

00524  
52



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

DETERMINACION DE LA ESTABILIDAD DE  
MEDICAMENTOS EN MEXICO

**TRABAJO ESCRITO VIA CURSOS DE  
EDUCACION CONTINUA  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
CLAUDIA FLORES HERNANDEZ**



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

MEXICO, D.F.

2003

A



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.

# PAGINACIÓN DISCONTINUA

JURADO ASIGNADO

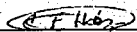
PRESIDENTE: GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ  
VOCAL: MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS  
SECRETARIO: PEDRO SALVADOR VALADEZ ESLAVA  
1er. SUPLENTE: RAUL LUGO VILLEGAS  
2° SUPLENTE: ZOILA NIETO VILLALOBOS

SITIO DONDE SE DESARROLLA EL TEMA:  
FACULTAD DE QUÍMICA.

ASESOR DEL TEMA:

  
\_\_\_\_\_  
PROFRA. GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ

SUSTENTANTE

  
\_\_\_\_\_  
CLAUDIA FLORES HERNÁNDEZ

B

## ÍNDICE

<b>OBJETIVO.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>OBJETIVO DE LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-1993 ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.....</b>	<b>5</b>
<b>MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD....</b>	<b>6</b>
<b>REGISTRO DE UN MEDICAMENTO.....</b>	<b>11</b>
<b>MEDICAMENTOS DE IMPORTACIÓN.....</b>	<b>20</b>
<b>EJEMPLO DE UN PROTOCOLO DE ESTABILIDAD.....</b>	<b>21</b>
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>29</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>30</b>

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: CLAUDIA FIERES  
HERNANDEZ

FECHA: 15 OCTUBRE - 2003

FIRMA: [Firma]

## **DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN MÉXICO**

### **OBJETIVO:**

**Dar a conocer los requisitos que deben cumplir ante la Secretaría de Salud las compañías farmacéuticas con relación a la estabilidad de los medicamentos que deseen registrar.**

## INTRODUCCIÓN

Antes de la década de los cincuenta la evaluación de la estabilidad de los medicamentos era un proceso completamente empírico.

El medicamento en estudio se controlaba con respecto a la actividad del principio activo y a su funcionalidad a lo largo del tiempo. Antes del lanzamiento del medicamento al mercado era necesario evidenciar su estabilidad durante el tiempo estimado que permanecería a la venta, esto podría tardar de tres a cuatro años, y si después de éste tiempo, el medicamento no satisfacía las especificaciones requeridas era necesario reformular, con lo cual se extendía aún más el lanzamiento del medicamento al mercado, aumentando los costos para el laboratorio que lo fabricaba.

Esto hizo evidente la necesidad de métodos para evaluar anticipadamente la estabilidad de los medicamentos, así como también de un método científico con el que se pudiese predecir las condiciones óptimas para su estabilidad.

En los cincuenta, se observó en las revistas farmacéuticas la proliferación de publicaciones referentes a la aplicación de la cinética química y de la química orgánica para el estudio cuantitativo de la degradación de los medicamentos en función del tiempo en distintas condiciones.

La idea que guo estos estudios fue que las leyes básicas de la Química eran suficientes para correlacionar niveles y magnitudes de factores como acidez, temperatura, radiación con el grado de degradación del fármaco en el tiempo.

De esta manera, la estabilidad de las formulaciones podía ser predicha en un tiempo mucho menor.<sup>1</sup>

**¿Pero, cómo se ha determinado la estabilidad de medicamentos en México?**

**El presente trabajo describe los aspectos relevantes de las pruebas de estabilidad requeridas por la Secretaría de Salud para los medicamentos en México.**



**OBJETIVO DE LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-1993,  
ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.**

El objetivo está encausado a asegurar que los medicamentos se mantengan dentro de los límites de aceptación desde que son fabricados y durante el tiempo que permanecen en el mercado.

La Norma se emite con el objeto de establecer los requisitos de los estudios de estabilidad que deben efectuarse a los medicamentos nacionales o importados que se comercialicen en México de tal forma que se garantice la conservación de sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biológicas por un tiempo determinado y que tenían al momento de ser fabricados.<sup>2</sup>

En esta norma se establecen los requisitos para llevar a cabo y reportar los estudios de estabilidad de medicamentos.

Estos estudios serán la evidencia documentada de los cambios que pudiera tener el medicamento en el transcurso de su vida útil, bajo la influencia de factores ambientales como la temperatura, humedad y luz.

El objetivo del organismo de control, la Secretaría de Salud, es proveer la identidad, efectividad, inocuidad y pureza del medicamento en el momento de ser usado por el paciente, por lo que define los siguientes términos:

**ESTABILIDAD, ESTUDIOS DE ESTABILIDAD, PERIODO DE CADUCIDAD,  
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO, MEDICAMENTO, MÉTODO  
INDICATIVO DE ESTABILIDAD, PROTOCOLO DE ESTABILIDAD, VALIDACIÓN.**

## MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD

### **ESTABILIDAD:**

Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material que mantiene durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.<sup>2</sup>

Es importante averiguar durante cuanto tiempo el medicamento cumple con sus especificaciones bajo determinadas condiciones ambientales. Para investigar la estabilidad del medicamento se utilizan dos métodos:

#### 1.- ESTABILIDAD A LARGO PLAZO:

Es aquella en la que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.<sup>2</sup>

#### 2.- ESTABILIDAD ACELERADA:

Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio de condiciones exageradas de almacenamiento.<sup>2</sup>

### **ESTUDIOS DE ESTABILIDAD:**

Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.<sup>2</sup>

#### PERIODO DE CADUCIDAD:

Es el tiempo estimado durante el cual el lote de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.<sup>2</sup>

#### CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO PARTICULARES:

Las condiciones específicas y diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, las cuales se deben indicar en el marbete del medicamento.<sup>2</sup>

#### CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO NORMALES:

La conservación de los medicamentos en locales secos (no más de 65% de humedad relativa), bien ventilados a temperatura ambiente (entre 15° C y 30° C), al abrigo de la luz intensa y de olores extraños u otras formas de contaminación.<sup>2</sup>

#### MEDICAMENTO:

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

## **MÉTODO ANALÍTICO INDICATIVO DE ESTABILIDAD:**

Método analítico cuantitativo basado en las características químicas estructurales o en las propiedades biológicas de cada fármaco de un medicamento, capaz de distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y de sus productos de degradación, de manera que el fármaco pueda ser cuantificado con exactitud y precisión.<sup>2</sup>

## **PROTOCOLO DE ESTABILIDAD:**

Conjunto de indicaciones relativas al manejo de las muestras, a las pruebas, métodos analíticos y condiciones del estudio de estabilidad (tiempo, temperatura, humedad, luz, frecuencia de los análisis).<sup>2</sup>

## ***VALIDACIÓN:***

Acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina.<sup>2</sup>

La validación de un método analítico debe cumplir con las características de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y/o repetibilidad y especificidad.<sup>2</sup>

### **➤ LINEARIDAD:**

La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado.<sup>2</sup>

➤ **EXACTITUD:**

La exactitud de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les han adicionado cantidades conocidas de la sustancia.<sup>2</sup>

➤ **PRECISIÓN:**

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de Desviación Estándar Relativa o del Coeficiente de Variación.<sup>2</sup>

➤ **REPRODUCIBILIDAD:**

Es la precisión de un método analítico expresado como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferente día, en el mismo y/o diferentes laboratorios, utilizando el mismo o diferentes equipos).<sup>2</sup>

➤ **REPETIBILIDAD:**

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, equipo, laboratorios).<sup>2</sup>

### ▷ ESPECIFICIDAD:

Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.<sup>2</sup>

Con esto se aportarán pruebas sobre la calidad de los medicamentos por los resultados experimentales que tiene una base científica.<sup>1</sup>

Ya que las exigencias son similares para todos los medicamentos, se sabe que la administración de un medicamento por vía intravenosa suele significar un riesgo mayor para el paciente, que otras formas de administración. Lo cual hace que la estabilidad de un inyectable requiera especial cuidado.<sup>1</sup>

## **REGISTRO DE UN MEDICAMENTO**

Para que un medicamento nuevo sea autorizado o para modificar condiciones de registro de uno existente, las pruebas de estabilidad acelerada se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro entendiéndose por:

**LOTE PILOTO:** La fabricación de un medicamento por un procedimiento representativo y que simule aquel que será utilizado durante la producción rutinaria para comercialización.<sup>2</sup>

**LOTE DE PRODUCCIÓN:** Lote destinado para los fines de comercialización.<sup>2</sup>

Los estudios se realizarán considerando el siguiente cuadro:

### **CONDICIONES ESPECÍFICAS**

#### **MEDICAMENTOS CON FÁRMACOS NUEVOS**

**(TIEMPO 180 DÍAS)**

<b>FORMA FARMACÉUTICA</b>	<b>CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO</b>	<b>ANÁLISIS (DÍAS)</b>
<b>SÓLIDA</b>	<b>40° C ± 2° C</b>	<b>30, 60,</b>
	<b>HR 75% ± 5%</b>	<b>90, 180.</b>
<b>LIQUIDA Y SEMISÓLIDA</b>	<b>40° C ± 2° C</b>	<b>30, 60,</b>
	<b>HA</b>	<b>90, 180</b>
<b>SÓLIDA</b>	<b>30° C ± 2° C</b>	<b>INICIAL,</b>
	<b>HA</b>	<b>90, 180</b>

HR.- Humedad relativa

HA.- Humedad ambiente

Cabe señalar que el tamaño del lote mínimo es un tema de controversia en México debido a que se ha propuesto hacer un tamaño de lote que sea el 10% de un lote de producción, sin embargo, muchos laboratorios al manejar principios activos de un costo muy elevado no están dispuestos a realizarlo, hasta ahora se realizan lotes que permiten cumplir con las pruebas exigidas por la Secretaría de Salud.

Las pruebas de estabilidad acelerada a que es sometido el medicamento, darán la seguridad de que el producto envasado está dentro de las especificaciones señaladas.

El material de empaque es indispensable para la producción de un medicamento, por esta razón en la producción deben observarse las buenas prácticas de fabricación.

La Norma Oficial Mexicana define como envases:

**ENVASE PRIMARIO:** Recipiente o material que esta en contacto con el medicamento.<sup>2</sup>

**ENVASE SECUNDARIO:** Material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario.<sup>2</sup>

El material de empaque debe estar diseñado de tal forma que el contenido pueda extraerse apropiadamente según el uso del medicamento, debe protegerlo y no ejercer ninguna interacción física y/o química que pueda alterar la calidad del mismo.

Es importante señalar que el envase o material de empaque debe estar libre de materiales extraños.



**CONDICIONES ESPECÍFICAS**  
**MEDICAMENTOS CON FÁRMACOS CONOCIDOS**  
**(TIEMPO 90 DÍAS)**

FORMA FARMACÉUTICA	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS (DÍAS)
SÓLIDA	40° C $\pm$ 2° C HR 75% $\pm$ 5%	30, 60, 90
LIQUIDA Y SEMISÓLIDA	40° C $\pm$ 2° C HA	30, 60, 90.
PARA TODA FORMA FARMACÉUTICA	30° C $\pm$ 2° C HA	INICIAL Y 90.

**EL PERIODO DE CADUCIDAD TENTATIVO:**

Es el periodo de caducidad provisional que otorga la Secretaría de Salud basándose en los estudios de estabilidad acelerada que presentan los laboratorios cuando desean registrar un medicamento.

**REQUISITOS PARA OBTENER UN PERIODO DE CADUCIDAD TENTATIVO DE 24 MESES:**

Los datos analíticos de los estudios de estabilidad acelerada, que demuestren que no hay cambios en los límites de especificaciones tales como:

- Por ciento de pérdida de la potencia inicial, por abajo del límite inferior especificado en la monografía del producto.

- Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación.
- Se excedan límites de pH.
- No se cumplan con las especificaciones de disolución.
- No se cumplan con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas.
- Se excedan los límites microbiológicos y biológicos.

Estos datos deben ser confirmados con los estudios de estabilidad a largo plazo.<sup>2</sup>

El periodo de caducidad tentativo que tiene un medicamento abarca desde el primer día de su fabricación, el tiempo que dura su almacenaje, acondicionamiento además de su trasportación, distribución, venta y consumo, incluyendo la demanda del mercado, por esto, el periodo de caducidad se reduce considerablemente representando pérdidas económicas para la industria farmacéutica.

De aquí destaca la importancia de ampliar el periodo de caducidad al menos a 36 meses.

La ampliación del periodo de caducidad se logra demostrando, que el medicamento conserva sus características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas iniciales por un tiempo mayor al ya establecido en su fecha de caducidad inicial.

REQUISITOS PARA MEDICAMENTOS A LOS CUALES SE DESEE AMPLIAR EL PERIODO DE CADUCIDAD A 36 MESES O QUE SE ENCUENTREN EN EL MERCADO SIN INDICAR FECHA DE CADUCIDAD.

Se realizará en 3 lotes bajo cualquiera de las siguientes condiciones:

CONDICIONES	TIEMPO	FACTORES AMBIENTALES
PRIMERA	1 AÑO	Temperatura de anaquel, más 3 meses a $40^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ con HR de 75% para sólidos, y a $40^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ para líquidos y semisólidos.
SEGUNDA	2 AÑOS	Temperatura de anaquel, mas 1 año a $30^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$
TERCERA	4 AÑOS	Condiciones de anaquel

HR.- Humedad relativa.

En cualquiera de los casos se debe confirmar el plazo de caducidad tentativo con estudios de estabilidad a largo plazo.<sup>2</sup>

#### ESTABILIDAD A LARGO PLAZO:

Estudio de estabilidad que evalúa las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.

#### CONDICIONES:

- Se debe llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción.
- Temperatura de  $30^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$  o las condiciones particulares.
- Por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativa.

#### FRECUENCIA DE ANÁLISIS:

- Cada 3 meses durante el primer año.
- Cada 6 meses durante el segundo año.
- Después anualmente.

Las pruebas de estabilidad a largo plazo aseguran que el medicamento envasado conservará su estabilidad en el lapso de almacenamiento que se le anticipa.

Estos datos de estabilidad tomados en conjunto constituyen el perfil de estabilidad.

#### *ESTUDIOS DE ANAQUEL.*

Estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de productos almacenados, en las condiciones normales o particulares.

El número de lotes que se deben analizar anualmente:

#### NUMERO DE LOTES

FABRICADOS POR AÑO	ANALIZADOS POR AÑO
1 A 20	1
MÁS DE 20	2

Esto se analizará durante 5 años.

El empleo de los estudios de estabilidad química y la aplicación consecuente en la estimación en los estudios de anaquel, nos permiten predecir el tiempo en que el medicamento va a permanecer estable, libre de sustancias relacionadas que se forman como producto de la degradación de la forma farmacéutica y/o del envase al ser almacenado por un tiempo determinado y se conserve bajo las condiciones normales o particulares establecidas.

En el estudio de estabilidad de un medicamento se deben incluir las determinaciones para las características mencionadas a continuación en cada una de las formas farmacéuticas. Cuando el medicamento no requiera de algunas de las pruebas indicadas, se deberá sustentar técnicamente su eliminación.

En el caso de sustancias relacionadas y/o productos de degradación la Norma Oficial Mexicana, indica que se determinarán únicamente si la monografía correspondiente así lo establece, sin embargo los laboratorios deberían desarrollar un método para la identificación y cuantificación de los mismos.

En el siguiente cuadro se muestran las determinaciones que se realizarán a cada forma farmacéutica, de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana.<sup>2</sup>

FORMA FÁRMACEÚTICA	PARÁMETROS A EVALUAR	Y CUANDO PROCEDA
TABLETAS Y GRAGEAS	*Concentración del fármaco *Características organolépticas * Desintegración y/o disolución	*Humedad
CÁPSULAS Y OBLEAS	*Concentración del fármaco *Características organolépticas del contenido y de la cápsula u oblea	*Humedad
EMULSIONES Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el tapón para determinar si existe alguna interacción entre ellos, que afecte la estabilidad del producto.	*Concentración del fármaco *Características organolépticas *Viscosidad	*Pruebas de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos. *Límites microbianos *Esterilidad y prueba de irritabilidad ocular o en piel.

FORMA FARMACÉUTICA	PARÁMETROS A EVALUAR	Y CUANDO PROCEDA
SOLUCIONES Y SUSPENSIONES	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Concentración del fármaco</li> <li>*Características organolépticas</li> <li>*pH.</li> <li>*Límites microbianos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Resuspendibilidad (en suspensiones).</li> <li>*Pérdida de peso. (Envase de plástico).</li> <li>Prueba de eficacia y/o valoración de los mismos.</li> <li>*Esterilidad</li> <li>*Materia particulada</li> <li>*Pruebas de irritabilidad ocular o en piel</li> </ul>
PÓLVOS Y LIOFILIZADOS Si el producto es para reconstituir se debe preparar de acuerdo a las instrucciones indicadas en la etiqueta	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Concentración del fármaco</li> <li>*Características organolépticas</li> <li>*Humedad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos.</li> <li>*Esterilidad</li> </ul>
Parámetros a examinar durante el periodo de conservación	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Concentración del fármaco</li> <li>*Características organolépticas</li> <li>*pH</li> </ul>	
AEROSOLES Y NEBULIZADORES	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Concentración del fármaco</li> <li>*Características organolépticas</li> <li>*Dosis entregadas, (mg/acción de la válvula)</li> <li>*Tamaño de partícula en suspensiones.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Límites microbianos o la cuenta total de microorganismos aeróbios, cocos gram positivos y estafilococos coagulasa positivos.</li> </ul>
CREMAS, GELES, PASTAS, UNGÜENTOS Y POMADAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Concentración del fármaco</li> <li>*Características organolépticas</li> <li>*Homegencidad</li> <li>*Penetrabilidad y/o viscosidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*pH</li> <li>*Prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos.</li> <li>*Tamaño de partícula.</li> <li>*Pérdida de peso. (Envase de plástico)</li> <li>*Esterilidad</li> <li>*Prueba de irritabilidad ocular o en piel.</li> <li>*Límites microbianos</li> </ul>

FORMA FARMACEUTICA	PARAMETROS A EVALUAR	Y CUANDO PROCEDA
SUPOSITORIOS Y ÓVULOS	*Concentración del fármaco *Temperatura de fusión *Características organolépticas *Disolución y/o tiempo de licuefacción.	

\*2, 4, 8.

Si existen otros parámetros físicos, químicos o biológicos del medicamento no mencionados en esta norma que se vean afectados durante el estudio de estabilidad, se deben de determinar de acuerdo a lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos F.E.U.M. y sus suplementos<sup>6</sup>, así como lo que marca la bibliografía internacional reconocida.

Para todas las formas farmacéuticas no incluidas en esta norma, las pruebas físicas, fisicoquímicas, químicas, microbiológicas, y biológicas que se deben efectuar durante un estudio de estabilidad son, de las que ya incluye la FEUM y sus suplementos las que resulten indicativas de estabilidad, en caso de no existir en esta, lo que marca la bibliografía internacional reconocida.

Es en el caso en que un medicamento se indique por el fabricante para ser utilizado adicionado de otro, como en el caso de parenterales, vitaminas, entre otros, la mezcla debe ser estudiada de acuerdo a lo indicado en el etiquetado, en cuanto a la estabilidad de los fármacos.

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

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

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

***PARA MEDICAMENTOS DE IMPORTACIÓN:***

Para medicamentos de importación el periodo de caducidad tentativo debe ser confirmado con estudios de estabilidad a largo plazo, con muestras conservadas y analizadas en México, las excepciones deben ser concertadas y evaluadas con la Secretaría de Salud.

Se acepta la estabilidad del país de origen con el compromiso de realizar los estudios de estabilidad en México.



# **EJEMPLO DE UN PROTOCOLO DE ESTABILIDAD**

**PREPARADO FARMACÉUTICO:  
SOLUCIÓN INYECTABLE.  
ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA:  
ANTIEPILÉPTICO.  
LUGAR DONDE SE REALIZÓ:  
DEPARTAMENTO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO.**

## DESARROLLO FARMACÉUTICO

### PREPARADO FARMACÉUTICO: SOLUCIÓN INYECTABLE.

### ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA: ANTIEPILEPTICO.

### ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA.

#### 1.-DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó de acuerdo a lo indicado en la Norma Oficial Mexicana de la Secretaría de Salud NOM-073-SSA/1993 "Estabilidad de Medicamentos", publicada en el Diario Oficial el día 8 de Marzo de 1996.<sup>2</sup>

El estudio de estabilidad acelerada<sup>4</sup> se realizó en tres diferentes lotes de ampollitas de solución inyectable del antiepileptico<sup>5,6,7</sup>, obtenidas conforme al procedimiento de elaboración y fórmula estándar del Departamento de Desarrollo Farmacéutico<sup>9</sup>.

LOTE	No. AMPOLLETAS	FECHA FABRICACIÓN
001117-P	500	Noviembre, 2000
001118-P	500	Noviembre, 2000
001119-P	500	Noviembre, 2000

Se realizó un análisis inicial (To) con 12 ampollitas por cada lote.

Las muestras acondicionadas en ampollitas de 5.0 mL se colocaron en:

- Estufa de 30° C  $\pm$  2° C
- Estufa de 40° C  $\pm$  2° C

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Distribución de muestras analizadas por lote:

TEMPERATURA	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
30° C $\pm$ 2° C	---	---	12 AMPOLLETAS
40° C $\pm$ 2° C	12 AMPOLLETAS	12 AMPOLLETAS	12 AMPOLLETAS

Total de muestras analizadas por tres lotes, incluyendo To: 180 ampolletas

FÓRMULA DE LA SOLUCIÓN INYECTABLE

Cada mililitro contiene:

Principio activo                      50 mg

Vehículo c.b.p.                        1 mL

Descripción: Ampolletas de vidrio transparente con cinta blanca conteniendo cada una 5.0 mL de solución cuya acción farmacológica es antiepiléptico<sup>5, 6, 7</sup>.

PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

La estabilidad del inyectable se evaluó con los siguientes parámetros:

Estabilidad física: Aspecto, color y pH de la solución.

Estabilidad química: Realizándose por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución la identificación y valoración de principio activo, sustancias relacionadas o productos de degradación,

En los siguientes cuadros se presentan los resultados tanto de la estabilidad física como de la estabilidad química

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**DESARROLLO FARMACÉUTICO**

**ANTIÉPILEPTICO**

**SOLUCIÓN INYECTABLE**

**LOTE: 001117-P**

**ESTABILIDAD FÍSICA**

PARÁMETRO	CONDICIONES INICIALES	TEMP	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Aspecto de la solución:	Solución transparente, libre de partículas visibles.	30°C	--	--	S/C
		40°C	S/C	S/C	S/C
Color de la solución	Incolora	30°C	--	--	S/C
		40°C	S/C	S/C	S/C
pH	11.97	30°C	--	--	11.73
		40°C	11.76	11.82	11.69

S/C = Sin cambio

Marzo 2001

*Nombre y firma.*  
Químico de Desarrollo

*Nombre y firma.*  
Jefe de Desarrollo Farmacéutico

*Nombre y firma.*  
Gerente de Desarrollo Farmacéutico

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**DESARROLLO FARMACÉUTICO**

**ANTIEPILEPTICO**

**SOLUCIÓN INYECTABLE**

**LOTE: 001118-P**

**ESTABILIDAD FÍSICA**

<b>PARAMETRO</b>	<b>CONDICIONES INICIALES</b>	<b>TEMP</b>	<b>30 DÍAS</b>	<b>60 DÍAS</b>	<b>90 DÍAS</b>
Aspecto de la solución:	Solución transparente, libre de partículas visibles.	30°C	--	--	S/C
		40°C	S/C	S/C	S/C
Color de la solución	Incolora	30°C	--	--	S/C
		40°C	S/C	S/C	S/C
pH	12.06	30°C	--	--	11.78
		40°C	11.88	11.94	11.72

S/C = Sin cambio

Marzo 2001

*Nombre y firma.*  
Químico de Desarrollo

*Nombre y firma.*  
Jefe de Desarrollo Farmacéutico

*Nombre y firma.*  
Gerente de Desarrollo Farmacéutico

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**DESARROLLO FARMACÉUTICO**

**ANTIÉPILEPTICO**

**SOLUCIÓN INYECTABLE**

**LOTE: 001119-P**

**ESTABILIDAD FÍSICA**

PARÁMETRO	CONDICIONES INICIALES	TEMP	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Aspecto de la solución:	Solución transparente, libre de partículas visibles.	30°C	--	--	S/C
		40°C	S/C	S/C	S/C
Color de la solución	Incolora	30°C	--	--	S/C
		40°C	S/C	S/C	S/C
pH	11.96	30°C	--	--	11.75
		40°C	11.80	11.86	11.69

S/C = Sin cambio

Marzo 2001

*Nombre y firma.*  
Químico de Desarrollo

*Nombre y firma.*  
Jefe de Desarrollo Farmacéutico

*Nombre y firma.*  
Gerente de Desarrollo Farmacéutico

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**DESARROLLO FARMACÉUTICO****ANTIÉPILEPTICO****SOLUCIÓN INYECTABLE****RESULTADO DE LA VALORACIÓN**

LOTES	TEMP.	INICIAL %	30 DÍAS %	60 DÍAS %	90 DÍAS %
001117-P	30° C	96.70	---	---	97.42
001118-P	30° C	104.85	---	---	101.95
001119-P	30° C	104.16	---	---	103.62
001117-P	40° C	96.70	95.03	95.87	96.28
001118-P	40° C	104.85	106.47	106.25	102.07
001119-P	40° C	104.16	106.00	106.47	102.05

*Especificaciones: 90.00 a 110.00%*

Marzo 2001.

*Nombre y firma.*  
Químico de Desarrollo

*Nombre y firma.*  
Jefe de Desarrollo Farmacéutico

*Nombre y firma.*  
Gerente de Desarrollo Farmacéutico

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## CONCLUSIONES:

### ESTABILIDAD QUÍMICA DEL FÁRMACO

Al término del estudio de estabilidad acelerada, los resultados obtenidos de la valoración del principio activo de la solución inyectable se mantuvieron dentro de los límites establecidos para la valoración (90.00 a 110.00%).

### ESTABILIDAD FÍSICA

En el transcurso de los 90 días la solución inyectable no presenta cambios significativos en sus características de aspecto, color y pH.

### VIDA DE ANAQUEL

Conforme a la evidencia presentada, se concluye que la formulación se mantendrá estable por lo menos dos años, si se conserva a temperatura ambiente (a no más de 30° C.).

*Nombre y firma.*  
Químico de Desarrollo

*Nombre y firma*  
Gerente de Desarrollo Farmacéutico

*Nombre y firma.*  
Jefe de Desarrollo Farmacéutico

*Nombre y firma.*  
Responsable sanitario

Marzo 2001.



### **CONCLUSIÓN:**

La Secretaría de Salud es el órgano regulatorio en México que ha publicado la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos. Con la cual establece los estudios necesarios para garantizar la conservación de las propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biológicas de los medicamentos que se deseen registrar en México.

Corresponde a la Secretaría de Salud evaluar los datos bibliográficos y el trabajo experimental, los cuales orientarán sobre la estabilidad de medicamentos y que servirán para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones del mismo.

Con esto se cumple el objetivo de la Norma Oficial Mexicana de generar evidencia documentada de los cambios que pudiera tener el medicamento en el transcurso de su vida útil, desde que transcurre el tiempo de fabricación y envasado de la formulación, así como el tiempo que permanece en el mercado. Con esta evidencia documentada se sustenta la seguridad, calidad e inocuidad clínica del medicamento.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. SBARBATI N. Estabilidad de medicamentos. ED. El ateneo, Argentina 1989.  
Págs. 135-179.
2. DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos. Publicado el viernes 8 de Marzo de 1996, Secretaría de Salud. Págs. 59-66.
3. ROMAN D Fernando, Innovación de desarrollo farmacéutico. 1ª Edición. Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C. México 1990.  
Págs. 83-86
4. GUIDANCE FOR INDUSTRY, Stability Testing of Drug Substances and Drug Products. June 1998.  
Págs.80-85. United States Pharmacopeia, USP 24/NF 19, National Publishing, Philadelphia P.A., Official Monographs: pág.1324-1327,2284.
5. European Pharmacopeia, Council of Europe, 1997, Pág. 1326-1327.
6. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7a Edición, Pág. 966-967, 1621-1623.
7. British Pharmacopeia, The Stationary Office Limited, 2000, pág. 1217-1218, 2167-2168.
8. DIPLOMADO EN ADMINISTRACION FARMACEUTICA (APUNTES).  
Modulo: Tecnología farmacéutica.  
Fecha: 4 al 15 de Noviembre de 2002.  
Lugar: Facultad de Química, edificio D, circuito institutos.
9. Estudio de Estabilidad Acelerada, IDF001, Departamento de Desarrollo Farmacéutico, Laboratorios Kendrick , S.A.