



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

“ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS”

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

“QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO”

P R E S E N T A

“MIGUEL URBINA CHÁVEZ”



MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: **Profesor: Georgina Margarita Maya Ruiz**

VOCAL: **Profesor: María Del Socorro Alpizar Ramos**

SECRETARIO: **Profesor: Efrén Hernández Baltazar**

1er SUPLENTE: **Profesor: Raúl Lugo Villegas**

2do SUPLENTE: **Profesor: Jorge Rafael Martínez Peniche**

FACULTAD DE QUÍMICA

Asesor: _____
QFB. Georgina Margarita Maya Ruiz

Sustentante: _____
Miguel Urbina Chávez

AGRADECIMIENTOS

Para poder realizar este trabajo de titulación de la mejor manera posible fue necesario del apoyo de muchas personas a las cuales quiero agradecer.

En primer lugar a Dios por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi espíritu en todo momento e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante toda la carrera.

A mis padres, quienes han sido un gran apoyo moral y económico durante la carrera. Gracias por su paciencia.

A mi asesora QFB Georgina Maya Ruiz, por todos los consejos para concluir este trabajo de la mejor manera posible; a la M en C Ma. del Socorro Alpizar Ramos y a la IQ Alejandra Soriano Arroyo por el apoyo brindado.

A mis hermanos y amigos por ayudarme y apoyarme sin condiciones.

INDICE

OBJETIVO. -----	1
INTRODUCCIÓN. -----	1
CAPÍTULO 1.	
Marco jurídico	
1.1 Marco jurídico nacional.-----	3
1.1.1 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.-----	3
1.2 Marco jurídico a nivel internacional.-----	5
CAPÍTULO 2.	
Estudios de estabilidad.	
2.1 Antecedentes.-----	11
2.2 Zonas climáticas.-----	16
2.3 Justificación de los estudios de estabilidad.-----	16
2.4 Condiciones de los estudios de estabilidad.-----	17
2.5 Cambios significativos.-----	20
2.6 Estudios de fotoestabilidad.-----	21
2.6.1 Fuentes de luz.-----	23
2.6.2 Procedimiento para pruebas de fotoestabilidad.-----	23
2.6.3 Fármacos y medicamentos.-----	24
2.6.4 Muestras.-----	25
2.6.4.1 Análisis de las muestras.-----	26
2.6.5 Análisis de los resultados.-----	27
2.6.6 Actinómetro de quinina.-----	27
2.7 Generalidades de los estudios de estabilidad.-----	28
2.7.1 Requisitos de los estudios de estabilidad.-----	28
2.7.2 Requisitos del lote.-----	28
2.7.3 Personal.-----	29

2.7.4 Instalaciones, cámaras y sistemas de control.-----	29
2.7.5 Procedimientos.-----	30
2.7.6 Protocolo de estabilidad.-----	30
2.7.7 Identificación de muestras.-----	31
2.7.8 Manejo de muestras.-----	31
2.7.9 Reporte de estabilidad.-----	32
2.8 Consideraciones a los estudios de estabilidad.-----	32
2.9 Pruebas a realizar de acuerdo a cada forma farmacéutica.-----	35
2.10 Desviaciones a los estudios de estabilidad.-----	39
Conclusiones. -----	40
Bibliografía. -----	41

Figuras y tablas.

I. Figura 1. Armonización internacional de la NOM-073-SSA1-2005.-----	13
II. Figura 2. Interrelación de la NOM-073-SSA1-2005 con otras normas mexicanas.-----	14
III. Figura 3. Diagrama de decisión para pruebas de fotoestabilidad.-----	22

Condiciones generales para los estudios de estabilidad de medicamentos nuevos.

IV. Tabla 1.-----	17
V. Tabla 2.-----	18
VI. Tabla 3.-----	18
VII. Tabla 4.-----	19
VIII. Tabla 5.-----	19

Condiciones generales para los estudios de estabilidad de medicamentos conocidos.

IX. Tabla 6.-----	20
-------------------	----

Pruebas a realizar de acuerdo a cada forma farmacéutica.

X. Tabla 7.-----	35
XI. Tabla 8.-----	36
XII. Tabla 9.-----	37
XIII. Tabla 10.-----	38



Objetivo:

Realizar una revisión de los requerimientos para llevar a cabo estudios de estabilidad de medicamentos en México.

Introducción¹

El objetivo de los estudios de estabilidad es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad y luz. También busca establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el período de caducidad.

El estudio y la determinación de la estabilidad de los medicamentos se han convertido en una necesidad de la industria farmacéutica moderna, a fin de poder garantizar la venta de los productos en el mercado, con una vida útil adecuada que les permita permanecer en la red de distribución con la potencia requerida.

Podemos decir que existen tres razones por las cuales se deben realizar estudios de estabilidad de fármacos y medicamentos:

I. Razón sanitaria

El hecho de que un fármaco sea inocuo, no significa que sus productos de degradación también lo sean, por ello es necesario conocer si durante el proceso de envejecimiento del medicamento aparecen o no productos tóxicos de descomposición que pudieran afectar la salud del paciente que lo reciba.

II. Razón legal



Hay una razón legal que exige que todos los medicamentos cumplan con las condiciones de identidad, efectividad, potencia, pureza e inocuidad durante el período en que se encuentran en el mercado y hasta el momento de ser usados. Esto es debido a que el medicamento puede sufrir modificaciones o descomposición con el tiempo y tener como resultado una pérdida en la actividad biológica o terapéutica, en su aceptación, o aumentar la posibilidad de producir efectos adversos.

III. Razón económica

Un medicamento en malas condiciones, ya sea porque no tiene las dosis rotuladas y el médico no logra el efecto esperado, o porque sus características organolépticas no son óptimas y el mismo paciente lo rechaza, no es, ciertamente, una buena promoción para el producto.

Se hace, pues, necesaria una evaluación de la estabilidad de cada forma farmacéutica que esté a la venta a fin de asegurar la identidad, efectividad, potencia, inocuidad y pureza del medicamento hasta el momento de uso. Además, es preciso que se realicen controles de la estabilidad de la forma farmacéutica, tal cual sale a la venta, así como también del preparado, para establecer las condiciones de preparación y el período útil de ambas formas. Esto último debido a que muchos fármacos que se administran por vías parenterales son liofilizados, pues tienen estabilidad limitada en solución acuosa. Por lo tanto, al ser reconstituidos con agua estéril u otros disolventes empleados comúnmente o cuando son adicionados a fluidos biológicos intravenosamente, generalmente se degradan. Por ello deben llevarse a cabo estudios de estabilidad detallados en las preparaciones reconstituidas para evaluar el efecto del tiempo y las condiciones de almacenamiento.



CAPÍTULO I. Marco jurídico

1.1 Marco jurídico nacional²

La Ley General de Salud, en el capítulo IV del Título Décimo Segundo, establece que los medicamentos requieren de registro sanitario, reservando expresamente a las disposiciones reglamentarias los requisitos específicos que deben ser cumplidos para la obtención del registro sanitario.

Así, el Reglamento de Insumos para la Salud, en sus artículos del 165 al 192, especifica los requisitos técnicos para la obtención del registro sanitario de los medicamentos, entre los que destaca, el siguiente artículo: Artículo 168. “Para ser titular del registro sanitario de un medicamento se requiere contar con licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano.”

Adicionalmente, y por así preverlo la Ley General de Salud, existe la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, y las Normas Oficiales Mexicanas (NOMs), ambas de observancia obligatoria, que especifican las características, procedimientos y requisitos que deben cumplir los medicamentos.

1.1.1 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos

Los establecimientos instalados en México son verificados y aprobados por la autoridad sanitaria mexicana, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS, mientras que el cumplimiento de los instalados en el extranjero es responsabilidad de la autoridad sanitaria de cada país y del titular del registro sanitario en México.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) hace recomendaciones acerca de los requerimientos mínimos de las buenas prácticas de fabricación, pero cada país tiene



autonomía para adoptarlas y determinar el procedimiento de aplicación y los criterios de calificación, por lo cual el nivel de cumplimiento a este requerimiento es variable. La COFEPRIS verifica el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación para otorgar la licencia sanitaria de funcionamiento a las fábricas o laboratorios de medicamentos y después, por vigilancia sanitaria, al menos una vez cada tres años, para constatar el estado de mantenimiento del cumplimiento y en México esto se cumple a través de la NOM-059-SSA1, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.¹¹

Como parte de su observancia se encuentran:

- La realización de pruebas para la constatación de la calidad, de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) de materias primas, aditivos, y producto terminado para ser liberado o aprobado para su distribución.
- Estudios de estabilidad a largo plazo y permanente en zona climática para México, zona II, que comprueben la fecha de caducidad otorgada en el registro sanitario en nuestro país, y el cumplimiento de las especificaciones de calidad durante su vida útil en el mercado.

Las especificaciones de estas pruebas se encuentran en la NOM-073-SSA1-2005 Estabilidad de fármacos y medicamentos que se emite con el objeto de establecer los requisitos de los estudios de estabilidad que deben de efectuarse a los fármacos y medicamentos que se comercialicen en México.

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional para: Fábricas o Laboratorios de Materias Primas para Elaboración de Medicamentos o Productos Biológicos para Uso Humano y Fábricas o Laboratorios de Medicamentos o Productos Biológicos para Uso Humano.



1.2 Marco jurídico a nivel internacional^{3,4, 5, 6, 7}

En 1996 los Ministros de Salud aprobaron una resolución solicitando al Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que la organización continúe el desarrollo y la armonización de normas con objeto de reforzar los mecanismos de reglamentación farmacéutica.

La OMS ha aportado a los procesos de armonización global de la regulación farmacéutica instrumentos esenciales tales como: Las denominaciones comunes internacionales; la farmacopea internacional; las Buenas Prácticas de Manufactura; el esquema de certificación para el control de calidad de productos farmacéuticos objeto de comercio internacional; las Buenas Prácticas Clínicas, y la Guía sobre requisitos para el registro de productos farmacéuticos genéricos intercambiables. También se incluye el sistema automatizado para el Registro de Medicamentos, las guías para la Evaluación de Medicamentos usados en la Automedicación, entre otros.

Para la difusión y conocimiento de esta normativa la OMS organiza cada dos años la Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA), durante la cual las autoridades de regulación de medicamentos de países miembros de la Organización, tanto de países en desarrollo como de países desarrollados se abocan a la discusión de temas de interés común sobre regulación farmacéutica.

En 1990 se establece la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) de requisitos técnicos para el registro sanitario de medicamentos. Este foro reúne a las autoridades sanitarias e industrias farmacéuticas de los Estados Unidos, Japón, y la Unión Europea. En la Conferencia se tratan temas relacionados con la calidad, seguridad y eficacia de nuevos medicamentos. Hoy día la ICH cuenta con un Grupo de Cooperación Global (Global



Cooperation Group, GCG) en el que están representados algunas iniciativas de armonización en varias regiones, la OMS y países seleccionados. Este GCG tiene la finalidad de promover los avances que alcanzan las iniciativas de armonización en diferentes partes del mundo.

Entre las iniciativas regionales que tratan temas de armonización de registro de medicamentos se destacan la Asociación de Naciones del Sureste Asiático (ASEAN) y el Acuerdo de Colaboración de Autoridades Regulatoras en la Unión Europea (CADREAC, por sus siglas en inglés). Entre los procesos de armonización en otras regiones que abordan el tema específico de registro de medicamentos con resultados concretos se destaca la Unión Europea la cual empezó a funcionar en enero de 1995 y hoy día cuenta con un sistema centralizado para registro de medicamentos de mercado regional manteniendo los países sus propios sistemas para productos cuya circulación está restringido a mercados nacionales.

En diferentes países de América existen varias iniciativas de armonización de requisitos de registro, impulsadas básicamente por los grupos de integración económica los cuales se han encargado de acelerarlos y es un hecho que en esta región el registro de medicamentos es tema que se aborda en los grupos de integración económica y que a la fecha han alcanzado diversos grados de desarrollo, pero no se evidencia acuerdo específico sobre requisitos para el registro de productos farmacéuticos.

Esos grupos son:

a) Tratado de Libre Comercio de Norteamérica (TLCN), aún hoy día limitado al intercambio de información como un instrumento para promover la armonización respetando los requisitos reglamentarios vigentes en cada uno de los tres países que lo conforman (Canadá, Estados Unidos y México).

b) MERCOSUR, abarca, Argentina, Brasil, Paraguay, Uruguay, Chile y Bolivia participan en las discusiones técnicas pero no en calidad de miembros. Este es el proceso más estructurado de



diferentes países del continente americano, habiéndose implementado los mecanismos políticos, administrativos y técnicos necesarios para cumplir con el mandato de establecer un mercado común.

Cuenta con instituciones que viabilizan el proceso de integración y las negociaciones conjuntas con terceros países o bloques económicos. El grupo de trabajo de regulación técnica ha abordado los temas de alimentos y medicamentos. MERCOSUR no cuentan con acuerdos específicos de armonización de requisitos de registro de medicamentos;

c) El sistema de integración centroamericano (SICA) donde participan Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua y Costa Rica, que dentro del proceso de Unión Aduanera se conformó una mesa de trabajo de medicamentos en donde se han armonizado aspectos como requisitos de registro, estabilidad, etiquetado, código alfanumérico para los medicamentos autorizados. Últimamente aprobaron el reconocimiento mutuo de registro de medicamentos entre Guatemala, El Salvador y Honduras, para productos farmacéuticos fabricados en estos países;

d) CAN (Comunidad Andina de Naciones). Aunque este sistema empieza a funcionar en 1997 con el fin de establecer un Mercado Común en el 2005 con una libre circulación de bienes, servicios, capitales y personas, sus verdaderos inicios datan desde principios de 1990, a través del Acuerdo de Cartagena y del convenio Hipólito Unanue (organismo andino de cooperación en salud). La CAN es una organización subregional con estatus jurídico internacional y constituida por Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela y compuesta por los órganos e instituciones del Sistema Andino de Integración (SAI). En lo relativo a la armonización de requisitos de Registro de Medicamentos no ha habido avances significativos, con excepción de lo armonizado el marco del Convenio Hipólito Unanue, el cual en 1994 estableció el Sistema de Registro Andino de Medicamentos que nunca se aprobó, ni llegó a implementarse.



e) CARICOM (Comunidad del Caribe) no cuenta con un marco legal o administrativo para la armonización farmacéutica. Sin embargo existe un Comité Técnico Asesor del Laboratorio Regional del Caribe para el Análisis de Medicamentos, entidad responsable de vigilar la calidad de los medicamentos en la subregión. El Comité técnico se reúne dos veces al año.

Desde el punto de vista regional, en la I Conferencia Panamericana sobre la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, los participantes reiteraron la necesidad de dar prioridad a las consideraciones sanitarias dentro de los procesos de integración comercial y económica. Así mismo se reconoció la necesidad de contar con criterios unificados para la evaluación y autorización para la comercialización de medicamentos y del fortalecimiento de las autoridades reguladoras de medicamentos, para que puedan operar adecuada y eficientemente y se recomendó establecer un foro hemisférico que articulara los diferentes bloques subregionales en relación a la reglamentación farmacéutica y que tuviera por secretariado a la OPS.

En la II Conferencia Panamericana sobre la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica se aprobó la conformación de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, la realización de Conferencias Panamericanas bianuales como foro abierto de las diferentes partes interesadas y la conformación de un Comité Directivo para dar seguimiento a las recomendaciones de dichas conferencias. Durante esta II Conferencia se recomendó la elaboración de un estudio de factibilidad de un sistema o mecanismo regional de registro de medicamentos que, una vez analizado por los sistemas subregionales de integración sería reconocido por los países de la Región. La realización de ese estudio fue postergado por el Comité Ejecutivo por considerar que la propuesta debería producirse después de avanzar en la armonización de requisitos de registro sanitario.

En ese entonces, se recomendó que la OPS/OMS continuara e incrementara el apoyo a los países especialmente a los de menor desarrollo en el proceso de armonización, fortaleciendo a sus autoridades reguladoras. A las autoridades reguladoras adquirir el compromiso de



avanzar en la implementación de estándares científicos, aproximándose a recomendaciones nacionales, estableciendo un cronograma de trabajo hacia las metas regionales de armonización y estimulando la participación de la academia y el sector privado en proporcionar del recurso humano y la infraestructura necesaria.

En la III Conferencia Panamericana se recomendó que la red continúe apoyando los grupos de trabajo que han venido funcionando e iniciar el trabajo de aquellos grupos que han sido identificados como importantes y urgentes según el proceso de selección efectuado en la Conferencia, entre estos la conformación del grupo de trabajo de Registro de Medicamentos.

En cumplimiento a las recomendaciones de la III Conferencia, se constituyó un Grupo de Trabajo en Registro de Medicamentos, el cual elaboró una encuesta contemplando una serie de requisitos técnicos y legales que los distintos países pudieran estar solicitando y evaluando para el otorgamiento del Registro Sanitario.

Durante agosto 2003 a agosto 2004, el grupo se abocó a aplicar la encuesta, identificando los requisitos que los países de la Región solicitan para este proceso sanitario, determinando las posibles brechas existentes en esta materia. Una vez concluido ese estudio, el GT/Registro de Medicamentos analizó los datos y formuló una propuesta de requisitos armonizados. Esta propuesta tiene entre sus objetivos recomendar a los países los requisitos necesarios y suficientes para que el proceso de Registro Sanitario de Medicamentos se constituya en una garantía de Salud Pública, asegurando en cada caso y de acuerdo al grado de innovación (nuevas entidades químicas, medicamento genérico, nueva formulación, nueva forma de dosificación etc.) y al tipo de medicamento (producto farmacéutico, producto biológico) la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos comercializados en el mercado regional. Así mismo dicha propuesta busca homogeneizar los requisitos de etiquetado en la región, lo cual favorecerá la disponibilidad de medicamentos de forma más inmediata, facilitando el mercado ampliado entre países.



La propuesta abarca los requisitos de registro de medicamentos en sus modalidades de medicamento nuevo y o de medicamento genérico. En este aspecto se destaca el que se igualaron los requisitos para el registro de productos conocidos como similares y productos genéricos.

En ese sentido, no hay distinción entre ambos productos (similares y genéricos) ya que desde el punto de vista sanitario no debe haber diferencias en los requerimientos de calidad de los medicamentos. La propuesta también cubre las modalidades de registro para nueva dosis de medicamentos, nueva concentración, nueva combinación y renovaciones de registro. Incluye también la propuesta de requisitos para el registro de biológicos (vacunas).

Todo lo anterior es importante ya que está implícito que el registro de un medicamento conlleva la necesidad de realizar estudios de estabilidad para establecer la fecha de caducidad del medicamento.



CAPÍTULO 2. Estudios de estabilidad⁸

2.1 Antecedentes:

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proporcionar evidencia documentada de cómo la calidad de un fármaco o un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad o luz. Los estudios permiten establecer las condiciones de almacenamiento, periodos de reanálisis y vida útil, ya que esto permitirá evitar problemas como la ineficacia del medicamento debido a una baja potencia y/o biodisponibilidad, tolerancia o resistencia al medicamento, un efecto tóxico debido a la concentración de los productos de degradación, etc.

Al efectuar la revisión de la norma sobre estabilidad de fármacos y medicamentos publicada en 1993 para su actualización se emitieron los siguientes documentos:

- Primer documento que se publicó en el Diario Oficial de la Federación (DOF) en Agosto 2003. Se recibieron comentarios de la industria;
- El segundo documento fue entregado por el grupo de trabajo con los comentarios al proyecto publicado.
- Elaboración del documento de trabajo con la recopilación de todas las observaciones de la industria recibida y convocatoria al grupo de trabajo para su revisión: Junio 2005.
- Elaboración del documento final, firma y revisión por el departamento jurídico: Agosto 2005.
- Publicación en el DOF: 4 Enero 2006. Entrada en vigor: 120 días a partir de su publicación.



La bibliografía de esta norma se encuentra referida a documentos internacionales como son:

- Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (Feb. 2003).

- ICH Q1C: ICH Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms (Nov. 1996)

- ICH Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Feb. 2002)

- ICH Q3A(R): Impurities in New Drug Substances (Feb. 2002)

- ICH Q3B(R): Impurities in New Drug Products (Feb. 2003)

- ICHQ3C: Impurities residual solvents. (Dec. 1997)

- ICH5C: Quality of biotechnological/biological products.

- FDA/CDER Guidance for Industry: Stability testing of drug substances and drug products. (Draft, June 1998)

- Canada/TPP Guidance for Industry: Stability testing of existing drug substances and products.
- Guidance for Industry (Canada/TPP): Identification, Qualification, and Control of related impurities in existing Drugs (April 1999, Draft No. 4)



Fig. 1. Armonización internacional de la NOM-073-SSA1-2005.
Estabilidad de fármacos y medicamentos.

En el ámbito nacional la norma se encuentra homologada con:

- Ley General de Salud
- Reglamento de Insumos
- Reglamento de Publicidad
- Buenas Prácticas de Fabricación (NOM-059)
- Etiquetado de Medicamentos (NOM-072)

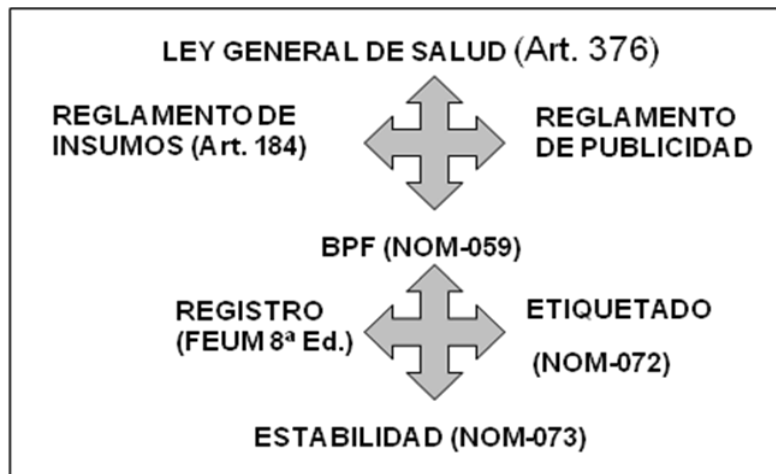


Figura 2. Interrelación de la NOM-073-SSA1-2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos con otras normas mexicanas.

Se incluyeron nuevos conceptos, y se corrigieron otros:

- Fecha de reanálisis para Fármacos.
- Medicamento nuevo para Medicamento que contiene una nueva entidad molecular o que no ha sido registrado previamente en México.
- Medicamento conocido (genérico) para Medicamento que cuenta con registro en México.
- Sistema contenedor – cierre para Sistema de envase.
- Lote piloto. Cantidad de un fármaco o medicamento elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción y no sea menor al 10% del tamaño de éste vs Lote piloto. Fabricación de un medicamento, por un procedimiento representativo y que simule aquel que será utilizado durante la producción rutinaria para comercialización.



En resumen, se puede decir que en la actualización de la NOM-073-SSA1-2005 Estabilidad de fármacos y medicamentos incluye:

- ⌚ Introducción de conceptos generales para mejor interpretación y aplicación de la NOM.
- ⌚ Correcciones y conceptos nuevos como:
 - ▢ Fecha de reanálisis para fármacos.
 - ▢ Medicamento nuevo, medicamento que contiene una nueva entidad molecular o que no ha sido registrado previamente en México.
 - ▢ Medicamento conocido (genérico), medicamento que cuenta con registro en México.
 - ▢ Sistema contenedor – cierre por sistema de envase.
 - ▢ Lote piloto.
- ⌚ Cambios en las condiciones de estudio de acuerdo a las guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).
- ⌚ Revisión minuciosa de los parámetros a evaluar por forma farmacéutica.
- ⌚ Inclusión de requisitos para modificación a las condiciones de registro, armonizados con la “NOM de Registro” de Medicamentos.
- ⌚ Ampliación de estabilidad de fármacos.
- ⌚ Separación entre fármacos y medicamentos: nuevos y conocidos (genéricos).



2.2 Zonas climáticas⁹

Base científica para seleccionar las condiciones de almacenamiento de un estudio de estabilidad a largo plazo para justificar el manejo de los productos farmacéuticos en condiciones de temperatura ambiente.

Considerando el año más caluroso de cada Estado:

- Temperatura Cinética Media 21,6°C
- ☂ Humedad Relativa media 60%

México pertenece a la Zona Climática II

2.3 Justificación de los estudios de estabilidad¹⁰

La justificación para llevar a cabo estudios de estabilidad puede resumirse como:

- Seguridad para el paciente.
- Son de acuerdo a los lineamientos gubernamentales locales e internacionales así como de los internos del fabricante.
- Dependen del objetivo del estudio, fármaco, medicamento, la forma física, la forma farmacéutica, uso y/o vía de administración de la misma y el material de empaque primario.
- Proveen datos de valor para reformulaciones y nuevas vías de síntesis o nuevos productos.
- Seguridad de la Empresa.



2.4 Condiciones de los estudios de estabilidad⁹

- ❖ Condiciones Generales para los Estudios de Estabilidad de Medicamentos Nuevos:

Tabla 1

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

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

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

- ❖ Condiciones particulares para los estudios de estabilidad de medicamentos nuevos:

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



Tabla 2

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 a condición intermedia**	30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo	25°C ± 2°C / 40% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 40% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR.

**Si 30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

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

Tabla 3

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C / humedad ambiente o 75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C / humedad ambiente o 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / humedad ambiente o 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / humedad ambiente o 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

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

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



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

Tabla 4

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\%$ HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

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

Tabla 5

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

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



- ❖ Condiciones generales para los estudios de estabilidad de medicamentos conocidos:

Tabla 6

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

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

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

- ❖ Para los casos particulares consultar la sección de medicamentos nuevos.

Para estos casos, el periodo mínimo del estudio de estabilidad acelerada es de 3 meses y la frecuencia de análisis es 0, 1 y 3 meses.

2.5 Cambios significativos

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



Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada a:

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

2.6 Estudios de fotoestabilidad¹

En la norma de estabilidad de fármacos y medicamentos NOM-073-SSA1-1993 se establecía que: “El material del envase primario de un medicamento con un fármaco fotosensible, debe proporcionar protección a la luz y para demostrar que el producto es estable: Evaluar un lote conservado bajo condiciones de luz natural o de luz artificial que semejen las condiciones naturales durante un periodo de tres meses con análisis inicial y final”.

Y a pesar de que en la NOM-073-SSA1-2005 Estabilidad de fármacos y medicamentos, se menciona como uno de los factores ambientales que influyen en la estabilidad de los medicamentos a la luz, no indica las condiciones bajo las cuales llevar a cabo los estudios por lo que se sugiere utilizar la guía de la Conferencia Internacional de Armonización: Q1B Estudios de Estabilidad: Pruebas de fotoestabilidad de nuevos fármacos y productos, que señala que: Las características intrínsecas de fotoestabilidad de nuevos fármacos y medicamentos deben evaluarse para demostrar que la exposición a la luz no ocasiona cambios inaceptables y estos deben repetirse si se hacen ciertos cambios y variaciones al producto (por ejemplo en la formulación, empaque, etc.).

Se recomienda que un método para evaluar la fotoestabilidad cubra las siguientes pruebas:

- 1) Pruebas al fármaco.

- 2) Pruebas al medicamento expuesto sin el empaque primario.
- 3) Pruebas al medicamento en el empaque primario.
- 4) Pruebas al medicamento en el empaque a comercializar (empaque secundario).

Diagrama de decisión para pruebas de fotoestabilidad:

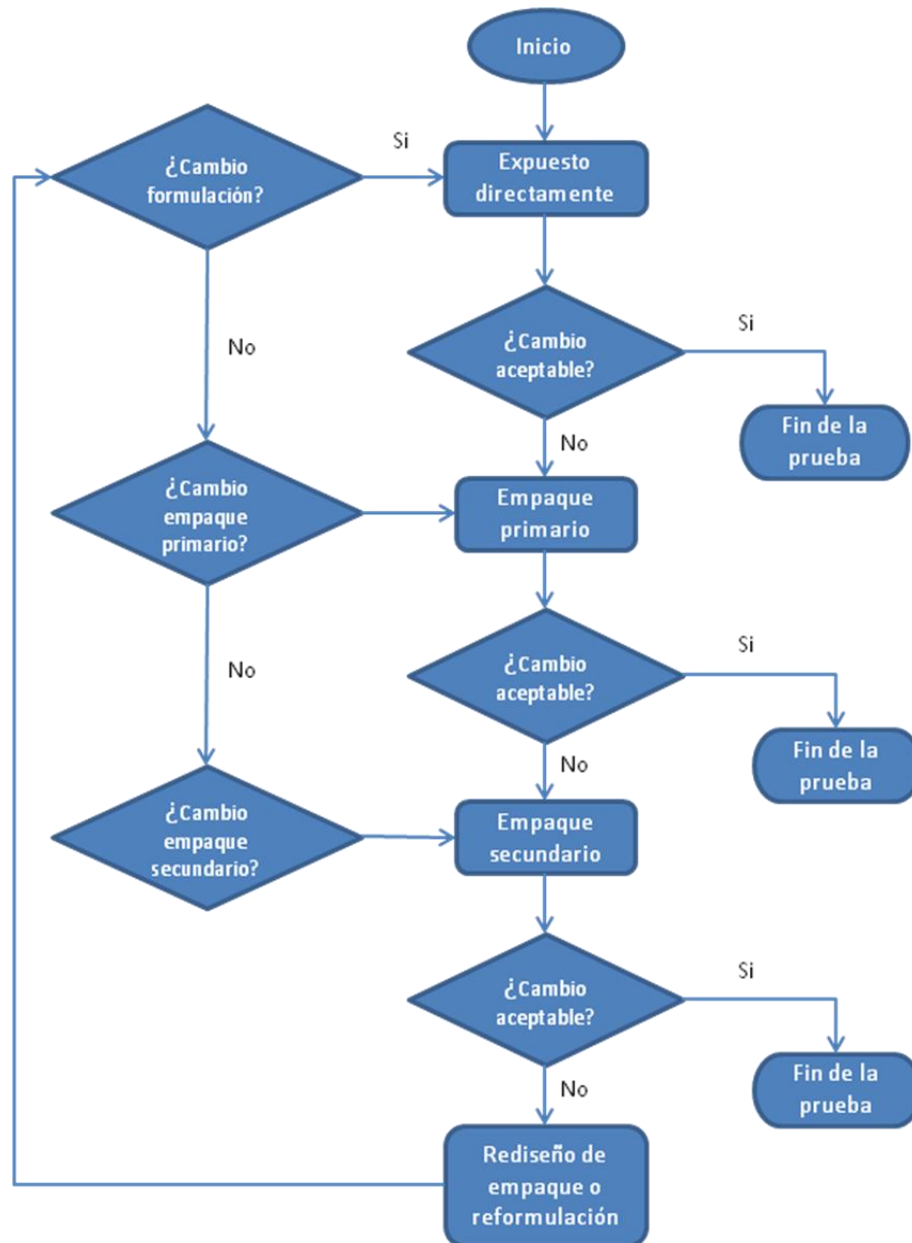


Figura 3.



2.6.1 Fuentes de luz

Se debe mantener un adecuado control de la temperatura para minimizar el efecto de cambios térmicos localizados o incluir un control de oscuridad en el mismo ambiente, a menos que se justifique de otra manera.

Se pueden considerar las siguientes opciones:

Opción 1

Alguna fuente de luz que esté diseñada para producir una radiación de salida similar al estándar de emisión D65/ID65, como una lámpara fluorescente de luz diurna artificial combinando señales de radiación visible y ultravioleta (UV); lámparas de xenón o haluro metálico. D65 es el estándar reconocido internacionalmente para luz diurna en el exterior, tal como está definido en la ISO 10977 (1993).

ID65 es el equivalente al estándar de luz diurna indirecta en el interior. Para una fuente de luz que emite radiación por debajo de 320 nm debe colocarse un filtro apropiado que elimine dicha radiación.

Opción 2

La misma muestra debe exponerse a una lámpara de UV cercano y a una lámpara fluorescente de luz blanca fría. La primera debe tener una distribución espectral de 320 a 400 nm con un máximo de energía de emisión entre 350 y 370 nm; una proporción significativa de radiación UV debe estar en las bandas de 320 a 360 nm y de 360 a 400 nm. Para la segunda lámpara, ésta debe producir una radiación de salida similar a la especificada en la ISO185 10977.

2.6.2 Procedimiento para pruebas de fotoestabilidad

Para estudios confirmatorios, se deben exponer las muestras a luz que proporcione una iluminación total de no menos de 1,2 millones de horas lux₁₈₆ y una energía UV cercana integrada mínima de 200 watt horas/m² que permita comparaciones directas entre el fármaco y el medicamento.



Las muestras deben ser expuestas durante un tiempo apropiado cuando se monitorean las condiciones usando radiómetros o luxómetros calibrados.

Si se usan muestras protegidas (por ejemplo, envueltas en papel aluminio) como controles de oscuridad para evaluar la contribución de cambios inducidos térmicamente sobre el cambio total observado, deben colocarse al lado de las muestras originales.

2.6.3 Fármacos y medicamentos

Para los fármacos, la prueba de fotoestabilidad se divide en:

- prueba de degradación forzada y,
- prueba confirmatoria.

El propósito de las pruebas de degradación forzada es evaluar la fotosensibilidad del material para propósitos de desarrollo del método y/o elucidación del mecanismo de degradación. Estas pueden involucrar al fármaco solo y/o soluciones simples o en suspensiones para validar los procedimientos analíticos. En estos estudios, las muestras deben estar en envases transparentes y químicamente inertes.

Bajo las condiciones forzadas es posible observar la formación de productos de degradación que no se originarían bajo las condiciones usadas en los estudios confirmatorios.

Si en la práctica se ha demostrado que en los estudios confirmatorios no se han formado estos productos de degradación no es necesario investigarlos.

Los estudios confirmatorios se llevan a cabo para obtener información necesaria para el manejo, empaque y etiquetado del producto.

En el caso de medicamentos, los estudios deben realizarse en una manera secuencial iniciando con pruebas del producto expuesto completamente y después, procediendo como sea necesario, del producto en el empaque primario y finalmente en el empaque comercial o



secundario. La evaluación debe llevarse a cabo hasta que los resultados demuestren que el medicamento está protegido adecuadamente de la exposición a la luz. El medicamento debe exponerse a las condiciones de luz descritas anteriormente.

Normalmente, sólo se evalúa un lote de fármaco o medicamento durante la fase de desarrollo, entonces las características de fotoestabilidad deben confirmarse en un solo lote seleccionado como se describe para un fármaco o medicamento que es fotoestable o fotolábil. Si los resultados de los estudios confirmatorios son equívocos, deben analizarse dos lotes adicionales.

Para algunos medicamentos donde se ha demostrado que el empaque primario es completamente impenetrable a la luz, tales como tubos o envases de aluminio, las pruebas normalmente sólo deben realizarse en el producto expuesto directamente.

2.6.4 Muestras

Debe tenerse cuidado para asegurar que las características físicas de las muestras bajo estudio sean tomadas en cuenta y que los efectos de los cambios en el estado físico como sublimación, evaporación o fusión, sean minimizados a través de enfriar y/o colocar las muestras en contenedores sellados, de tal forma que se proporcione la mínima interferencia al irradiar las muestras. También deben considerarse y eliminarse, siempre que no sean relevantes para el estudio que se esté realizando, las posibles interacciones entre las muestras y algún material usado para los envases o para protección general de la muestra.

Para muestras de fármacos sólidos, debe tomarse una cantidad apropiada de muestra, colocarla en un vidrio de reloj o plato de plástico (extenderlo formando una capa de no más de 3 mm de espesor) y protegerla con una cubierta transparente adecuada si se considera necesario. Los fármacos líquidos deben ser expuestos en envases transparentes y químicamente inertes.



En el caso de medicamentos, las muestras deben colocarse de tal manera que tengan la máxima área de exposición a la fuente de luz. Por ejemplo, tabletas, cápsulas, etc., deben extenderse de tal manera que se forme una sola capa.

Si no es práctica la exposición directa del medicamento (por ejemplo, debido a oxidación del producto), la muestra debe colocarse en un envase inerte, transparente y protector (por ejemplo, cuarzo).

2.6.4.1 Análisis de las muestras

Al final del período de exposición, las muestras deben ser examinadas para detectar posibles cambios en las propiedades físicas (por ejemplo, apariencia, claridad o color de la solución, disolución/desintegración de las formas farmacéuticas tales como cápsulas) y analizar los productos que pudieran originarse a partir de un proceso de degradación fotoquímica mediante métodos validados adecuadamente.

Cuando se involucran muestras de fármacos sólidos, el muestreo debe asegurar que se usa una porción representativa en las pruebas individuales. Para formas farmacéuticas sólidas de dosificación oral, el muestreo debe realizarse a partir de, por ejemplo, 20 tabletas o cápsulas. Deben hacerse ciertas consideraciones de muestreo, como homogeneización o disolución de la muestra completa, en el caso de materiales que no puedan permanecer homogéneos después de la exposición (por ejemplo, cremas, ungüentos, suspensiones).

El análisis de la muestra expuesta debe llevarse a cabo conjuntamente con algunas muestras protegidas, usadas como control de oscuridad, si éstas últimas se usan en la prueba.



2.6.5 Análisis de los resultados

Los estudios de degradación forzada deben diseñarse para proporcionar información adecuada con el objetivo de desarrollar y validar métodos de análisis para los estudios confirmatorios. Estos métodos de análisis deben ser capaces de resolver y detectar degradantes fotolíticos que aparecen durante los estudios confirmatorios.

Cuando se evalúan los resultados de estas investigaciones es importante reconocer que forman parte de las pruebas estrés y, por lo tanto, no están diseñadas para establecer límites cualitativos o cuantitativos de cambios.

Los estudios confirmatorios deben identificar medidas preventivas necesarias en la fabricación o en la formulación del medicamento y, si es necesario, un empaque resistente a la luz. Cuando se evalúan los resultados de los estudios confirmatorios, para determinar si los cambios debidos por exposición a la luz son aceptables, es importante considerar los resultados de otros estudios de estabilidad formales con el fin de asegurar que el fármaco estará dentro de los límites especificados al tiempo de uso.

2.6.6 Actinómetro de quinina

(Yoshioka, 1994, 2050)

Se han empleado varios tipos de actinómetros para medir la intensidad de radiación. Los actinómetros físicos, usando radiómetros o fotómetros, a menudo producen diferencias en los resultados, dependiendo de las características espectrales así como del método de calibración de los medidores. En contraste, el actinómetro químico, que emplea un estándar fotosensible, se considera que es un método exacto y reproducible para medir la intensidad de radiación a la cual los productos farmacéuticos son expuestos en las pruebas de estabilidad. Los actinómetros químicos miden el número de cuantos absorbidos por el estándar. Además, la cantidad total de exposición a la luz medida por los actinómetros químicos no es afectada por fluctuaciones en la intensidad o distribución espectral de la emisión de la lámpara lo cual podría



resultar de cambios en variables tales como el voltaje o la edad de la lámpara durante el curso del estudio.

El actinómetro de quinina sólo mide la intensidad de luz en la región ultravioleta (UV), alrededor de los 330 nm y no determina la intensidad de radiación total responsable de la degradación de los fármacos que tengan un espectro de absorción diferente al de la quinina.

Yoshioka y colaboradores mencionan que la linealidad observada entre la absorbancia y la energía UV integrada indica que el actinómetro de quinina puede usarse para medir la intensidad de radiación UV a longitudes de onda de alrededor de 300 nm.

2.7 Generalidades de los estudios de estabilidad¹⁰

2.7.1 Requisitos de los estudios de estabilidad

- ✓ Dependen del objetivo del estudio, la forma farmacéutica, uso y/o vía de administración de la misma y el material de empaque primario.
- ✓ Son de acuerdo a los lineamientos gubernamentales locales e internacionales así como de los internos del fabricante.

2.7.2 Requisitos del lote

- ✓ Orden de fabricación autorizada.
- ✓ Certificado de análisis de los materiales a ser utilizados (interno, distribuidor, fabricante).
- ✓ Certificado de análisis del o los materiales de empaque primario (interno y del vendedor).
- ✓ Liberación del área de fabricación.
- ✓ Registro de fabricación debidamente firmada.
- ✓ Controles en proceso.
- ✓ Registro de acondicionamiento y pruebas que aplican.
- ✓ Aprobación del Lote.



- ✓ Los estudios de estabilidad deben ser efectuados para: cada concentración, tamaño de contenedor, tipo de envase primario.
- ✓ Si los lotes utilizados para el registro fueron lotes piloto; después de otorgado éste, los tres primeros lotes de producción, deben ser sometidos a estabilidad a largo plazo.
- ✓ En el caso de estabilidad a largo plazo y programa anual, se pueden aplicar diseños de análisis reducidos si se justifica.
- ✓ Programa anual. Después del primer año de fabricación montar un lote de cada concentración de cada sistema contenedor cierre aprobado por año.

2.7.3 Personal

El personal involucrado en el programa de estabilidad, debe estar:

- ✓ Calificado.
- ✓ Bien capacitado.
- ✓ Con experiencia.

2.7.4 Instalaciones, cámaras y sistemas de control

Las cámaras de estabilidad deben:

- ✓ Estar calificadas, con alarma y el acceso debe ser restringido solo a personal autorizado.
- ✓ Proveer y controlar temperatura ($\pm 2^{\circ}\text{C}$), humedad ($\pm 5\%$) y luz apropiadas.
- ✓ Contar con un plan de recuperación en caso de desastres.

Debe de existir un sistema que identifique el contenido de cada cámara; así como un procedimiento para descargar los estudios finalizados y cancelados.



2.7.5 Procedimientos

Procedimiento para monitorear los tiempos críticos desde las operaciones de producción hasta poner las muestras en estabilidad, cantidad de muestras a retirar en cada periodo, análisis inicial, terminación de las pruebas, fecha de análisis y reporte de datos. Se debe de registrar:








- ✎ Fecha de manufactura, acondicionamiento y de ingreso a las cámaras.
- ✎ Fecha de salida de las cámaras y de inicio de análisis de cada periodo.
- ✎ Fecha de terminación de la última prueba y de aprobación.
- ✎ Fecha en que el estudio de estabilidad es concluido y de eliminación de las muestras restantes.

2.7.6 Protocolo de estabilidad, debe incluir los siguientes puntos:

- Objetivo.
- Nombre del producto, forma farmacéutica, presentación y concentración.
- Fabricante y grado técnico de activo y excipientes.
- Tipo, tamaño y número de lotes.
- Tipo, capacidad y fuente de los contenedores y cierres.
- Tamaño y número de muestras.
- Orientación física de las muestras.
- Condiciones de almacenamiento.
- Tiempos de muestreo y análisis.
- Parámetros de prueba.
- Criterios de aceptación (especificaciones para estabilidad).
- Referencia de los métodos analíticos por parámetro y su validación, si procede.
- Diseño reducido de análisis, cuando se justifique.
- Nombre y firma del responsable sanitario.



2.7.7 Identificación de muestras, las muestras deben estar rotuladas con la siguiente información:

-  Número de Estudio.
-  Nombre del Producto – Concentración de activo(s).
-  Número de Lote.
-  Fecha de Manufactura.
-  Tipo y capacidad de Empaque Primario.
-  Condiciones de Almacenamiento.
-  Orientación Física (Líquidos y Semisólidos).

El contenedor de las muestras deberá llevar la misma información que las muestras.

2.7.8 Manejo de muestras, para llevar a cabo un estudio de estabilidad las muestras deben cumplir las siguientes condiciones:

- Todas las formas farmacéuticas deben ser montadas en estabilidad dentro de los 3 primeros meses después de su manufactura.
- Los lotes pueden ser montados en estabilidad sin haber concluido el análisis inicial pero debe ser concluido dentro de los siguientes 30 días de iniciar el estudio.
- Muestras en el laboratorio en espera de análisis deben ser almacenadas en condiciones óptimas (cuando son muestras de estabilidad acelerada una vez que son retiradas de la cámara climática, deberán conservarse en condiciones de Zona II para México o en condiciones en las que se esté llevando a cabo el estudio de estabilidad a largo plazo).
- Cualquier desviación debe ser justificada y aprobada por un nivel de administración apropiado.
- El análisis debe ser iniciado y concluido dentro los 30 días calendario de haber sido retiradas las muestras de las cámaras.



- ☑ Excepciones deben ser documentadas y aprobadas por un nivel apropiado. Dichas excepciones pueden ser análisis microbiológicos e investigaciones por resultados fuera de especificaciones / resultados fuera de tendencia.

2.7.9 Reporte de estabilidad, debe incluir los siguientes puntos:

- ☐ Nombre del producto, forma farmacéutica, concentración y fórmula unitaria.
- ☐ Número, tamaño de los lotes y fecha de manufactura.
- ☐ Nombre del fabricante del (los) fármacos.
- ☐ Descripción del sistema contenedor – cierre.
- ☐ Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento, fuente de cada dato obtenido y fecha de análisis.
- ☐ Cromatogramas o espectrogramas representativos de los lotes montados en estabilidad al inicio y fin del estudio, si procede.
- ☐ Datos individuales, promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.
- ☐ Evaluación de los datos; incluir gráficas, si procede.
- ☐ Métodos estadísticos y fórmulas utilizadas.
- ☐ Resultado del análisis estadístico y conclusiones.
- ☐ Propuesta del periodo de caducidad.
- ☐ Nombre y firma del responsable sanitario.

2.8 Consideraciones a los estudios de estabilidad

- ❖ Los protocolos deben estar aprobados antes de iniciar el estudio.
- ❖ El estudio debe ser conducido de acuerdo a normas/guías locales e internas.
- ❖ Los estudios deben ser conducidos a tiempo.
- ❖ Investigar y reportar resultados fuera de especificaciones / resultados fuera de tendencia confirmados o resultados cuestionables.
- ❖ Utilizar métodos analíticos validados e indicativos de estabilidad.
- ❖ Identificar, trazar y archivar protocolos y reportes de estabilidad.



- ❖ Todos los reportes de estabilidad deben ser revisados y aprobados.

Es necesario realizar estudios de estabilidad en las siguientes etapas y/o situaciones:

- Durante la etapa de Desarrollo donde se verifica:
 - ✓ Compatibilidades Fármaco-Excipiente.
 - ✓ Caracterización físico-química.
 - ✓ Uso de antioxidantes y conservadores.
 - ✓ Proceso de manufactura.
 - ✓ Empaque primario.
 - ✓ Lotes escala laboratorio.
- Pre-Registro de nuevos productos ante COFEPRIS donde se deben cumplir las siguientes condiciones:
 - ✓ 3 lotes de la misma formulación.
 - ✓ Dos de los 3 lotes deberán ser al menos escala piloto (1/10). El tercero puede ser menor.
 - ✓ El proceso de manufactura debe ser el mismo que será utilizado para los lotes comerciales y deberá tener la misma calidad y cumplir las especificaciones establecidas.
 - ✓ Cuando sea posible los lotes de producto terminado deberán ser fabricados utilizando diferentes lotes de principio activo.
 - ✓ Los estudios de estabilidad deben ser efectuados para: cada concentración, tamaño de contenedor, tipo de envase primario.
- Cuando se requiera Modificación a las Condiciones de Registro debido a cambios en:
 - ✓ Componentes y composición de la fórmula.
 - ✓ Sitio de manufactura.
 - ✓ Tamaño de lote.
 - ✓ Manufactura.
 - Equipo
 - Proceso
 - ✓ Cambios en el fármaco (ingrediente activo).



- ✓ Sistema contenedor – cierre.
- Estudios de estabilidad a granel para determinar que el tiempo que se tiene en fila de espera para ser acondicionado en el envase primario el producto no se ve afectado.
- Estudios de estabilidad durante la transportación del producto para demostrar que en las condiciones de distribución (a granel o acondicionado) no alteran la calidad del producto.
- Estudios de estabilidad en simulación de uso de producto para determinar la vida útil del producto una vez utilizado, sobre todo aquellos que son de reconstitución y estériles en multidosis.



2.9 Pruebas a realizar de acuerdo a cada forma farmacéutica⁹

De acuerdo a la NOM-073, las características a evaluar en cada forma farmacéutica:

Tabla 7. Pruebas para sólidos

	Tableta y Gragea	Cápsula	Polvo para reconstituir de uso oral	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Polvo de uso tópico	Polvo para inhalación
Apariencia	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Olor	✓2	✓2	✓2	NA	NA	NA
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
pH	NA	✓1	NA	NA	NA	NA
Desintegración	✓3	✓3	NA	NA	NA	NA
Disolución	✓2	✓2	NA	NA	NA	NA
Dureza	✓4	NA	NA	NA	NA	NA
Humedad	✓	✓2	✓	✓	✓	✓
Resuspendibilidad	NA	NA	✓	✓	NA	NA
Tiempo de Reconstitución	NA	NA	✓	✓	NA	NA
Contenido de Conservadores	NA	NA	✓2	✓2	✓2	✓2
Límite Microbiano (Inicial y Final)	NA	✓	✓	NA	✓	✓
Esterilidad / Pirógenos o Endotoxinas Bacterianas (Inicial y Final)	NA	NA	NA	✓	NA	NA

1 Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido

2 Cuando aplique

3 Cuando la disolución no es requerida

4 Solo para tableta

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



Tabla 8. Pruebas para semisólidos

	Supositorios y Óvulos	Gel, Crema y Ungüento Tópico	Gel, Crema y Ungüento Ótico u Oftálmico
Apariencia (incluyendo consistencia)	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓
Olor	✓	✓	✓
Ensayo	✓	✓	✓
pH	NA	✓1	✓1
Material Particulado	NA	NA	✓
Pérdida de Peso	✓2	✓2	✓2
Viscosidad	NA	✓	✓
Contenido de Conservadores	✓1	✓1	✓1
Esterilidad (Inicial y Final)	NA	NA	✓
Límite Microbiano (Inicial y Final)	✓	✓	NA

1 Cuando aplique

2 Cuando el envase sea permeable o semipermeable



Tabla 9. Pruebas para líquidos

	Solución Oral, Tópica y Nasal	Solución Oftálmica, Ótica y Parenteral	Emulsión Oral y Tópica	Emulsión Parenteral	Suspensión Oral, Tópica y Nasal	Suspensión Oftálmica y Parenteral
Apariencia	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Olor	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Claridad de la Solución	✓	✓	NA	NA	NA	NA
pH	✓	✓	✓1	✓1	✓1	✓1
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenido de Conservadores (Inicial y Final)	✓4	✓4	✓4	✓4	✓4	✓4
Límite Microbiano (Inicial y Final)	✓	NA	✓	✓	✓	NA
Esterilidad (Inicial y Final)	NA	✓	NA	NA	NA	✓
Pirógenos o Endotoxinas Bacterianas (Inicial y Final)	NA	✓3	NA	NA	NA	✓3
Pérdida de Peso	✓2	✓2	✓2	✓2	✓2	✓2
Resuspendibilidad	NA	NA	NA	NA	✓	✓
Volumen de Sedimentación	NA	NA	NA	NA	✓	✓

1 Cuando aplique

2 Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable

3 Cuando sea de uso parenteral

4 Sólo para medicamentos multidosis



Tabla 10. Pruebas para otras formas farmacéuticas

	Aerosol para Inhalación	Spray Nasal: Solución o Suspensión	Aerosol Tópico	Transdérmicos	Implantes de Aplicación Subcutánea, Dispositivos Vaginales e Intrauterinos que liberan fármaco
Apariencia	✓	✓	✓	✓	✓
pH	NA	✓1	NA	NA	NA
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓
Contenido de Agua	✓	NA	✓	NA	NA
Contenido de Conservadores	✓1	✓1	✓1	NA	NA
Adhesividad	NA	NA	NA	✓	NA
Velocidad de Liberación	NA	NA	NA	✓1	✓
Ensayo para Cosolventes	NA	NA	✓1	NA	NA
Pérdida de Peso	✓	✓2	✓	✓1	NA
Tamaño de Partícula	✓	✓1	✓1	NA	NA
Límite Microbiano (Inicial y Final)	✓	✓	✓	✓	✓1
Esterilidad (Inicial y Final)	NA	NA	NA	NA	✓1

1 Cuando aplique

2 Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable



2.10 Desviaciones a los estudios de estabilidad¹⁰

De acuerdo a la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), se puede incurrir en desviaciones en estabilidad de medicamentos cuando se encuentre:

- ⌞ Falta de programa de estabilidad para todos los productos.
- ⌞ Cámaras de estabilidad no calificadas.
- ⌞ No hay documentación que demuestre que las muestras se mantuvieron en las condiciones establecidas.
- ⌞ Se promediaron datos fuera de especificaciones y/o de tendencia.
- ⌞ El PNO no especifica que tan pronto, después de fabricado el lote debe ser montado en estabilidad.
- ⌞ Menor número de lotes bajo estudio de estabilidad.
- ⌞ Falta de apego al protocolo de estabilidad.
- ⌞ Falla en las características a evaluar.
- ⌞ El procedimiento de muestreo no se sigue.
- ⌞ No existe documentación de investigación que especifique el porqué se montaron dos grupos de muestras y se encuentran resultados fuera de especificación.
- ⌞ Estudios de estabilidad inadecuados.
- ⌞ Producto con fecha de caducidad de 36 meses sin estudios que la avale.
- ⌞ No hay datos que avalen que el método analítico es indicativo de estabilidad.
- ⌞ El programa no incluye un tamaño de muestra adecuado y periodo de prueba basado en criterios estadísticos para cada atributo examinado que garantice una estimación de caducidad válida.



Conclusiones

Es importante recordar que un estudio de estabilidad debe considerar de manera general cantidades suficientes de muestras por cada uno de los lotes, así como establecer las condiciones adecuadas de almacenamiento para los lotes de estabilidad acelerada y de largo plazo.

También se deben analizar las muestras de acuerdo a lo establecido en el protocolo de estabilidad así como contar con instrumentos calibrados, equipos calificados y métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

El apearse a la NOM-073 “Estabilidad de fármacos y medicamentos” para llevar a cabo los estudios de estabilidad nos permite cumplir con las guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) con lo cual podemos ofrecer producto con calidad de exportación a los países que reconocen estas guías lo que ayuda a la industria farmacéutica a ser más competitiva, se puede promover una mayor inversión de capital extranjero y dar así una ventaja competitiva a nivel global.

El llevar a cabo adecuadamente un estudio de estabilidad nos permite hablar de una calidad del producto científicamente demostrada lo cual representa un mayor beneficio para el paciente y reconocimiento de la empresa.



Bibliografía

1.- **Estabilidad de Fármacos y Medicamentos.** Miriam Sarabia Martínez, Raquel López Arellano, Patricia Rivera García, Juan José Díaz Esquivel, Armando Cervantes Sandoval. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. 2004.

2.- **Naturaleza del Responsable Sanitario: El Titular del Registro de Medicamentos.** Alberto Carlo Frati Munari*, María Guadalupe Saleta García Herrera**, Pedro Reyes Ortega*, Cristina Viruega Aranda****, Everardo Martínez Valdés*, Viviana Linares Luna Parra***. Red Sanitaria, Revista Trimestral del Sistema Federal Sanitario. Volumen I, número 4, enero 2006.

* Comité Científico de la COFEPRIS,

** Presidente de la Asociación Farmacéutica Mexicana,

*** Asesor de la COFEPRIS,

**** Coordinación General Jurídica y Consultiva de la COFEPRIS.

3.- **OPS, El Proceso de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica en las Américas.** <http://www.paho.org/spanish/ad/thse/ev/rm-antecedentes.pdf> (acceso enero, 2009).

4.- **www.emea.org** (acceso enero, 2009).

5.- **CAM: Comité Asesor de Medicamentos del Convenio Hipólito Unane.** Informe de reunión. Caracas, Venezuela 1994.

6.- **Conferencia Panamericana sobre la Armonización Farmacéutica.** <http://www.paho.org/spanish/ad/thse/ev/rm-antecedentes.pdf> (acceso mayo 2009).



7.- Reunión del Comité Ejecutivo de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. San Juan de Puerto Rico. Abril 2000.

8.- Estudios de Estabilidad de Fármacos y Medicamentos. Rosa María Gómez Stauder. Taller de Estabilidad de Medicamentos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, Abril 2006.

9.- Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos.

10.- ICH Estudios de Estabilidad, NOM-073 y Referencias Internacionales. Rosa María Rosete. CEDECAN, Agosto 2008.

11.- NOM-059-SSA1, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.