39. SCR consultores. Regulación de medicamentos biotecnológicos. 21 de mayo, 2019. [Internet]. Consultado el 25/5/2020. Disponible en: [Regulación de Medicamentos Biotecnológicos - SCR Consultores](#).
40. Farmacopea de los EE.UU, USP XXIV & NF 19. 2008, The United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, MD.
41. Ammann C. Stability Studies Needed to Define the Handling and Transport Conditions of Sensitive Pharmaceutical or Biotechnological Products. PharmaScitech: [Internet]. Consultado el 26/5/2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225534/>

- 42.. European Medicines Agency: Biosimilars in the EU [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency: 2017. Consultado 26/5/2020. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp&mid=WC0b01ac0580bb8fda.
43. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1E. EVALUACIÓN DE DATOS DE ESTABILIDAD. [Internet]. Consultado 26/5/2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163168/Q1E_Guideline.pdf
[ES-MX.PDF](#).
44. Q. Sandra M. Santillán Carlos; La importancia de los estudios de estabilidad en medicamentos. Sep / Oct 2012 . vol. 10 / núm. 4. [Internet]. Consultado 26/5/2020. Disponible en: https://www.pharmatechespanol.com.mx/articulo/675.la_importancia_de_los_estudios_de_estabilidad_en_medicamentos.
45. Frenk J, Bobadilla JL, Sepúlveda J, Rosenthal J, Ruelas E. Un modelo conceptual para la investigación en salud pública. Bol Of Sanit Panam. 1991;111(6):485-96.
46. Abulafia D, Castañeda G. Medicamentos biotecnológicos y biocomparables, una alternativa farmacológica innovadora y eficaz en la que debemos tener efectivas normas de seguridad. 2011. Iniciativa Biotecnología Segura, Fundación Panamericana para la Salud y la Educación. [Internet]. Consultado 26/5/2020. Disponible en: www.biotecnologiasegura.com
47. EMEA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products, Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency, CHMP/437/04, 30 de octubre de 2005. [Internet] Consultado 1/8/2020. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf.
48. Kozlowski S, Woodcock J, Midthum K, Sherman RB. Developing the Nation's Biosimilars Program. N England J Med. 2011;365(5):385-8.

49. Patient Protection and Affordable Care Act, EE.UU., 23 de marzo de 2010. [Internet]. Consultado 1/8/2020. Disponible en: <http://www.healthcare.gov/law/full/index.html>.
50. Procedimiento de Consulta y Mejora Regulatoria, Comisión Federal de Mejora Regulatoria, Expediente n.o 02/0908/210710. [Internet]. Consultado 1/8/2020. Disponible en: http://www.cofemer.gob.mx/regulaciones/scd_expediente_3.asp?id=02/0908/210710.
51. Biblioteca de los sistemas de salud de la OMS, Armonización de los requisitos técnicos para el registro de fármacos para uso humano, boletín de medicamentos esenciales n.030. [Internet]. Consultado 8/9/2021. Disponible en: [Boletín de medicamentos esenciales - No. 030: Reglamentación farmacéutica: Armonización mundial y la Conferencia Internacional sobre Armonización \(digicollection.org\)](#)

Cronograma

Mes	Junio					julio					Agosto					Septiembre					Octubre				
	Semana					Semana					Semana					Semana					Semana				
Actividad	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Recopilación de la información	/																								
Elaboración del anteproyecto		/	/	/	/	/	/	/	/	/															
Revisión, corrección y ampliación de la información											/	/	/	/	/	/	/								
Elaboración de la guía (Proyecto)																	/	/	/	/	/				
Revisión del Proyecto																					/				
Correcciones																						/	/		
Entrega de proyecto																									/