



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

**PROPUESTA DE DISEÑO PARA ESTUDIOS DE**  
**ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS ACORDE A LA**  
**NOM-073-SSA1-2015**

**TESINA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**LUIS ENRIQUE FLORES GOMEZ**



**CDMX**

**2019**



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: ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ**  
**VOCAL:**                           **Profesor: NORMA ANGÉLICA CASTELLANOS CHÁVEZ**  
**SECRETARIO:**               **Profesor: PEDRO SALVADOR VALADEZ ESLAVA**  
**1er. SUPLENTE:**           **Profesor: DAVID BRAVO LEAL**  
**2° SUPLENTE:**               **Profesor: CARLOS ALBERTO ÁLVAREZ LIMÓN**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**  
**FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

**ASESOR DEL TEMA:**

**QFB NORMA ANGÉLICA CASTELLANOS CHÁVEZ** \_\_\_\_\_

**SUSTENTANTE:**

**LUIS ENRIQUE FLORES GOMEZ** \_\_\_\_\_





# Índice

<b>1. Resumen</b> .....	6
<b>2. Introducción</b> .....	7
2.1 Generalidades.....	7
2.2 Definición de estabilidad.....	7
2.3 Tipos de estabilidad.....	8
2.3.1 Estabilidad física.....	8
2.3.2 Estabilidad química.....	8
2.3.3 Estabilidad microbiológica.....	8
2.4 Factores que afectan la estabilidad de un producto farmacéutico.....	9
2.5 Estudios de estabilidad.....	9
2.6 Tipos de estudios de estabilidad.....	10
2.6.1 Estudios de estabilidad acelerada.....	10
2.6.2 Estudios de estabilidad a largo plazo.....	10
2.7 Guías para estudios de estabilidad.....	11
2.8 Zonas climáticas para estudios de estabilidad.....	12
2.9 Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015.....	14
<b>3. Objetivos</b> .....	15
3.1 Objetivo general.....	15
3.2 Objetivos particulares.....	15
<b>4. Diseño del estudio</b> .....	16
4.1 Definir el objetivo del estudio.....	16
4.2 Generación del protocolo de estabilidad.....	16
4.2.1 Condiciones de estudio.....	17
4.2.2 Parámetros de prueba.....	19
4.3 Activación del estudio. Muestreo e ingreso de producto a cámaras climáticas.....	24
4.4 Retiro y análisis de muestras.....	27
4.5 Finalización de estudio. Generación del informe de estudio.....	29

4.6 Actividades adicionales .....	30
4.6.1 Cancelación de un estudio.....	30
4.6.2 Desviaciones al protocolo.....	30
4.6.3 Destrucción/Disposición de muestras.....	30
4.7 Diagrama de flujo del proceso de estudios de estabilidad.....	31
<b>5. Discusión.....</b>	<b>32</b>
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>33</b>
<b>7. Anexos.....</b>	<b>34</b>
7.1 Propuesta de plantilla para protocolo.....	34
7.2 Propuesta de plantilla certificado de resultados.....	39
7.3 Propuesta de plantilla para informe de resultados.....	40
7.4 Propuesta de plantilla para etiqueta de identificación de muestras.....	47
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>48</b>

## 1. Resumen

El control de calidad de medicamentos cubre todas las actividades encaminadas a asegurar que los consumidores y pacientes reciban un producto que cumpla las especificaciones y estándares establecidos de seguridad, inocuidad y eficacia.

Entre estas actividades, se encuentran aquellas encaminadas a determinar la estabilidad del medicamento. La estabilidad se puede definir como la capacidad de una formulación particular contenida en un sistema contenedor-cierre de determinado material para mantener durante un tiempo de almacenamiento y uso, sus especificaciones físicas, químicas y microbiológicas.

Por ende, los estudios de estabilidad son pruebas que se efectúan a un medicamento por un tiempo determinado, en el cual se evalúan los efectos de los factores ambientales en la calidad de una sustancia farmacéutica o un producto formulado con el objetivo de predecir su vida útil, determinar las condiciones de almacenamiento adecuadas y sugerir instrucciones de etiquetado. Además de que, los datos obtenidos durante estos estudios son un requisito importante para la aprobación regulatoria de cualquier medicamento.

En México, los laboratorios o fabricas para la elaboración de medicamentos para uso humano, están obligados a seguir los lineamientos para establecer las especificaciones y requerimientos de los estudios de estabilidad, su diseño y ejecución que se encuentran descritos en la NOM-073-SSA-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.

En el presente trabajo se propone el diseño de un estudio de estabilidad de medicamentos, vigilando que cumpla con los rubros establecidos en la NOM-073-SSA-2015, desde la definición y creación del protocolo de estabilidad, hasta la evaluación, revisión y reporte de datos para su posterior sometimiento ante entidades regulatorias.



## **2. Introducción**

### **2.1 Generalidades**

La estabilidad de las sustancias farmacéuticas, en las formas de dosificación, es muy importante desde el punto de vista industrial y legal sanitario. La producción industrial de medicamentos, dado su tiempo relativamente largo para hacer llegar el medicamento a los consumidores, presupone el diseño y fabricación de formas farmacéuticas que puedan conservarse útiles por periodos de tiempo más o menos largos (Villafuerte, 2002).

Los pasos más importantes durante las etapas de desarrollo de un medicamento incluyen el análisis farmacéutico y los estudios de estabilidad que son requeridos para determinar y asegurar la identidad, potencia y pureza de los ingredientes, así como también de los productos formulados (Bajaj, et al. 2012).

El propósito de los estudios de estabilidad es establecer la fecha de caducidad de un producto farmacéutico y las condiciones de almacenamiento a las que este debe mantenerse (Huynh-Ba, 2009).

### **2.2 Definición de estabilidad**

La NOM-073-SSA1-2015 define estabilidad como la capacidad de un medicamento contenido en un sistema contenedor-cierre de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas.

Otros autores la definen como la capacidad de una formulación farmacéutica particular, contenida en un sistema contenedor/cierre para mantener sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, toxicológicas, protectoras e informativas (Bajaj, 2012).

En otras palabras, la estabilidad de un medicamento significa el mantenimiento de su calidad, definida por las especificaciones del producto terminado, hasta el fin del periodo de vida útil establecido por el fabricante.

## 2.3 Tipos de estabilidad

La estabilidad de medicamentos puede ser dividida en tres categorías:

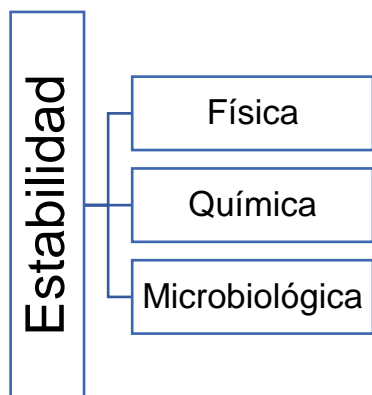


Figura 1. Tipos de estabilidad (Modificado de Gómez, 2015).

**2.3.1 Estabilidad física:** Son los cambios que ocurren en las propiedades físicas, como el color, uniformidad, resuspendibilidad, transparencia, solubilidad, viscosidad, pH, entre otros. Estos cambios pueden ser fundamentales en la efectividad terapéutica del medicamento (Gómez, 2015).

**2.3.2 Estabilidad química:** Las alteraciones químicas atañen tanto a los fármacos como a los excipientes, estas alteraciones son provocadas por hidrólisis, oxidación, reducción, descarboxilación, polimerización, entre otros. Esta estabilidad generalmente es la más estudiada (Villafuerte, 2002).

**2.3.3 Estabilidad microbiológica:** La estabilidad de un producto farmacéutico puede verse afectada a causa de cambios microbiológicos, tales como crecimiento de microorganismos en productos no estériles y cambios en la eficacia del conservador (Bajaj, 2012).

## **2.4 Factores que afectan la estabilidad de un producto farmacéutico**

Las causas que pueden condicionar la estabilidad de los medicamentos pueden ser de dos tipos:

La labilidad propia de las sustancias activas y de los excipientes, la cual esta condicionada por su estructura, propiedades químicas y fisicoquímicas.

Los factores externos, tales como temperatura, humedad, aire, luz y/o microorganismos que inducen o aceleran reacciones que disminuyen la calidad o actividad del medicamento (Gómez, 2015).

Estas condiciones provocan cambios en los medicamentos. La conservación de los medicamentos bajo condiciones favorables para su uso requiere del conocimiento de los factores que provocan estos cambios. Lo que algunas veces lleva al uso de medidas de protección o aislamiento del medio ambiente (Villafuerte, 2002).

## **2.5 Estudios de estabilidad**

El comportamiento de estabilidad de un medicamento es un proceso complejo, debido a la implicación de una variedad de factores que influyen en la estabilidad del producto farmacéutico.

Los estudios de estabilidad proveen evidencia de como la calidad del producto terminado varía con el tiempo, bajo la influencia de una variedad de factores ambientales como la temperatura, humedad, pH y luz. De igual manera provee evidencia de como el transporte, el material de empaque, los excipientes y los agentes microbianos afectan al producto.

La NOM-073-SSA1-2015 define a un estudio de estabilidad como las pruebas que se efectúan a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene, para demostrar el periodo de vida útil de estos y determinan su fecha de caducidad.

Dado que los estudios de estabilidad proveen información para el bienestar del paciente que padece la enfermedad para la cual está diseñado el producto, se ha convertido en un requisito legal proporcionar datos de pruebas de estabilidad para

las agencias reguladoras antes de la aprobación de un nuevo producto. Otra preocupación importante es proteger la reputación del fabricante asegurando que el producto conservará la calidad para su uso con respecto a todos los atributos funcionalmente relevantes durante el tiempo que estén en el mercado.

## **2.6 Tipos de estudios de estabilidad**

### **2.6.1 Estudios de estabilidad acelerada**

Los estudios de estabilidad se llevan a cabo durante el desarrollo y registro del producto, pero también después de que este se comercializa. Durante el proceso de desarrollo, estudios de estabilidad acelerada se llevan a cabo como parte de la optimización de estabilidad (Loftsson, 2014). En las pruebas de estabilidad acelerada, el producto se somete a temperaturas y/o humedades relativamente altas, para determinar el tipo de productos de degradación que se pueden encontrar después del almacenamiento a largo plazo, así como también visualizar los efectos de tiempos de exposición cortos a condiciones climáticas extremas (como el transporte).

Estos estudios suelen ser llevados a cabo en un solo lote del producto y los resultados forman parte integral de la información que se provee a las entidades regulatorias (ICH Q1A).

### **2.6.2 Estudios de estabilidad a largo plazo**

El periodo de vida del producto farmacéutico terminado es determinado bajo condiciones de almacenamiento propuestas en su empaque final. Está basado en estudios de estabilidad a largo plazo en un número de lotes establecido, comúnmente 3 (Loftsson, 2014). Las pruebas a largo plazo se realizan en condiciones menos rigurosas que en un estudio acelerado, estas condiciones son las recomendadas para el almacenamiento en estanterías a largo plazo y se utilizan temperaturas ligeramente elevadas para determinar la vida útil y la fecha de caducidad del producto.

## **2.7 Guías para estudios de estabilidad**

La estabilidad es un atributo de calidad crítica; por lo tanto, los estudios de estabilidad juegan un papel importante en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos. Esto se aplica en particular a los productos farmacéuticos que se comercializan en varios tipos de sistemas contenedor-cierre.

Los múltiples materiales y tipos de contenedores combinados con múltiples lotes, así como las diversas condiciones de almacenamiento, parámetros de prueba e intervalos de prueba requieren que se analice una gran cantidad de muestras a un costo considerable. Adicionalmente, se deben tener en cuenta los requisitos de las diferentes agencias reguladoras. Como consecuencia, antes de principios de la década de 1990, una gran cantidad de pruebas de estabilidad, en gran parte redundantes fueron realizadas por compañías farmacéuticas multinacionales que buscaban aprobaciones en más de un país.

La compilación de un conjunto común de requisitos de estabilidad para la autorización de comercialización de un producto era una de las principales prioridades para la industria farmacéutica cuando se formó la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) en 1990.

Como resultado de esta conferencia se desarrolló y publicó una guía ICH sobre pruebas de estabilidad (Q1A), que se publicó en 1993, la cual se adoptó en países integrantes de la Unión Europea, los Estados Unidos y Japón (Huynh-Ba, 2009).

En la actualidad otros países comenzaron a seguir las directrices de las guías ICH, además de que se han creado nuevas guías en las cuales se han incluido diferentes condiciones y pruebas para ingredientes farmacéuticos activos, formulaciones y excipientes.

Los códigos y títulos de las guías ICH actuales se mencionan a continuación:

Tabla 1. Códigos y títulos usados en guías ICH relacionados a estabilidad de medicamentos. (Modificado de Singh et al., 2000)

Código ICH	Título
Q1A	Pruebas de estabilidad de nuevos fármacos y medicamentos (segunda revisión)
Q1B	Pruebas de estabilidad: pruebas de fotoestabilidad de nuevos fármacos y medicamentos
Q1C	Pruebas de estabilidad de nuevas formas de dosificación
Q1D	Diseño de agrupamiento y análisis matricial para pruebas de estabilidad de fármacos y medicamentos
Q1E	Evaluación de datos de estabilidad
Q5C	Pruebas de estabilidad de productos biológicos/biotecnológicos

## 2.8 Zonas climáticas para estudios de estabilidad

Es común esperar variaciones en las condiciones climáticas en diferentes ubicaciones del mundo, por lo que surge la pregunta de si la vida útil de un producto farmacéutico será la misma o diferente en los mercados nacionales e internacionales. A fin de realizar pruebas de estabilidad y acorde a datos anuales promedio de temperatura y humedad relativas en estas regiones la ICH dividió a todo el mundo en cuatro zonas climáticas (I a IV), las cuales se desglosan a continuación:

Tabla 2. Zonas climáticas ICH (Modificado de Huynh-Ba, 2009)

Zona climática	Definición	Condiciones a largo plazo establecidas
I	Clima templado	21°C/45%HR
II	Subtropical y climas mediterráneos	25°C/60%HR
III	Caluroso y seco	30°C/35%HR
IVa	Caluroso y húmedo	30°C/65%HR
IVb	Caluroso y muy húmedo	30°C/75%HR

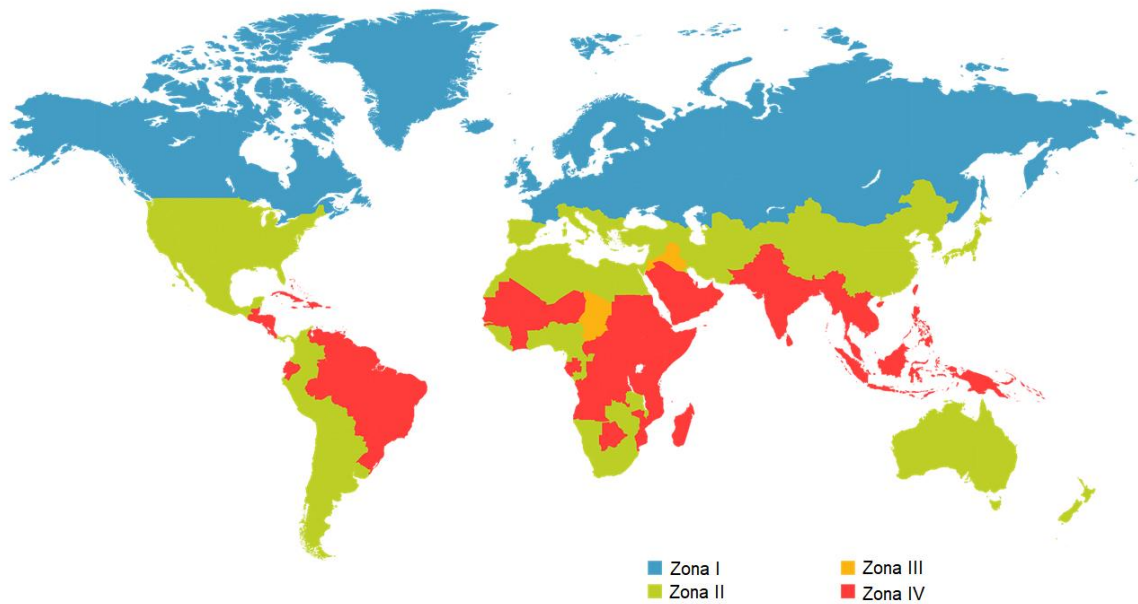


Figura 2. Mapa mostrando las zonas climáticas ICH en diferentes partes del mundo. (Modificado de Q1 SCIENTIFIC, Disponible en: <https://q1scientific.com/ich-quality-guidelines/>)

## **2.9 Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015**

En México, los fabricantes de medicamentos deben obtener una autorización de comercialización de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) para vender cualquier medicamento, llamada registro sanitario. Los requisitos y los plazos varían entre las nuevas moléculas, los productos biológicos y los productos ya conocidos. Entre los requisitos para obtener o renovar el registro sanitario, están los estudios de estabilidad de medicamentos. Existe una NOM dedicada a las pruebas de estabilidad (NOM-073-SSA1-2015), que se publicó en 2016, la cual tiene como objetivo establecer las especificaciones y los requisitos de los estudios de estabilidad, su diseño y ejecución, que deben de efectuarse a los fármacos, medicamentos, así como a los remedios herbolarios para uso humano, que se comercialicen en territorio nacional, así como aquellos medicamentos con fines de investigación. Para la República Mexicana la Zona Climática reconocida para realizar estos estudios de estabilidad es la Zona Climática II (subtropical, con posible humedad elevada), conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.



### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo general**

- Contribuir al correcto desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos mediante la propuesta de un procedimiento para el desarrollo de las actividades necesarias para el cumplimiento de la normatividad mexicana vigente (NOM-073-SSA1-2015).

#### **3.2 Objetivos particulares**

- Analizar la normatividad mexicana vigente aplicable a los estudios de estabilidad de medicamentos nuevos y conocidos (NOM-073-SSA1-2015).
- Realizar investigación documental en guías y documentos internacionales aplicables a estudios de estabilidad de medicamentos.
- Proponer el diseño de un procedimiento para el desarrollo correcto de estudios de estabilidad con base en la información documental recopilada.

## **4. Diseño del estudio**

Los estudios de estabilidad deben ser guiados por un procedimiento normalizado, el cual debe describir las actividades críticas que deben realizarse. Este procedimiento debe ser lo suficientemente detallado para definir adecuadamente la tarea que describe, pero también lo suficientemente general como para no limitar al usuario a una situación en la que la eficiencia y la eficacia se minimizan.

A continuación, se describe una lista de actividades que son parte esencial de un estudio de estabilidad y se propone el diseño de plantillas para generación de protocolos, certificados e informes de estabilidad.

### **4.1 Definir el objetivo del estudio**

Como primer paso se debe identificar el objetivo o razón por la cual se realiza el estudio. El propósito del estudio debe estar claramente establecido y debe ser comprendido por el equipo de estudios de estabilidad, que deberá determinar el impacto de los datos del estudio. El objetivo puede ser alguno de los siguientes:

- Estudios para registro de producto
- Estudios para confirmación de periodo de caducidad otorgado en registro sanitario
- Estudios de rutina o programa anual de estabilidades
- Estudios de estabilidad de uso
- Estudios para modificaciones a las condiciones de registro sanitario
- Estudios de estabilidad a granel
- Estudios para soporte de excursiones

### **4.2 Generación del protocolo de estabilidad**

Como segundo paso se debe generar el protocolo de estudio de estabilidad (anexo 7.1) basado en el objetivo del paso 1. Este protocolo debe ser aprobado por el área de calidad y el responsable sanitario. Cada estudio debe contener un número único de identificación que servirá para trazar al mismo, este número debe contener la

información necesaria para adicionar el estudio a un sistema de seguimiento específico. Alineado a la NOM-073, el estudio debe contener como mínimo lo siguiente:

- I. Nombre del fármaco, fabricante y domicilio del sitio de fabricación
- II. Nombre del medicamento, fabricante, forma farmacéutica, presentación y concentración.
- III. Tipo, tamaño, número de lotes y fecha de fabricación
- IV. Descripción del sistema contenedor-cierre
- V. Condiciones de estudio
- VI. Tiempos de muestreo y análisis
- VII. Parametros de prueba
- VIII. Especificaciones de estabilidad
- IX. Referencia de los métodos analíticos por parámetro
- X. Diseño reducido de análisis, cuando se justifique
- XI. Firma del responsable sanitario

#### 4.2.1 Condiciones de estudio

Las siguientes condiciones de estudio aplican para los medicamentos nuevos (aquel que no ha sido registrado previamente en el país):

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

\*Si  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$  es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

\*\*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$  o a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$ .

Para medicamentos conocidos (aquel que cuenta con registro sanitario en el país):

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad acelerada	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$	3 meses	0, 1 y 3 meses
Estabilidad a condición intermedia*	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo**	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$ o $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

\*Si  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$  es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

\*\*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$  o a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$ .

Para medicamentos a almacenarse en condiciones de refrigeración:

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad acelerada	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$	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:

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad a largo plazo	-20°C ± 5°C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

#### 4.2.2 Parámetros de prueba

Se deben incluir los parámetros y especificaciones de estabilidad que son susceptibles a cambiar durante el estudio y se deben incluir las referencias de los métodos analíticos, los cuales deben estar validados.

En caso de que la metodología analítica no se encuentre en la FEUM, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a las especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

De acuerdo a la forma farmacéutica del medicamento, según lo indicado en el punto 10 de la NOM-073, se tienen las siguientes pruebas:

**PRUEBAS PARA SÓLIDOS.**

	Tableta glóbulo, pastilla	Cápsula	Polvo para reconstituir de uso oral, triturados	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Polvo de uso tópico	Polvo para inhalación
Apariencia/ Descripción/Aspecto	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Olor	✓2	✓2	✓2	NA	✓2	NA
Valoración	✓	✓	✓	✓	✓	✓
pH	NA	✓1	2	2	NA	NA
Desintegración	✓3, 4	✓3	NA	NA	NA	NA
Disolución	✓2, 4	✓2	NA	NA	NA	NA
Humedad	✓	✓2	✓	✓	✓	✓
Resuspendibilidad	NA	NA	✓2	✓	NA	NA
Tiempo de reconstitución	NA	A	✓2	✓	NA	NA
Contenido de conservadores	NA	NA	✓2	✓2	✓2	✓2
Límite microbiano (inicial y final)	✓5	✓	✓	NA	✓	✓
Esterilidad/Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial y final)	NA	NA	NA	✓	NA	NA
Identidad (inicial y final)	✓6	✓6	✓6	NA	✓6	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. Excepto glóbulos.
5. Sólo para remedios y medicamentos herbolarios.
6. Sólo para remedios herbolarios.

**PRUEBAS PARA SEMISÓLIDOS.**

	<b>Supositorio y óvulo</b>	<b>Gel, crema, ungüento tópico, jalea</b>	<b>Gel, crema y ungüento ótico u oftálmico</b>
Apariencia/ Descripción/Aspecto (incluyendo consistencia)	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓
Olor	✓1	✓1	✓1
Valoración	✓	✓	✓
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
Identidad (inicial y final)	NA	✓3	NA

1. Cuando aplique.
2. Cuando el envase primario sea semipermeable.
3. Sólo para remedios herbolarios.

**PRUEBAS PARA LÍQUIDOS.**

	<b>Solución oral, tópica y nasal, jarabe, elixir, tisana, tinturas y extractos</b>	<b>Solución, oftálmica, ótica y parenteral, colirios</b>	<b>Emulsión oral y tópica, linimentos, lociones</b>	<b>Emulsión parenteral</b>	<b>Suspensión oral, tópica y nasal</b>	<b>Suspensión oftálmica y parenteral</b>
Apariencia/ Descripción/Aspecto	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Olor	✓1	✓1	✓1	✓1	✓1	✓1
pH	✓	✓	✓1	✓1	✓1	✓1
Valoración	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenido de conservadores	✓4	✓4	✓4	✓4	✓4	✓4
Límite microbiano (inicio y final)	✓	NA	✓	NA	✓	NA
Esterilidad (inicial y final)	NA	✓	NA	✓	NA	✓
Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial y final)	NA	✓3	NA	✓	NA	✓3
Pérdida de peso	✓2	✓2	✓2	✓2	✓2	✓2
Resuspendibilidad	NA	NA	NA	NA	✓	✓
Volumen de sedimentación	NA	NA	NA	NA	✓	✓
Identidad (inicial y final)	✓5	NA	✓5	NA	✓5	NA

1. Cuando aplique.
2. Cuando el envase primario sea semipermeable.
3. Cuando sea de uso parenteral.
4. Sólo para medicamentos multidosis.
5. Sólo para remedios herbolarios.



**OTROS CASOS ESPECIALES DE FORMAS FARMACÉUTICAS O CONSIDERACIONES DE USO.**

	<b>Aerosol para inhalación</b>	<b>Parches</b>	<b>Gases medicinales</b>	<b>Spray nasal: solución o suspensión</b>	<b>Aerosol tópico</b>	<b>Implantes de aplicación subcutánea, dispositivos vaginales e intrauterinos que liberan fármaco</b>
Apariencia/ Descripción/Aspecto	✓	✓	NA	✓	✓	✓
pH	NA	NA	NA	✓1	✓1	NA
Valoración	✓	✓	1✓	✓	✓	✓
Contenido de agua	✓	NA	1✓	NA	✓	NA
Contenido de conservadores	✓1	NA	NA	✓1	✓1	NA
Adhesividad	NA	✓	NA	NA	NA	NA
Velocidad de liberación	NA	✓1	NA	NA	NA	✓
Pérdida de peso	✓	✓1	NA	✓2	✓	NA
Tamaño de partícula	✓	NA	NA	✓1	✓1	NA
Límite microbiano (inicial y final)	✓	✓1	NA	✓	✓	✓1
Esterilidad (inicial y final)	NA	✓1	NA	NA	NA	✓1
Identidad (inicial y final)	NA	✓3	NA	NA	NA	NA

1. Cuando aplique.
2. Cuando el envase primario sea semipermeable.
3. Sólo para remedio herbolario.

### **4.3 Activación del estudio. Muestreo e ingreso de producto a cámaras climáticas**

Múltiples actividades deben ser realizadas antes de que el estudio pueda ser ingresado a un programa de estabilidad. Este estudio debe ser revisado por el especialista de estabilidades, aprobado por el responsable sanitario y colocado en un sistema de seguimiento para su rápida identificación.

Una vez aprobado el protocolo de estabilidad, se procede a realizar la toma de muestras necesarias para cubrir los tiempos de muestreo y análisis programados. Una vez que las muestras son recibidas, deben ser examinadas para detectar algún daño, además, deben ser contadas y debidamente etiquetadas para su identificación (anexo 7.4).

Una cantidad adicional de muestras debe colocarse en estabilidad para pruebas de contingencia (comúnmente entre el 50%-100% de las necesarias para el estudio), por ejemplo, un reanálisis de muestras para verificar resultados fuera de especificación o tendencia.

A la par debe realizarse un inventario (bitácora) de muestras con el objetivo de verificar la cantidad de muestras existentes al momento de ingresarse a las cámaras y mantener el control de estas cada que se retiren para su análisis programado.

Posterior a esto, las muestras se deberán ingresar dentro de las cámaras climáticas (figura 3) acorde a los requerimientos del protocolo. El almacenamiento de las muestras debe ser en un área de acceso restringido en la cual solo el personal autorizado podrá acceder; las muestras deberán estar bajo las condiciones indicadas en el protocolo correspondiente. Los equipos usados para el almacenamiento de las muestras deberán estar calificados, validados y contar con un programa de mantenimiento preventivo.



Figura 3. Cámara climática para almacenamiento de muestras. (Obtenida de Direct Industry, disponible en: <http://www.directindustry.es/prod/binder/product-36327-434588.html>)

Las condiciones climáticas de los equipos deberán ser monitoreadas usando equipos (figura 4) calibrados y validados los cuales deberán contar con un programa de mantenimiento preventivo. Adicionalmente los equipos para el monitoreo deberán tener una alarma audiovisual (figura 5), la cual indicará el estado actual de las condiciones climáticas, por ejemplo, mostrar luz verde y permanecer en silencio si las condiciones están dentro del rango permitido y en caso de existir una excursión de temperatura y/o humedad mostrar luz roja y disparar un sonido. El monitoreo de las condiciones de temperatura y humedad deberá realizarse diariamente.

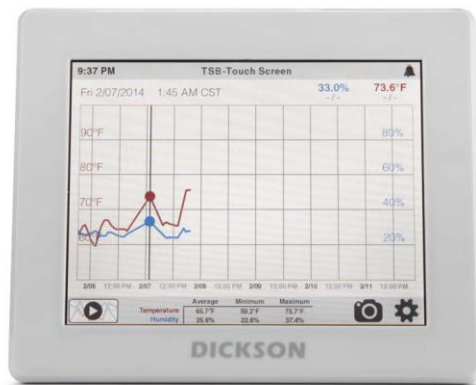


Figura 4. Graficador para monitoreo de temperatura y humedad. (Obtenida de Dickson, disponible en <https://www.dicksondata.com/products/TSB>)



Figura 5. Torreta audiovisual, la cual indica el estado actual de las condiciones climáticas. (Obtenida de Semaforos Express, disponible en <http://semaforosexpress.com/shop/torreta-70mm-2-secc-r-v-2/>)

En caso de que exista una excursión de temperatura y/o humedad se deberá evaluar el impacto de esta sobre las muestras que se encuentren dentro de las cámaras climáticas.

Alineado a la NOM-073, el estudio debe llevarse a cabo en al menos 3 lotes de producción o lotes piloto del medicamento. Estos lotes deberán estar fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa, aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes para comercialización y llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre propuesto para su almacenamiento y distribución. 1 de los 3 lotes puede ser de menor tamaño si se justifica y cuando sea posible, los lotes de medicamento deberán ser producidos con diferentes lotes del fármaco.

#### **4.4 Retiro y análisis de muestras**

Las muestras están programadas para ser retiradas de las cámaras de estabilidad en la fecha indicada en el protocolo. Se permite una breve ventana de tiempo en el momento programado para esta actividad, sólo para muestras en estudio de estabilidad a largo plazo. Esto es para evitar retiros de muestras en fines de semana u otras situaciones no anticipadas. La siguiente tabla enlista tiempos de ventana recomendados para el retiro de muestras:

Periodo de análisis	Ventana de tiempo permitida
0-12 meses	+ 3 días
>13 meses	+ 7 días

Para muestras en estudio de estabilidad acelerada, no se permiten estas ventanas de tiempo. Las muestras deben ser retiradas y analizadas en la fecha programada dado que el tiempo tiene mayor impacto en los resultados para este tipo de muestras.

Una vez que las muestras han sido retiradas debe actualizarse el inventario para reflejar la cantidad de muestras retiradas y restantes dentro de la cámara.

Las muestras deben ser entregadas al planeador de control de calidad para programar el análisis de estas. Este análisis debe ser programado asegurando que se analice en un tiempo menor a 30 días del retiro de las muestras de las cámaras climáticas. Este tiempo debe definirse según los recursos disponibles y la carga de trabajo del analista.

El análisis de las muestras debe realizarse de acuerdo a las pruebas establecidas en el protocolo.

Los resultados de estas pruebas deberán ser registrados en la plantilla certificado de estabilidad específica para el producto (anexo 7.2). Anexar a este certificado, los cromatogramas, espectros y/o cualquier otra evidencia analítica que soporte los resultados plasmados en el mismo.

Se deberá verificar y evaluar los resultados en función de las especificaciones establecidas. Revisando que estos resultados se encuentren dentro de especificación y tendencia, reportado cuando ocurra algún cambio significativo.

Se consideran cambios significativos a cualquier resultado fuera de especificación (aquellos que no cumplen con los criterios de aceptación definidos) o tendencia (aquellos que no siguen la tendencia esperada, en comparación con los resultados analíticos de otras muestras).

Se consideran cambios significativos a:

- I. El 5% de variación de la valoración inicial.
- II. Cualquier producto de degradación en el que haya un cambio significativo en su límite de especificación.
- III. Cuando haya un cambio significativo en los límites de pH, de acuerdo a la forma farmacéutica.
- IV. Cuando haya un cambio significativo en los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación, de acuerdo a la forma farmacéutica.
- V. Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas.

#### **4.5 Finalización de estudio. Generación del informe de estudio.**

La fecha de finalización del estudio es el momento en el que la última muestra, se retira, se analiza y se informan todos los resultados. En esta etapa se realiza la evaluación, revisión, aprobación e informe de datos (anexo 7.3).

Al igual que el protocolo, este reporte debe ser aprobado por el área de calidad y el responsable sanitario. Debe contener un número único de identificación que servirá para trazar al mismo, este número debe contener la información necesaria para adicionar el informe al sistema de seguimiento específico.

Es en este paso donde el fabricante propone y/o confirma el periodo de caducidad del medicamento, así como también define condiciones de almacenamiento para agregar a la etiqueta del producto.

Alineado a la NOM-073 este informe debe contener como mínimo:

- I. Nombre del fabricante del (los) fármaco(s), del medicamento y del sitio donde se realizó el estudio de estabilidad.
- II. Nombre del fármaco, medicamento, forma farmacéutica, presentación y concentración.
- III. Número(s) y tamaño(s) del (los) lote(s) y fecha(s) de fabricación.
- IV. Descripción del sistema contenedor-cierre
- V. Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento, con fecha de inicio y fecha del último periodo disponible
- VI. Cromatogramas, espectrogramas tipo o representativos o evidencia analítica generada durante el análisis inicial de los lotes en estabilidad y del último periodo disponible
- VII. Conclusiones
- VIII. Propuesta del periodo de caducidad
- IX. Nombre y firma del responsable sanitario

## **4.6 Actividades adicionales**

### **4.6.1 Cancelación de un estudio**

Si la información de estabilidad ya no es necesaria, el estudio podría cancelarse. Sin embargo, se debe obtener la aprobación adecuada para cancelar un estudio, justificando las circunstancias por las cuales el estudio es cancelado.

### **4.6.2 Desviaciones al protocolo**

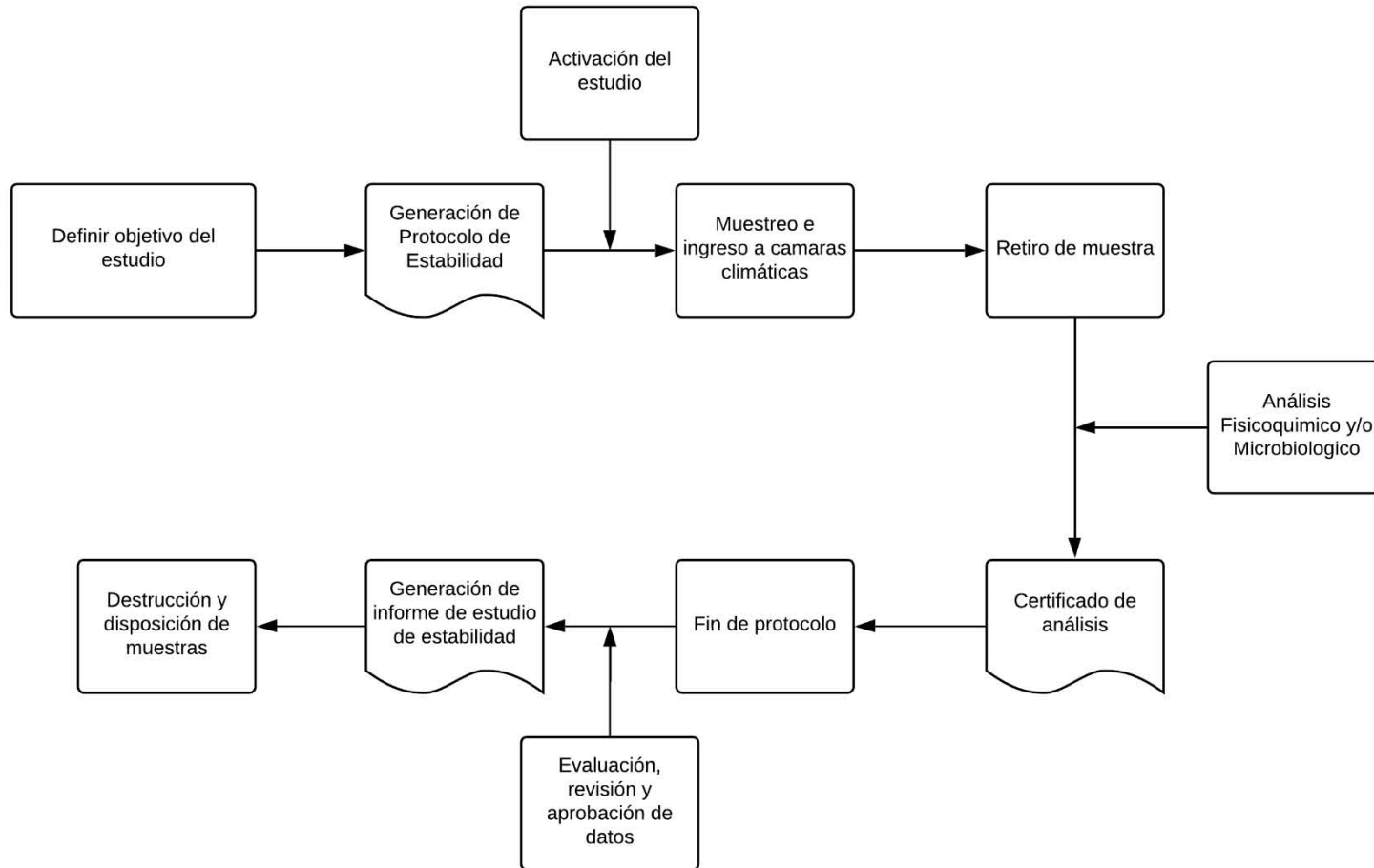
La desviación a un protocolo de estabilidad puede ocurrir a lo largo del estudio. Una vez que ocurre una desviación, se debe realizar una investigación. Las acciones correctivas y las acciones preventivas (CAPA) también pueden ser necesarias para evitar la recurrencia. El impacto de la desviación en el estudio también debe ser evaluado y documentado ya que esta podría invalidar el estudio.

### **4.6.3 Destrucción/Disposición de muestras**

Esta tarea generalmente forma parte de las actividades de mantenimiento de la cámara y se debe realizar cuando se llega al final del estudio. Las muestras no deberán ser destruidas hasta que se aprueben todos los datos y se complete el estudio. Como parte de las buenas prácticas de laboratorio, las muestras de estudios cancelados o completados no se deben conservar en las cámaras.



#### 4.7 Diagrama de flujo del proceso de estudios de estabilidad



## 5. Discusión

Actualmente la norma oficial mexicana NOM-073-SSA1-2015 rige los estudios de estabilidad de medicamentos en México, sin embargo, en ella no se aborda el desarrollo completo de los estudios, limitándose a los requerimientos documentales y especificaciones generales para la ejecución de los estudios.

Posterior al análisis de los requerimientos de la norma, y al realizar la investigación documental en guías y documentación relacionada, en el presente documento, se planteó el desarrollo de un procedimiento que complementa la normatividad mexicana con las actividades necesarias para realizar de manera correcta la definición, creación y ejecución del estudio de estabilidad de medicamentos, con el objetivo de garantizar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento en estudio.

Para ello se presentó en el procedimiento, la descripción de una serie de actividades, desde la definición y creación del protocolo de estabilidad, hasta la evaluación, revisión y reporte de datos, además de anexarse la propuesta de diseño del protocolo de estabilidad, la plantilla certificado para el reporte de resultados analíticos, el informe del estudio de estabilidad y la etiqueta para identificación de muestras, mostrando en estos documentos, la información necesaria para cumplir con los requisitos normativos.

Con la presente propuesta se pretende apoyar a la industria farmacéutica en el correcto diseño y ejecución de los estudios de estabilidad de medicamentos, así como en la correcta presentación de la información para el sometimiento de ésta a los requerimientos regulatorios que sean necesarios, evitando retrasos y/u otros inconvenientes en la obtención/renovación del registro sanitario del medicamento.

## **6. Conclusiones**

Los estudios de estabilidad son parte importante en el desarrollo y registro de medicamentos. Estos estudios determinan las condiciones recomendables de almacenaje y la fecha de caducidad que se incluyen en el etiquetado del producto, para asegurar que el medicamento es seguro y efectivo durante su periodo de vida útil.

En el presente trabajo se realizó la revisión y análisis de la norma oficial mexicana NOM-073-SSA1-2015 así como de guías y documentación relacionada, tales como las guías ICH, con la finalidad de proponer el diseño de un procedimiento para realizar estudios de estabilidad en México.

Se incluyeron ejemplos de plantillas para la elaboración del protocolo de estabilidad, el certificado de análisis, el informe de estabilidad y la etiqueta para identificación de muestras, las cuales contienen la información mínima requerida por la normatividad mexicana.

Se espera que este trabajo sea una herramienta útil para la capacitación en la elaboración de estudios de estabilidad, así como también, que sirva como guía para lograr uniformidad en la presentación de la información, de tal forma que se apoye de manera indirecta a las autoridades regulatorias en agilizar la revisión de esta información sometida.

## 7. Anexos

### 7.1 Propuesta de plantilla para protocolo

#### NÚMERO/CÓDIGO DE PROTOCOLO

PE001-19

#### PROTOCOLO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

A LARGO PLAZO

#### NOMBRE GENÉRICO, FORMA FARMACEUTICA Y CONCENTRACIÓN

PARACETAMOL F.F. TABLETA 500 mg

##### 1. Objetivo del estudio

El presente protocolo presenta el diseño del estudio de estabilidad para un lote del producto Paracetamol F.F. Tableta 500 mg bajo condiciones a largo plazo, con el objetivo de cumplimiento al programa anual de estabilidades 2019.

##### 2. Información general del medicamento

Nombre genérico, forma farmacéutica, concentración, presentación.	Paracetamol F.F. Tableta 500 mg Caja de cartón con 10 tabletas en envase de burbuja
Denominación distintiva, forma farmacéutica y concentración.	Dolomol F.F. Tableta 500 mg
Fabricante del fármaco	Dr. Reddys Laboratories
Domicilio del fabricante del fármaco	Garbagnate Milanese (MI) – Via Milano 186, Italia
Fabricante del medicamento	Wolfsbane Labs S.A. de C.V.
Domicilio del fabricante del medicamento	Av. de las Luces No. 2295, Col. Lomas de los Lobos; C.P. 18090, Del. Coyoacán, Ciudad de México, México.

Nombre y dirección del acondicionador primario	Wolfsbane Labs S.A. de C.V. Av. de las Luces No. 2295, Col. Lomas de los Lobos; C.P. 18090, Del. Coyoacán, Ciudad de México, México.
Nombre y dirección del acondicionador secundario	Wolfsbane Labs S.A. de C.V. Av. de las Luces No. 2295, Col. Lomas de los Lobos; C.P. 18090, Del. Coyoacán, Ciudad de México, México.

### 3. Formula cuali-cuantitativa del medicamento

Formula cualitativa	Forma cuantitativa (por unidad de dosis)
<i>Principio activo</i>	
Paracetamol	500.000 mg
<i>Aditivos</i>	
Fosfato de calcio dibásico dihidratado	50.600 mg
Celulosa microcristalina	100.100 mg
Estearato de magnesio	8.000 mg
Agua purificada	cs

#### 4. Información del lote

Lote del producto terminado	LEFG0295
Lote de granel	HESS1809
Lote del fármaco	AANV1205
Tamaño del lote	10,018 tabletas (6598.85 kg)
Tipo del lote	Comercial
Descripción del sistema contenedor-cierre	Empaque primario: Blíster de Policloruro de Vinilo/ Aluminio (PVC/Al) 1000 piezas Empaque secundario: Caja de cartón 1000 piezas
Fecha de fabricación	07 Febrero 2019
Zona climática	II
Condiciones del estudio	30 °C ± 2 °C / 65 % ± 5 % HR

#### 5. Información adicional al estudio

Los resultados de liberación de lote se toman como tiempo cero de estabilidad.	Si <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
Orientación de las muestras en almacenaje	Vertical <input type="checkbox"/> / Horizontal <input type="checkbox"/> Vertical invertida <input type="checkbox"/> /No critica <input checked="" type="checkbox"/>

#### 6. Tiempos de muestreo y análisis.

Análisis	Periodo (Meses)							
	0	1	3	6	9	12	18	24
Fecha	14-Feb-19	NA	14-May-19	14-Ago-19	14-Nov-19	14-Feb-20	14-Ago-20	14-Feb-21
Número de muestras FQ	60 tabletas	60 tabletas	60 tabletas	60 tabletas	60 tabletas	60 tabletas	60 tabletas	360 tabletas <sup>1</sup>
Número de muestras microbiología	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica

<sup>1</sup> 60 tabletas FQ + 300 tabletas de stock para pruebas de contingencia

- Indicar si aplica diseño reducido de análisis: No aplica.

## 7. Parámetros de prueba y especificaciones

Parámetro de prueba	Método de análisis	Especificación de estabilidad
Descripción	MA 275	Tableta redonda de color blanco, con bordes planos, grabada con un logo triangular en un lado y línea de partición en el otro lado. Cumple/No Cumple
Identidad CLAR	MA 275	El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia. Cumple/No Cumple
Valoración Paracetamol CLAR	MA 275	90.0 – 110.0 % de lo declarado
Valoración p-Aminofenol CLAR	MA 275	No más de 0.005%
Productos de degradación CLAR	MA 275	No más de 0.005%
Disolución CLAR	MA 275	Q= 80% (Criterio en etapa S1 Q + 5%)
Dureza	MA 275	12-18 Kp
Humedad	MA 275	No más de 1.0%

## 8. Historial de versiones

Fecha	Versión anterior	Cambios realizados
No aplica	No aplica	No aplica

Elaboró	Revisó	Responsable Sanitario
F. Ramirez	L. Guerrero	L. Jasso



## 7.2 Propuesta de plantilla certificado de resultados

<b>Nombre del producto:</b> Dolomol F.F. Tableta 500 mg	<b>Código de especificación:</b> ESP-275
<b>Lote:</b> LEFG0295	<b>Metodología analítica FQ:</b> MA 275
<b>Condiciones de almacenamiento:</b> 30 °C ± 2 °C / 65 % ± 5 % HR	<b>Metodología analítica microbiología:</b> No aplica
<b>Número/Código de protocolo:</b> PE001-19	<b>Periodo reportado:</b> 24 meses

Prueba	Especificación	Periodo (meses)						
		0	3	6	9	12	18	24
Descripción	Tableta redonda de color blanco, con bordes planos, grabada con un logo triangular en un lado y línea de partición en el otro lado. Cumple/No Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Identidad CLAR	El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia. Cumple/No Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración Paracetamol CLAR	90.0 – 110.0 % de lo declarado	100.1%	98.5%	99.8%	100.5%	98.3%	99.6%	99.2%
Valoración p-Aminofenol CLAR	No más de 0.005%	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD
Productos de degradación CLAR	No más de 0.005%	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD
Disolución CLAR	Q= 80% (Criterio en etapa S1 Q+5%)	85%	87%	85%	84%	84%	85%	86%
Dureza	12-18 Kp	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Humedad	No más de 1.0%	0.5%	0.6%	0.6%	0.7%	0.5%	0.7%	0.6%

<LDD: Menor al límite de detección

### Conclusiones

El producto cumple con las especificaciones establecidas a los 24 meses, almacenado a 30 °C + 2 °C / 65 % + 5 % HR

Firma y fecha del analista: A. Nuñez 17Feb21

Firma y fecha del revisor: A. Olarte 19Feb21

### 7.3 Propuesta de plantilla para informe de resultados

#### NÚMERO/CÓDIGO DE INFORME

RPT01-19

#### NÚMERO/CÓDIGO DE PROTOCOLO DEL QUE SE DERIVA

PE001-19

#### NOMBRE GENÉRICO, FORMA FARMACEUTICA Y CONCENTRACIÓN

PARACETAMOL F.F. TABLETA 500 mg

#### 1. Objetivo del estudio

El presente protocolo presenta el diseño del estudio de estabilidad para un lote del producto Paracetamol F.F. Tableta 500 mg bajo condiciones a largo plazo, con el objetivo de cumplimiento al programa anual de estabildades 2019.

#### 2. Información general del medicamento

Nombre genérico, forma farmacéutica, concentración, presentación.	Paracetamol F.F. Tableta 500 mg Caja de cartón con 10 tabletas en envase de burbuja
Denominación distintiva, forma farmacéutica y concentración.	Dolomol F.F. Tableta 500 mg
Fabricante del fármaco	Dr. Reddys Laboratories
Domicilio del fabricante del fármaco	Garbagnate Milanese (MI) – Via Milano 186, Italia
Fabricante del medicamento	Wolfsbane Labs S.A. de C.V.
Domicilio del fabricante del medicamento	Av. de las Luces No. 2295, Col. Lomas de los Lobos; C.P. 18090, Del. Coyoacán, Ciudad de México, México.

Nombre y dirección del acondicionador primario	Wolfsbane Labs S.A. de C.V. Av. de las Luces No. 2295, Col. Lomas de los Lobos; C.P. 18090, Del. Coyoacán, Ciudad de México, México.
Nombre y dirección del acondicionador secundario	Wolfsbane Labs S.A. de C.V. Av. de las Luces No. 2295, Col. Lomas de los Lobos; C.P. 18090, Del. Coyoacán, Ciudad de México, México.

### 3. Formula cuali-cuantitativa del medicamento

Formula cualitativa	Forma cuantitativa (por unidad de dosis)
<i>Principio activo</i>	
Paracetamol	500.000 mg
<i>Aditivos</i>	
Fosfato de calcio dibásico dihidratado	50.600 mg
Celulosa microcristalina	100.100 mg
Estearato de magnesio	8.000 mg
Agua purificada	cs

#### 4. Información del lote

Lote del producto terminado	LEFG0295
Lote de granel	HESS1809
Lote del fármaco	AANV1205
Tamaño del lote	10,018 tabletas (6598.85 kg)
Tipo del lote	Comercial
Descripción del sistema contenedor-cierre	Empaque primario: Blíster de Policloruro de Vinilo/ Aluminio (PVC/Al) 1000 piezas Empaque secundario: Caja de cartón 1000 piezas
Fecha de fabricación	07 Febrero 2019
Zona climática	II
Condiciones del estudio	30 °C ± 2 °C / 65 % ± 5 % HR

#### 5. Información adicional al estudio

Los resultados de liberación de lote se toman como tiempo cero de estabilidad.	Si <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
Orientación de las muestras en almacenaje	Vertical <input type="checkbox"/> / Horizontal <input type="checkbox"/> Vertical invertida <input type="checkbox"/> /No critica <input checked="" type="checkbox"/>

#### 6. Tiempos de muestreo y análisis.

Análisis	Periodo (Meses)							
	0	1	3	6	9	12	18	24
Fecha	14-Feb-19	NA	14-May-19	14-Ago-19	14-Nov-19	14-Feb-20	14-Ago-20	14-Feb-21
Número de muestras FQ	60 tabletas	60 tabletas	60 tabletas	60 tabletas	60 tabletas	60 tabletas	60 tabletas	360 tabletas <sup>1</sup>
Número de muestras microbiología	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica

<sup>1</sup> 60 tabletas FQ + 300 tabletas de stock para pruebas de contingencia

- Indicar si aplica diseño reducido de análisis: No aplica.

## 7. Parámetros de prueba y especificaciones

Parámetro de prueba	Método de análisis	Especificación de estabilidad
Descripción	MA 275	Tableta redonda de color blanco, con bordes planos, grabada con un logo triangular en un lado y línea de partición en el otro lado. Cumple/No Cumple
Identidad CLAR	MA 275	El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia. Cumple/No Cumple
Valoración Paracetamol CLAR	MA 275	90.0 – 110.0 % de lo declarado
Valoración p-Aminofenol CLAR	MA 275	No más de 0.005%
Productos de degradación CLAR	MA 275	No más de 0.005%
Disolución CLAR	MA 275	Q= 80% (Criterio en etapa S1 Q + 5%)
Dureza	MA 275	12-18 Kp
Humedad	MA 275	No más de 1.0%

## 8. Resultados tabulados

### Resultados analíticos para Dolomol F.F. Tableta 500 mg almacenado a 30 °C ± 2 °C / 65 % ± 5 % HR

Prueba	Especificación	Periodo (meses)						
		0	3	6	9	12	18	24
Descripción	Tableta redonda de color blanco, con bordes planos, grabada con un logo triangular en un lado y línea de partición en el otro lado. Cumple/No Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Identidad CLAR	El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia. Cumple/No Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración Paracetamol CLAR	90.0 – 110.0 % de lo declarado	100.1%	98.5%	99.8%	100.5%	98.3%	99.6%	99.2%
Valoración p-Aminofenol CLAR	No más de 0.005%	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD
Productos de degradación CLAR	No más de 0.005%	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD	<LDD
Disolución CLAR	Q= 80% (Criterio en etapa S1 Q+5%)	85%	87%	85%	84%	84%	85%	86%
Dureza	12-18 Kp	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Humedad	No más de 1.0%	0.5%	0.6%	0.6%	0.7%	0.5%	0.7%	0.6%

## 9. Análisis de resultados

De acuerdo a los resultados mostrados en la tabla 8 se tiene:

**Descripción:** No existen cambios en la apariencia del producto Dolomol F.F. tableta 500 mg para el lote reportado, por lo que todos resultados se encuentran dentro de especificación.

**Identidad CLAR:** El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia en todos los periodos reportados.

**Valoración Paracetamol CLAR:** Los resultados presentados para este lote se encuentran dentro de especificación y tendencia y no se observan cambios significativos mayores al 5.0%, con respecto al análisis inicial, por lo que se cumplen las especificaciones hasta el periodo de 24 meses.

**Valoración p-Aminofenol CLAR:** Todos los resultados presentados se encuentran dentro de especificación.

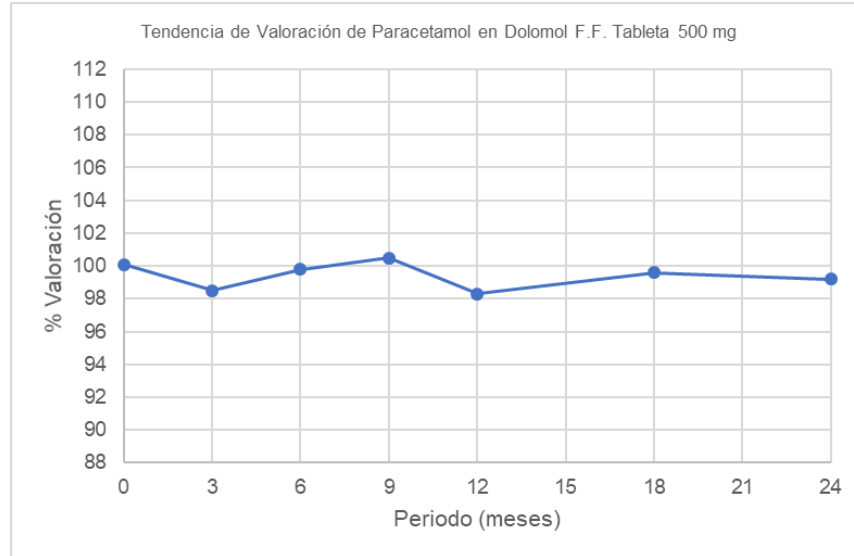
**Productos de degradación CLAR:** Todos los resultados presentados se encuentran dentro de límites de especificación.

**Disolución HPLC:** Los resultados de disolución de las tabletas del producto Dolomol F.F. tabletas 500 mg se encuentran dentro de los límites de especificación.

**Dureza:** Todos los resultados presentados se encuentran dentro de especificación.

**Humedad:** Todos los resultados se encuentran dentro de especificación.

## 10. Información gráfica



## 11. Conclusiones

El producto Dolomol F.F. tableta 500 mg cumple satisfactoriamente con las especificaciones establecidas dado que se tienen resultados dentro de especificación y no se identificó algún resultado atípico o fuera de tendencia en el lote presentado.

Se concluye que el producto permanece estable en condiciones de  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \pm 5\%$  HR a largo plazo almacenados a 24 meses.

Consérvese a no más de  $30^{\circ}\text{C}$  y en lugar seco.

## 12. Propuesta de periodo de caducidad

24 meses

## 13. Historial de versiones

Fecha	Versión anterior	Cambios realizados
No aplica	No aplica	No aplica

Elaboró	Revisó	Responsable Sanitario
H. Sandoval	D. Piña	L. Jasso



#### 7.4 Propuesta de plantilla para etiqueta de identificación de muestras

<b>PRODUCTO EN ESTABILIDAD</b>	
<b>Condición de almacenamiento</b>	30°C ± 2°C/ 65% ± 5% HR
<b>Nombre del producto</b>	Dolomol F.F. Tableta 500 mg
<b>Número de lote</b>	LEFG0295
<b>Número de protocolo</b>	PE001-19
<b>Periodo</b>	24 meses
<b>Fecha y firma de retiro de muestra</b>	14Feb21 L. Flores
<b>Fecha límite para conclusión de análisis</b>	11Mar21

## 8. Bibliografía

1. Bajaj, S., Singla, D. & Sakhuja, N. (2012). Stability testing of pharmaceutical products. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 02 (03), 129-138.
2. Food and Drug Administration. (1998). Guidance for industry. Stability testing of drug substances and drug products (Draft Guidance). USA.
3. Gómez, V. (2015). El almacenamiento en cámaras y cuartos climáticos para la estabilidad de fármacos y medicamentos de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2015. (Tesis de licenciatura). México: Universidad Nacional Autónoma de México.
4. Huynh-Ba, K. (2009). Handbook of stability testing in pharmaceutical development. EUA: Springer.
5. International Conference on Harmonisation. (2003). Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and products.
6. Loftsson, T. (2014). Drug stability for pharmaceutical scientists. (1ª edición). EUA: Elsevier.
7. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
8. NORMA Oficial Mexicana, NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.
9. Sarabia, M. & Lopez, R. (2004). Estabilidad de fármacos y medicamentos. (1ª edición). México: Universidad Nacional Autónoma de México.
10. Yoshioka, S. & Stella, V. (2000). Stability of drugs and dosage forms. (1ª edición). EUA: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
11. Villafuerte, L. (2002). Estabilidad de medicamentos. (1ª edición). México: Instituto Politécnico Nacional.
12. WHO Technical Report Series (2018), WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Fifty-second report. Italy.