



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

NOMBRE DEL PROYECTO ESPECÍFICO:

Diseño de investigación del desarrollo para estudios de estabilidad de medicamentos basado en la normativa nacional e internacional

PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE:

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

ALUMNO:

Pérez Gutiérrez Brenda Ivonee

MATRICULA:

2162034953

ASESOR:

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón

NO. ECONOMICO:

38889

Ciudad de México, 2022

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES.....	1
2.1 DEFINICIÓN DE ESTABILIDAD Y ZONAS CLIMÁTICAS PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.....	1
2.2 TIPOS DE ESTABILIDAD Y MECANISMOS DE DEGRADACIÓN	3
2.2.1 Mecanismos de degradación.....	4
2.2.1.1 Degradación química.....	4
2.2.1.2 Degradación física	10
2.3 FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO	12
2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD.....	14
2.4.1 Objetivo del estudio de estabilidad	14
2.4.2 Protocolo para estudio de estabilidad	16
2.4.3 Selección de lotes	17
2.4.4 Condiciones de estudio	17
2.4.5 Parámetros de prueba	19
2.4.6 Retiro y análisis de muestras	24
2.4.7 Evaluación de los resultados	25
2.4.8 Resultados fuera de tendencia (OOT)	25
2.4.9 Elaboración de reporte de estabilidad	27
2.5 VIDA ÚTIL (FECHA DE CADUCIDAD)	27
2.6. PRUEBAS DE FOTOESTABILIDAD.....	28
2.7. CÁMARA CLIMATICA.....	28
2.8 ELABORACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.....	29
3. OBJETIVOS	30
3.1 Objetivo general.....	30
3.2 Objetivos específicos	30
4. METODOLOGIA.....	31
5. DESARROLLO.....	31
5.1 Esquema general	32
6. DISCUSIÓN.....	51
7. CONCLUSIÓN.....	52
8. BIBLIOGRAFIA	53
9. ANEXOS.....	55

1. INTRODUCCIÓN

La estabilidad de las sustancias farmacéuticas, en las formas de dosificación, es muy importante desde el punto de vista industrial y legal sanitario. Los estudios de estabilidad son un conjunto de múltiples procedimientos que implican un considerable consumo de tiempo, costo y experiencia científica con el fin de comprobar la capacidad de los medicamentos, para almacenarse por tiempos relativamente largos, determinado tiempo o fechas, los cuales se mantienen dentro de las especificaciones sobre identidad, potencia, calidad y pureza (Araújo L.M.,2014). Por otro lado, las pruebas de estabilidad sirven también para el reconocimiento, entre diferentes fórmulas o procesos de fabricación, de las condiciones óptimas de preparación.

Los procedimientos analíticos empleados deben permitir determinar la sustancia en presencia de sus productos de degradación y deben considerarse los cambios en sus propiedades físicas y químicas a lo largo del tiempo. La estabilidad de una sustancia o un producto farmacéutico puede verse afectada por las condiciones de almacenamiento (temperatura, luz, aire y humedad), así como por su interacción con el envase (NOM-073, 2015).

Las condiciones bajo las que se ha fijado la fecha de vencimiento deben figurar en el rótulo. Estas condiciones de almacenamiento deben mantenerse durante la distribución de la sustancia o producto farmacéutico, es decir desde el momento de la entrega por parte del elaborador hasta la fecha de vencimiento (Farmacopea Argentina, 2013). El mundo se halla dividido en cuatro Zonas climáticas. Los estudios de estabilidad deben orientarse para la región donde serán destinados considerando la zona climática estipulada; nuestro país se encuentra en Zona II. (NOM-073, 2015)

2. ANTECEDENTES

2.1 DEFINICIÓN DE ESTABILIDAD Y ZONAS CLIMÁTICAS PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

La estabilidad se define de acuerdo a la NOM-073-SSA1 a la capacidad de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario contenido en un sistema contenedor-cierre de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas (NOM-073, 2015), por otro lado el autor Villafuertela define como la constancia en el contenido de principio activo y ausencia de cambios en la presentación de las formas farmacéuticas, durante su almacenamiento y transporte, en

un empaque y condiciones de almacenamiento determinadas, así como durante un período de tiempo establecido (Villafuerte L. 2002).

Sin embargo una definición más completa sería la dada por la Farmacopea Argentina de un medicamento la cual la define como el mantenimiento de su calidad, definida por las especificaciones del producto terminado, hasta el fin del período de vida útil establecido por el fabricante, donde calidad comprende desde su contenido en principio activo, su pureza, sus propiedades organolépticas, fisicoquímicas y microbiológicas. (Farmacopea Argentina, 2013) De esta manera, los requisitos o exigencias de estabilidad se derivan de las especificaciones del mismo producto, las cuales deben de cumplir durante y hasta el término de su vida útil.

Dado que los diferentes países tienen distintas condiciones climáticas existen pautas de la ICH para las pruebas de estabilidad, que deben seguirse para garantizar una amplia aceptación de los estudios en la zona en que se usarán los productos medicamentosos. Para los fines de las pruebas de estabilidad en todo el mundo se distinguen las cuatro zonas climáticas como se muestra en tabla 1 (ICH, 2003) (FDA, 1998).

Tabla 1. Definición de zonas climáticas en que se puede dividir la tierra, como condiciones de almacenamiento para los medicamentos.

Zona climática	Definición	Condiciones de almacenamiento
I	Clima templado	21°C y 45 % HR
II	Clima subtropical y mediterráneo	25 °C Y 60 % HR
III	Clima cálido y seco	30°C Y 35 % HR
IV	Clima cálido y húmedo	30°C Y 70% HR

México está clasificado en la zona climática II, por lo que las condiciones de almacenamiento que le corresponde para la temperatura es 25 °C y de humedad relativa 60 % (MOM-073, 2015).

2.2 TIPOS DE ESTABILIDAD Y MECANISMOS DE DEGRADACIÓN

La Farmacopea de Estados Unidos establece las definiciones de tres tipos generales de estabilidad (Lozano C., Córdoba D., & Córdoba M. 2012):

- i. Química: cada ingrediente activo mantiene su integridad química y la potencia establecida en el etiquetado, dentro de los 999 límites de especificados. La estabilidad química de los excipientes también debe garantizarse.
- ii. Física: Se deben mantener las propiedades físicas, incluyendo la apariencia, el sabor, la uniformidad, la disolución y la suspensión.
- iii. Microbiológica: La esterilidad o la resistencia al crecimiento bacteriano se deben mantener de acuerdo con los requisitos especificados. Los agentes antimicrobianos que estén presentes deben mantener su efectividad dentro de los límites especificados.

En la tabla 2 se encuentran los tres principales tipos de estabilidad y sus respectivos ejemplos en donde se ven afectados (Lozano C., Córdoba D., & Córdoba M. 2012).

Tabla 2. Tipos de estabilidad.

Estabilidad	Descripción	Ejemplo
Química	Son provocadas por hidrólisis, oxidación, reducción, descarboxilación, des- y esterificación, polimerización, despolimerización, etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Degradación del principio activo • Pérdida de la eficacia terapéutica • Productos de degradación tóxico
Física	Tratan sobre la resistencia mecánica de las tabletas, el tiempo de desintegración o disgregación de las tabletas, cápsulas, supositorios; polimorfismo y seudopolimorfismo (formación de hidratos y solvatos) y de los correspondientes cambios de solubilidad; cambios en el estado de agregación (evaporación o sublimación de fármacos y excipientes),	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración de propiedades mecánicas y aspecto de las formas de dosificación

	cambios en la distribución de tamaño de partícula en tabletas, alteraciones coloidales en soluciones, cambio de coloración.	
Biológica	Contaminantes microbianos, tanto de principio activos, como de excipientes, así como también con alteraciones provocadas por procesos microbiológicos.	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo microbiano.

2.2.1 Mecanismos de degradación

La inestabilidad describe las reacciones químicas que son irreversibles y producen sustancias químicas distintas (productos de degradación), que también pueden ser terapéuticamente inactivos, ya que pueden tener una alta toxicidad (Lozano C., Córdoba D., & Córdoba M., 2012).

Cuando hay algún tipo de inestabilidad en los productos farmacéuticos pueden sufrir cambios en color, olor, sabor, apariencia, consistencia, uniformidad de contenido, claridad(solución), contenido de humedad, tamaño de partícula, pH, la integridad del empaque, lo que afecta su estabilidad. Los cambios físicos pueden deberse a impactos, vibraciones, abrasión y fluctuaciones de temperatura como congelación, descongelación o cizallamientoetc. (Bajaj S., Singla, D. & Sakhuja N., 2012).

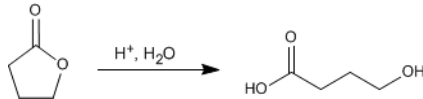
Los mecanismos por lo que se obtienen los productos de degradación de los medicamentos pueden clasificarse en químicos y físicos.

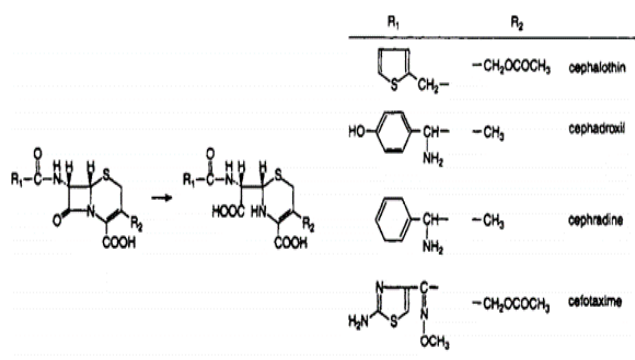

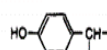



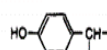



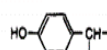


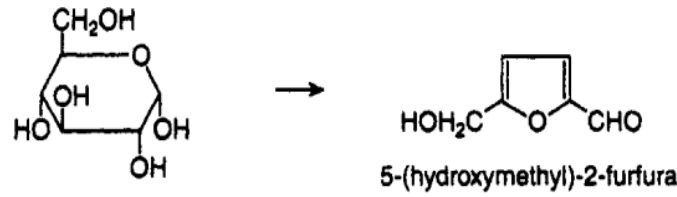
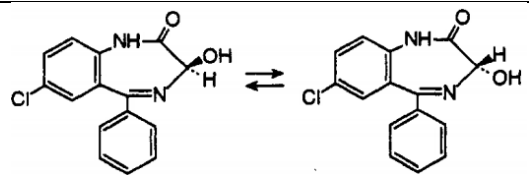
2.2.1.1 Degradación química

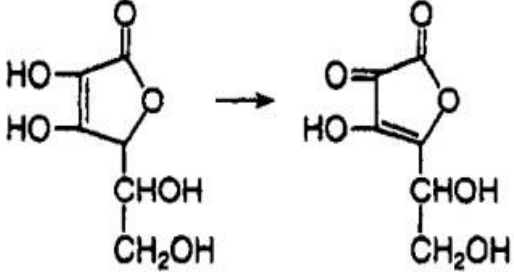
La degradación química se puede asociar con la pérdida de potencia y calidad de los medicamentos. La identificación y determinación de los productos de degradación permiten una mejor comprensión de la cinética de degradación, así como conocer las condiciones para mejorar su estabilidad (Villafuerte L., 2002). En la tabla 3 se describe brevemente los principales mecanismos de degradación química (Lozano C., Córdoba D., & Córdoba M., 2012) Las reacciones de degradación pueden ser de orden cero, de primer, segundo o tercer orden, sin embargo, estas reacciones no serán descritos en este trabajo para

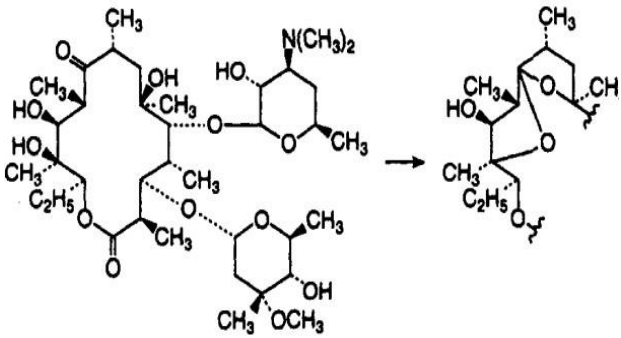
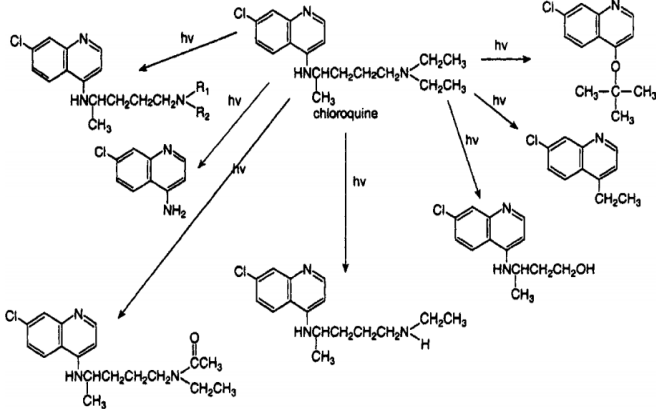
explicarlas se requiere emplear vocabulario técnico mucho más especializado y complejo que excede los objetivos de este trabajo.

Tabla 3. Principales mecanismos de degradación química

Reacción	Definición	Grupo funcional	Reacción	Ejemplo de fármacos
Hidrólisis	La hidrólisis es un proceso que se caracteriza por la reacción entre fármacos y el agua. El proceso de hidrólisis es probablemente la causa más importante de la descomposición de los fármacos cuando se formulan en forma líquida.	Éster	$R_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-OR_2 + H_2O \xrightarrow{H^+} R_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-OH + R_2-OH$ $\xrightarrow{OH^-}$	Procaína Ác. acetilsalicílico Fisostigmina Succinato de hidrocortisona
		Lactonas		Pilocarpina Warfarina
		Amidas	$R_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-N\begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix} + H_2O \longrightarrow R_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-OH + HN\begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix}$	Indometacina Ampicilina Acetaminofeno Chinchocaína

		Imidas	 <table border="1" data-bbox="1323 227 1617 584"> <thead> <tr> <th>R₁</th> <th>R₂</th> <th>Drug</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>-CH₂OCOCH₃</td> <td>cephalothin</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-CH₂</td> <td>cephradroxil</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-CH₂</td> <td>cephradine</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-CH₂OCOCH₃</td> <td>cefotaxime</td> </tr> </tbody> </table>	R ₁	R ₂	Drug		-CH ₂ OCOCH ₃	cephalothin		-CH ₂	cephradroxil		-CH ₂	cephradine		-CH ₂ OCOCH ₃	cefotaxime	Fenobarbital
R ₁	R ₂	Drug																	
	-CH ₂ OCOCH ₃	cephalothin																	
	-CH ₂	cephradroxil																	
	-CH ₂	cephradine																	
	-CH ₂ OCOCH ₃	cefotaxime																	
Isomerización	El medicamento tiene la misma fórmula y composición química, pero tienen una diferente configuración especial, lo que les confiere propiedades fisicoquímicas distintas.	--	 <p>5-(hydroxymethyl)-2-furfural</p>	Anfotericina B															
Racemización	Son cambios en la actividad óptica de las moléculas.	--		Pilocarpina Tetraciclina Oxazepam															

<p>Oxidación</p>	<p>El proceso de oxidación a menudo implica la presencia de radicales libres, que son moléculas que tienen uno o más electrones no apareados, como el ion superóxido (O_2^-) y el radical hidroxilo (OH^\cdot). Estos radicales tienden a unirse a electrones de otras moléculas, que se oxidan.</p> <p>La oxidación en cadena se produce en tres fases: iniciación, propagación y terminación.</p>	<p>Aldehídos, Alcoholes, Fenoles, Azúcares, Alcaloides, Aceites y grasas no saturadas</p>		<p>Ácido ascórbico Morfina Hidrocloruro de morfina Vitamina A Prednisolona</p>
------------------	---	---	---	--

<p>Deshidratación</p>	<p>Es la pérdida de moléculas de agua en la estructura química de las moléculas del principio activo y/o de excipiente.</p>	<p>--</p>	 <p>Scheme 29. Dehydration of erythromycin.</p>	<p>Lactosa Eritromicina</p>
<p>Foto degradación</p>	<p>Es un mecanismo más complejo porque suelen influir factores (pH, oxígeno, luz) y además participan otras reacciones como la deshalogenación, descarboxilación y reordenamiento</p>	<p>--</p>	 <p>Fotodegradación de cloroquina</p>	<p>Cloroquina Nifedipino</p>

2.2.1.2 Degradación física

Con relación a la inestabilidad física, una vía por la que esto puede ocurrir incluye la formación de polimorfismo, cristalización, evaporación y absorción (Villafuerte L., 2002). Las sustancias farmacológicas pueden presentarse en diferentes estados físicos tales como amorfo y cristalino, hidratados y solvatados, con el tiempo se producen cambios de un estado a otro, generalmente para lograr un estado termodinámicamente más estable (Lozano C., Córdoba D., & Córdoba M., 2012).

En el caso de algunos fármacos poco soluble en agua se han empleado otras formas, como el amorfo, como mayor solubilidad para mejorar la disolución o la biodisponibilidad. Sin embargo, con el tiempo la forma amorfa se transforma en forma cristalina, al ser termodinámicamente más estable. En la tabla 5 se describen algunas propiedades que cambian entre el sólido amorfo y sólido cristalino (Lozano C., Córdoba D., & Córdoba M., 2012).

Tabla 4. Propiedades que cambian entre el sólido amorfo y sólido cristalino

Propiedad	Sólido amorfo	Sólido cristalino
Solubilidad	Aumenta	Disminuye
Higroscopicidad	Aumenta	Disminuye
Humectabilidad	Aumenta	Disminuye
Movilidad molecular	Aumenta	Disminuye
Velocidad de disolución	Aumenta	Disminuye
Dureza	Disminuye	Aumenta

La cristalización de la forma amorfa puede conducir a cambios en las características de liberación del fármaco y su acción terapéutica

Los productos de degradación como ya se mencionó anteriormente, no son deseables porque no tienen efectos terapéuticos y pueden presentar riesgos de toxicidad para los

pacientes, los posibles efectos adversos de la inestabilidad en los productos farmacéuticos se muestran en la tabla 5 (Bajaj S., Singla, D. & Sakhuja N., 2012).

Tabla 5. Posibles efectos adversos de la inestabilidad en productos farmacéuticos.

Posible efecto adverso	Explicación	Ejemplo	Parámetro de estabilidad probado
Pérdida del fármaco	Degradación de fármaco en el producto que resulta en menos del 90% como se indica en la etiqueta	Tableta de nitroglicerina	Tiempo transcurrido de que el contenido del fármaco no exceda el 90%.
Aumento de la concentración de ingrediente activo	A veces, pérdida de las bolsas de perfusión del vehículo. Permite que el solvente se escape y se evapore el producto dentro de la bolsa muestra un aumento de la concentración.	Gel de lidocaína, productos en bolsas de perfusión	Estabilidad en contenedor final
Alteración de la biodisponibilidad	Cambios en la velocidad y grado de absorción en almacenamiento	--	Estudio de disolución/ liberación
Pérdida de uniformidad de contenido	Pérdida de contenidos en función del tiempo	Suspensión	Facilidad de re-dispersión o sedimentación, volumen
Decadencia microbiológica	Incrementa en número de viables microorganismos ya presentes en el producto. Contaminación por integridad del paquete	Crema multiusos	Carga biológica total después del almacenamiento

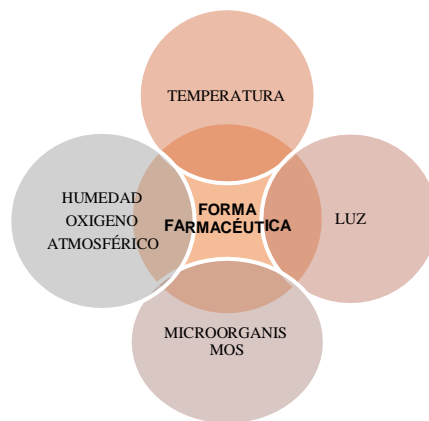
	comprometida durante distribución / almacenamiento		
Formación de productos de degradación tóxico	Degradación del componente farmacológico.	Formación de clorhidrato de 4-epi-anhidrotetraciclina partir de tetraciclina	Cantidad de productos de degradación durante duración
Pérdida de la integridad del envase	Cambio en la integridad del envase durante el almacenamiento distribución	Tapón de rosca de plástico que pierde el par de retroceso	Pruebas específicas de integridad del envase.
Disminución de la calidad de la etiqueta	Deterioro de la etiqueta con el tiempo, ocasionando que se corra la tinta, por lo tanto, afectando la legibilidad de la etiqueta.	El plastificante de la botella de plástico migra a la etiqueta	Examen visual de la etiqueta
Modificación de cualquier factor de relevancia funcional	Cambio dependiente del tiempo de cualquier función atributo relevante de un medicamento que afecta negativamente la seguridad, la eficacia aceptabilidad o facilidad de uso	Envejecimiento por adherencia de parches transdérmico	Supervisión de cambios

2.3 FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO

Durante la fabricación de la forma farmacéutica se debe realizar estudios de calidad, para lograr una composición equilibrada, con la finalidad de mantener las propiedades terapéuticas deseadas durante toda la vida útil del medicamento (OMS, 2009).

Se realizan pruebas en el medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento, es estas pruebas se deben mantener las características, físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas dentro de los límites de especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad, luz y la atmósfera además de estar influido también por seres vivos de inducir transformaciones (microorganismos) (figura 1) (SADC, 2004).

Figura 1. Factores del medio ambiente que promueven la transformación o envejecimiento de los productos farmacéuticos.



Además del medio ambiente existen otros factores que podrían promover el envejecimiento de los productos farmacéuticos, los cuales derivan de las interacciones entre los diferentes componentes del mismo producto. Estas intersecciones se dan entre componentes particulares o entre el conjunto de ellos. Las interacciones se presentan entre el principio activo y los excipientes o los materiales de empaque (figura 2) (SADC, 2004).

Figura 2. Representación esquemática de las interacciones entre los componentes de un producto farmacéutico terminado, que podrían inducir el envejecimiento.



2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

El estudio de estabilidad se realiza manteniendo el fármaco, sustancia o el producto en sus envases finales propuestos o envase prototipo en el caso de medicamentos a granel, con suficientes números de muestras colocadas en las cámaras climáticas en las condiciones que están establecidas según en el protocolo (ICH, 2003).

Una cantidad adicional de muestras debe colocarse en estabilidad para pruebas de contingencia (entre el 50 -100 % de las necesarias para el estudio) por ejemplo, un reanálisis de muestras para verificar resultados fuera de tendencia (ICH, 2003).

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 se minimiza (Who Technical Report Series, 2018).

A continuación, se describe una lista de actividades que son parte esencial de un estudio de estabilidad.

2.4.1 Objetivo del estudio de estabilidad

Desde un punto de vista del desarrollo de productos farmacéuticos, los estudios de estabilidad no se circunscriben exclusivamente a la determinación de una fecha de

caducidad (Farmacopea Argentina, 2013). Estos estudios tienen diferentes objetivos en diferentes circunstancias, en la figura 3 muestran las etapas en que se desarrollan las pruebas de estabilidad (Villafuerte L., 2002).

Figura 3. Algunas de las etapas en que se desarrollan pruebas de estabilidad.



Las pruebas de estabilidad en la preformulación son aquellas que tiene diversos objetivos tales como proveer evidencia acerca de la influencia de ciertos factores como temperatura, humedad, luz, oxígeno y pH, la compatibilidad del principio activo con ciertos excipientes, la identificación de los productos de degradación que se generen y la determinación de las condiciones recomendadas para el almacenamiento de los principios activos y la definición de los tiempos de reanálisis (Villafuerte L., 2002).

Aunque no se necesariamente se consideran parte del estudio de estabilidad, se considera conveniente investigar también la solubilidad y el pH de una solución del principio activo, así como la posibilidad de la existencia de polimorfismo (Villafuerte L., 2002).

Las pruebas de estabilidad que se llevan a cabo en la fase de formulación o tamizado forman parte del desarrollo farmacéutico o galénico del producto. En esta etapa se busca seleccionar el empaque primario más conveniente, optimizar los métodos analíticos empleados para asegurar la calidad del producto y obtener la información básica necesaria para asegurar que las muestras empleadas en estudios clínicos conservan su calidad durante el tiempo necesario para llevarlos a cabo (Villafuerte L., 2002).

Los estudios de estabilidad sobre un producto propuesto (escala de laboratorio) corresponden con estudios de estabilidad acelerada. Tienen el propósito de identificar los puntos débiles de la formulación, la definición de una fecha de caducidad tentativa, la identificación de posibles problemas durante el almacenamiento y el transporte (VillafuerteL., 2002).

Los estudios de estabilidad sobre un producto nuevo corresponden a estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo usando lotes a escala piloto o escala de producción, se realizan con propósito de registro. Se inician solo después de haber determinado un procedimiento de manufactura una fórmula definitiva, el material de empaque primario, así como criterios para los ensayos de control del producto (Villafuerte L., 2002).

Los estudios con un producto establecido en el mercado o estudios de seguimiento son los que tienen como fin el vigilar la producción regular, para determinar si la fecha de caducidad determinada en la fase de desarrollo continúa siendo válida (OMS, 2009).

Las pruebas para un producto en revisión o para examinar el efecto de la alteración de la producción regular, son necesarios cuando se ha cambiado el procedimiento de manufactura, la composición de la fórmula o los materiales de empaque (OMS, 2009).

Los estudios de estabilidad de cada fase serían complementarios, de tal manera que los estudios de una fase previa enriquecerían los subsiguientes. A través de este proceso los objetivos de los estudios cambiarían, reflejándose este cambio en el diseño experimental de las pruebas.

2.4.2 Protocolo para estudio de estabilidad

En un estudio de estabilidad es necesario un documento escrito donde se describe los componentes claves de las pruebas de estabilidad, a este se le conoce como protocolo. Las condiciones de prueba se basan en el tipo de forma farmacéutica y el sistema de cierre del envase propuesto (FDA, 1998).

El protocolo debe reflejar la región donde se propone comercializar el producto debe contener la siguiente información (NOM-073, 2015):

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

- Nombre del medicamento, fabricante, forma farmacéutica, presentación y concentración.
- Tipo, tamaño, número de lotes y fecha de fabricación
- Descripción del sistema de contenedor-cierre
- Condiciones de estudio
- Tiempo de muestreo y análisis
- Parámetros de prueba
- Especificaciones de estabilidad
- Referencia de los métodos analíticos por parámetro
- Diseño reducido de análisis, cuando se justifique
- Firma del responsable sanitario

2.4.3 Selección de lotes

Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes de producción o lotes piloto del medicamento, provenientes de un sitio de desarrollo o de producción, fabricados con la misma fórmula cuantitativa utilizada en los estudios clínicos fase III para medicamentos nuevos, la utilizada en el estudio de intercambiabilidad para medicamentos genéricos, aplicando el método de fabricación de los lotes de producción para comercialización (Diario Oficial Colombia, 2018). Uno de los 3 lotes del estudio puede ser de menor tamaño si se justifica conforme a lo estipulado en la NOM-073.

2.4.4 Condiciones de estudio

Las condiciones de almacenamiento se seleccionan con base a la zona climática (descrito en la tabla 1) en la que se pretende comercializar el producto. Las condiciones de almacenamiento de ICH y OMS para productos farmacéuticos han sido dadas en la tabla 6 tanto para medicamentos conocidos como para medicamentos nuevos.

Tabla 6. Condiciones de almacenamiento de prueba de estabilidad para medicamentos

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 se realizan estudios a largo plazo 25°C ± 2 °C/ 60 % HR ± 5 % HR y se produce un cambio significativo en cualquier momento durante los 6 meses de prueba en condiciones de almacenamiento acelerado, se deben realizar pruebas adicionales en condiciones de almacenamiento intermedio y evaluarse frente a criterios de cambios significativos (NOM- 073, 2015).

Para el caso de medicamentos en condición de refrigeración y congelación las condiciones de almacenamiento se describen en la tabla 7 (OMS, 2009).

Tabla 7. Condiciones de almacenamiento para medicamentos en condiciones de refrigeración y congelación

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Refrigeración			
Estabilidad acelerada	25 °C ± 2°C/ 60 % ± 5 & HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo	5 °C ± 3°C	12 meses	0,3, 6, 9 y 12 meses
Congelación			
Estabilidad a largo plazo	-20 °C ± 5 °C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

Se debe realizar un plan de muestreo para las pruebas de estabilidad, en el que se debe considerar la frecuencia de análisis y el número de muestras que se cargaran en las cámaras de estabilidad considerando cada punto de tiempo para una evaluación completa de todos los parámetros de prueba (Farmacopea Argentina, 2013).

2.4.5 Parámetros de prueba

Se deben definir los parámetros y especificaciones de estabilidad que son susceptibles a cambiar durante el estudio como pureza, potencia e identidad, apariencia, ensayo de productos de degradación, pruebas microbiológicas, disolución, humedad, esterilidad, eficacia de conservadores y recuento microbiano, entre otros (SADC, 2004). Además, se deben incluir las referencias de los métodos analíticos, los cuales deben estar validados (NOM-073, 2015).

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

Tabla 8. Pruebas para sólidos.

	Tableta , glóbulo , pastilla	Cápsula	Polvo para reconstituir de uso oral, triturados	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Para 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						
Resuspendibilidad	NA	NA	2		NA	NA
Tiempo de reconstitución	NA	A	2		NA	NA
Contenido de conservadores	NA	NA	2	2	2	2
Limite 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

Tabla 9. Pruebas para semisólidos

	Supositorio y óvulo	Gel, crema, ungüento tópico, jalea	Gel, crema y ungüento ótico u oftálmico
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. Solo para remedios herbolarios

Tabla 10. Pruebas para líquidos

	Solución oral, tópica y nasal, jarabe, elixir, tisana, tinturas y extractos	Solución, oftálmica, ótica y parenteral, colirios	Emulsión oral y tópica, linimentos, lociones	Emulsión parenteral	Suspensión oral, tópica y nasal	Suspensión oftálmica y parenteral
Apariencia/ Descripción/Aspecto	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Olor	✓ 1	✓ 1	✓ 1	✓ 1	✓ 1	✓1
pH	✓	✓	✓1	✓1	✓1	✓1
Valoración	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenidos 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	NA	✓3	NA	✓	NA	✓3

bacterianas (inicial y final)						
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.

Tabla 11. Otros casos especiales de forma farmacéuticas o consideraciones de uso.

	Aerosol para inhalación	Parches	Gases medicinales	Spray nasal: solución o suspensión	Aerosol tópico	Implantes de aplicación subcutánea, dispositivos vaginales e intrauterinos que liberan fármaco
Apariencia/ Descripción/ Aspecto	√	√	NA	√	√	√
pH	NA	NA	NA	√1	√1	NA
Valoración	√	√	√1	√	√	√

Contenido de agua	✓1	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. Solo para remedio herbolario.

2.4.6 Retiro y análisis de muestras

Las muestras están programadas para ser retiradas de las cámaras de climáticas en la fecha indicada en el protocolo. Una vez que las muestras han sido retiradas debe actualizarse el inventario para reflejar las muestras restantes dentro de la cámara. Las muestras deben ser entregadas a control de calidad para programar el análisis de estas (Farmacopea Argentina, 2013) (ICH, 2003). Este análisis debe ser programado para su análisis en un tiempo menor a los 30 días del retiro de las muestras de las cámaras climáticas (NOM-073, 2015).

Los resultados obtenidos se deben descargar en un formato de certificado de estabilidad específico de cada producto. En el certificado se debe de anexar toda la evidencia analítica que soporte los resultados del análisis como cromatogramas, espectros, hoja de cálculo o cualquier otro tipo de evidencia (NOM-073, 2015) (SADC., 2004). De acuerdo con los resultados obtenidos se debe verificar que se encuentren dentro de especificación y

tendencia, reportando cuando ocurra algún cambio significativo. Se considera cambios significativos a cualquier resultado fuera de especificación o tendencia tales como (ICH, 2003):

- 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 con la forma farmacéutica.
- IV. Cuando haya un cambio significativo en los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación, de acuerdo con la forma farmacéutica
- V. Cuando no cumpla en las especificaciones de apariencia o propiedades físicas

2.4.7 Evaluación de los resultados

El protocolo debe describir no solamente, como se ha diseñado y llevado a cabo el estudio de estabilidad, sino también los métodos estadísticos a ser utilizados en el análisis de los datos (Diario Oficial Colombia, 2018).

Este tratamiento de datos incluye al análisis de varianza (ANOVA), clasificado en bloques al azar para comparar los parámetros cuantitativos entre los lotes en estudio (ICH, 2006).

Para estos estudios los resultados pueden ser cruzados para cada etapa de desarrollo: de esta manera se cuenta con la trazabilidad correspondiente del lote y tiempo (ICH, 2006).

2.4.8 Resultados fuera de tendencia (OOT)

Los resultados fuera de tendencia (OOT) de estabilidad OOT se pueden describir como un resultado o una secuencia de resultados que están dentro de los límites de especificación pero que son inesperados (Mihalovits, M., & Kemény, S., 2020). Se necesita establecer un protocolo fuera de tendencia (OOT) claramente definido para identificar la causa raíz del error, que pudo haber causado la diferencia en los resultados. Las siguientes son indicaciones de que los OOT están presentes en el análisis de estabilidad (Thomas A., 2016):

- Los puntos no se alinean en la línea de regresión.
- Los intervalos de confianza del ajuste son excesivamente amplios.
- El error cuadrático medio (RMSE) de los residuos se ha expandido excesivamente mucho más allá del error analítico caracterizado.

- El vencimiento de un punto de tiempo a otro tiene una gran diferencia.
- R^2 tiene una gran cantidad de cambios con y sin el punto de tiempo OOT.

De acuerdo con la ICH Q1A y los resultados de la guía de la OMS considera fuera de tendencia (OOT) si los datos del ensayo son un 5% diferente de los datos iniciales para el lote anterior, porque los resultados son significativamente diferentes.

Existen tres métodos para identificar resultados OOT (ICH, 2006):

- El método de gráfico de control de regresión: los resultados se comparan dentro de un mismo lote.
- El método por puntos en el tiempo: los resultados se comparan con datos históricos situados en el mismo punto de tiempo para determinar, si los resultados se encuentran dentro de lo esperado.
- El método de gráfico de control de pendiente: los resultados se comparan con lotes anteriores.

Las siguientes son posibles fuentes y mecanismos típicos de eventos OOT que pueden ocurrir durante la evaluación de la estabilidad (Mihalovits, M., & Kemény, S., 2020):

- | | |
|--|---|
| • Selección de muestras y errores de manejo de muestras | • Variación de instrumento y error de calibración |
| • Errores de dilución y preparación de muestras | • Desviación en los estándares o materiales de referencia |
| • Materiales de muestras y errores de placa | • Estabilidad de muestras de prueba o reactivos críticos |
| • Errores de temperatura, tiempo de reacción y efectos de pH | • Errores de muestras de prueba o reactivos críticos |
| • Proveedor y variación de lote en reactivos críticos | • Errores de calibración o compensación |

- Caudales y errores de tiempo de proceso
- Errores de interacción y compuestos
- Errores del analista
- Caducidad de materiales a granel
- Variación en las cámaras climáticas

2.4.9 Elaboración de reporte de estabilidad

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 los datos. Se debe realizar un reporte el cual debe ser aprobado por el área de calidad y el responsable sanitario (NOM-073, 2015). En este paso donde el fabricante propone y confirma el periodo de caducidad del medicamento, así como también define las condiciones de almacenamiento para agregar a la etiqueta del producto. De acuerdo con la NOM-073 este reporte debe contener como mínimo:

- I. Nombre del fabricante de (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 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 de último período 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

2.5 VIDA ÚTIL (FECHA DE CADUCIDAD)

La vida útil (fecha de caducidad) es el tiempo durante el cual producto, si se almacena adecuadamente según las instrucciones del fabricante conservara las condiciones para uso (< 90 % de la declaración de etiqueta), la vida útil se determina a partir de los datos

obtenidos de los estudios de estabilidad a largo plazo (Bajaj S., Singla, D. & Sakhuja N., 2012).

La fecha de caducidad se determina a partir de la regresión lineal considerando los cinco puntos obtenidos (es decir 0, 3, 6, 9 y 12 meses) basado en el cálculo del 95% unilateral (límite de confianza) (ICH, 2006). Para leer la fecha de caducidad, el 90 % del fármaco, la concentración se considera como límite de especificación más bajo y el punto donde la línea de extensión corta la línea de confianza inferior del 90 %, el valor tiene un nivel de confianza del 95%, por lo tanto, un 5% posibilidad de que nuestra estimación de la vida útil sea demasiado alta (Bajaj S., Singla, D. & Sakhuja N., 2012).

Para medicamentos nuevos, es una práctica general otorgar solo dos años de vencimiento inicialmente, que se basa en un año satisfactorio a largo plazo y 6 meses de datos de estabilidad acelerada. La fecha de caducidad de los años posteriores solo se permite en la obtención de datos en tiempo real para los años siguientes (ICH, 2003).

2.6. PRUEBAS DE FOTOESTABILIDAD

La FDA de los EE. UU. emitió en 1996 una guía de ICH para la industria y declaró “las características intrínsecas de fotoestabilidad del nuevo fármaco. Las sustancias y el producto deben evaluarse para demostrar que según corresponda, la exposición a la luz no realice un cambio inesperado. En este ensayo de fotoestabilidad se recomienda realizar en un solo lote (Kenneth C.W., & Roger C.A., 2004).

Si bien la D65 es el estándar internacional reconocido para la luz del día al aire libre como se define en ISO 10977(1993), ID65 es el estándar de luz diurna indirecta interior equivalente. Después de esto, las pruebas de medicamentos en la cámara de fotoestabilidad ahora están cada vez más seguidas como un procedimiento estándar, especialmente para los productos destinados a ser comercializados en países asiáticos (Kenneth C.W., & Roger C.A., 2004).

2.7. CÁMARA CLIMÁTICA

El equipo usado para el almacenamiento de las muestras deberá estar calificado, validado y contar con un programa de mantenimiento preventivo. Las condiciones climáticas del equipo deberán ser monitorizadas usando equipos calibrados y validados los cuales deberán contar con un programa de mantenimiento preventivo (Villafuerte L., 2002). Adicionalmente los equipos para el monitoreo deberán tener una alarma audiovisual, la cual

indicará el estado actual de las condiciones climáticas. El monitoreo de las condiciones de temperatura y humedad deberá realizarse diariamente (Araújo L.M., 2014).

En caso de que exista una variación de temperatura y/o humedad se deberá evaluar el impacto de esta sobre las muestras que se encuentren dentro de las cámaras climáticas (Araújo L.M., 2014).

2.8

ELABORACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN

Un sistema de aseguramiento de calidad no solo depende del análisis, sino también de la organización general del establecimiento y del cumplimiento de los procedimientos normalizados de operación (PNO) en los diferentes niveles de actividad. Por lo anterior, se hace necesario un manual PNO para las actividades, a fin de asegurar la reproducibilidad de las acciones ejecutadas ya que los procedimientos integran un manual por sí mismos o bien, son parte del manual de calidad general de una empresa y son un requisito reglamentario (FEUM, 2018).

Los procedimientos normalizados de operación describen de manera detallada la forma específica de realizar una actividad o un proceso para llevar a cabo una operación de manera reproducible (FEUM, 2018).

Estos documentos definen el qué, cuándo y dónde de una o varias actividades del establecimiento descritas en forma específica y clara (FEUM, 2018).

Son específicos para cada establecimiento. Deben describir las responsabilidades del personal operativo en cada paso del proceso, explicando cómo se ejecutan las diferentes actividades de supervisión que deben quedar registrados, incluyendo las correspondientes al Responsable Sanitario (FEUM, 2018).

Para la elaboración de los PNO se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Redactarlos en español, empleando un lenguaje accesible y de fácil comprensión.
- Utilizar preferentemente verbos en infinitivo.
- Imprimir o publicar en material legible.
- Llevar las firmas de quien los elaboró, revisó y autorizó, esta última es siempre la del responsable sanitario.
- Indicar el tiempo y la forma de discusión y distribución al personal involucrado, y el lugar donde se ubica el documento original.

- Hay que indicar que los PNO o las copias controladas no deben tener manchas,tachones ni enmendaduras.

Con la finalidad de uniformar el contenido y formatos del PNO, es pertinente contar con un procedimiento para elaborarlos en el que se establezca la metodología y apartados (FEUM,2018).

El contenido mínimo que debe tener los procedimientos es:

- Objetivo
- Alcance
- Responsabilidades
- Desarrollo del proceso
- Referencias bibliográficas
- Anexos
- Control de cambios
- Firmas de conocimiento

3. OBJETIVOS

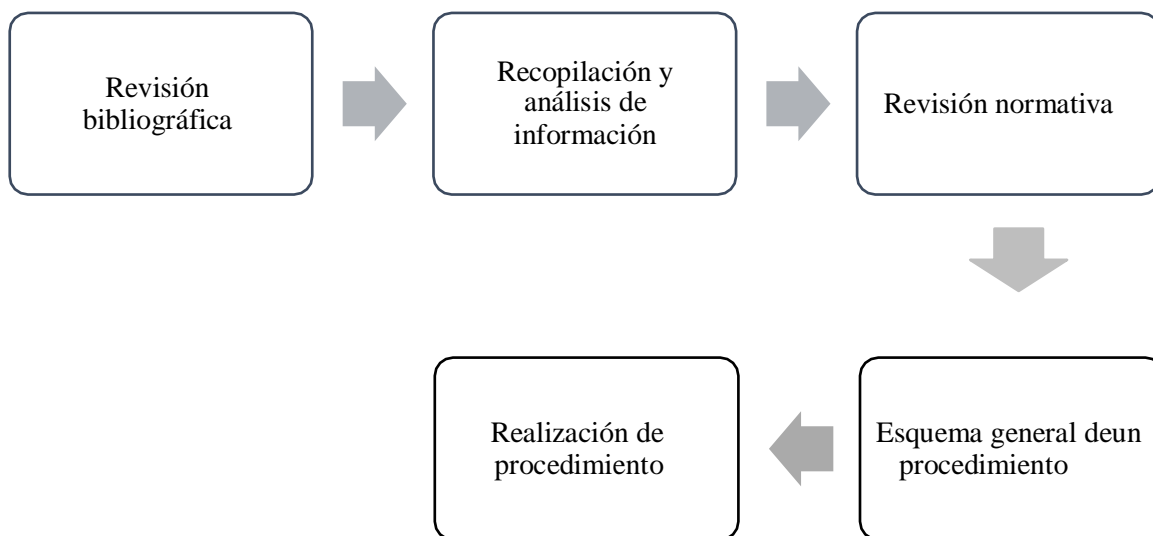
3.1 Objetivo general

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

3.2 Objetivos específicos

- Analizar la normativa nacional e internacional aplicable a los estudios de estabilidad de medicamentos nuevos y conocidos.
- Describir que elementos requeridos para los estudios de estabilidad por medio de un análisis comparativo de la normativa nacional e internacional.
- Realizar investigación documenta 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 la información recopilada.

4. METODOLOGIA



5. DESARROLLO

Revisión normativa

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, llamado 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 debe de efectuarse a los fármacos, medicamentos, así como a los remedios herbolarios para uso humano, que se comercializan en territorio nacional, así como aquellos medicamentos con fines de investigación.

La Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso Humano (ICH) desarrolló y publicó una guía sobre

pruebas de estabildades (Q1A), que se publicó en 1993, la cual se adoptó en países integrantes de la Unión Europea, los Estados Unidos y Japón.

5.1 Esquema general

Se realizó el procedimiento normalizado para la elaboración de un procedimiento para los estudios de estabilidad. A continuación, se muestra el procedimiento obtenido.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN			Logo de la empresa
Estudios de Estabilidad de Medicamentos (EEM)			
DEPARTAMENTO DE DOCUMENTACIÓN	JEFATURA DE CONTROL DE CALIDAD	GERENCIA DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	Clave: PNO0001 Fecha de emisión: 12-Abr-22 Fecha de aplicación: 01-May-22 Versión: Nuevo Próxima revisión: 12-Abr-27 Página: <u> </u> <u> </u> de <u> </u> <u> </u>
Elaboró: Nombre Puesto Fecha	Revisó: Nombre Puesto Fecha	Autorizó: Nombre Puesto Fecha	

1. OBJETIVO

- 1.1 Proveer información de manera documentada que la forma farmacéutica procesada cumple con las especificaciones determinadas al ser sometidas a diferentes condiciones de almacenamiento de acuerdo con la “NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios”.

2. ALCANCE

- 2.1 El presente procedimientos aplica para todos los estudiantes, docentes y todo a aquel personal que desarrolle lotes piloto, lotes producción que sean sometidos a Estudios de Estabilidad de Medicamentos en la planta piloto de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

3. RESPONSABILIDADES

3.1 DOCENTE

- 3.1.1 Revisar el presente procedimiento y verificar su correcta aplicación.

3.2 ESTUDIANTES

- 3.2.1 Emitir y cumplir las disposiciones del presente procedimiento.
- 3.2.2 Mantener actualizado el presente procedimiento.
- 3.2.3 Realizar todos los Análisis (de acuerdo con la técnica analítica autorizada y vigente)

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN Estudios de Estabilidad de Medicamentos	Clave: PNO0001	Versión: Nuevo	Página: <u>2</u> de <u>18</u>
--	--------------------------	--------------------------	---

3.2.4 Informar oportunamente los resultados y/ o desviaciones que se generen durante los análisis.

3.3 LABORATORISTA

3.3.1 Conocer este procedimiento y llevar a cabo las actividades que les correspondan.

4. GENERALIDADES

4.1 DEFINICIONES

4.1.1 *CERTIFICADO DE ANÁLISIS*: Al resumen de los resultados obtenidos de las determinaciones efectuadas a muestras de productos, materias primas, materiales o cualquier otro insumo, que incluya la referencia de los métodos de análisis o de prueba utilizados y la determinación del cumplimiento a especificaciones previamente establecidas, avalado por la persona autorizada (10.1).

4.1.2 *ESTABILIDAD*: Capacidad de un medicamento contenido en un envase de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas (10.2).

4.1.3 *ESTUDIOS DE ESTABILIDAD*: 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 este y determinan su fecha de caducidad (10.2).

4.1.4 *ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA*: Estudios diseñados bajo condiciones extremas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un medicamento (10.2).

Elaboró: Nombre Puesto Fecha	Revisó: Nombre Puesto Fecha	Autorizó: Nombre Puesto Fecha
--	---	---

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN Estudios de Estabilidad de Medicamentos	Clave: PNO0001	Versión: Nuevo	Página: <u>3</u> de <u>18</u>
--	--------------------------	--------------------------	---

- 4.1.5 *ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO*: Estudios diseñados bajo condiciones de almacenamiento controladas para evaluar las características físicas, químicas, biológicas, o microbiológicas del medicamento durante el periodo de reanálisis o de caducidad, respectivamente (Definición interna).
- 4.1.6 *EXCURSIÓN DE TEMPERATURA*: A la condición en que los medicamentos son expuestos a temperaturas fuera de los límites especificados en la cadena de frío, y se pone de manifiesto a través del registro continuo de temperatura, durante los procesos de producción, almacenamiento y transportación (10.2).
- 4.1.7 *LOTE*: La cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es la homogeneidad (Definición interna).
- 4.1.8 *LOTE DE PRODUCCIÓN*: Lote destinado para comercialización (10.2).
- 4.1.9 *LOTE PILOTO*: Lote elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción. En el caso de formas farmacéuticas sólidas deberá corresponder al menos al 10 % del lote de producción o 100,000 tabletas o cápsulas; en el caso de otras formas farmacéuticas en las que se presentará justificación técnica de su tamaño (10.2).
- 4.1.10 *MEDICAMENTO CONOCIDO*: Medicamento que cuenta con registro sanitario en el país (10.2).

Elaboró: Nombre Puesto Fecha	Revisó: Nombre Puesto Fecha	Autorizó: Nombre Puesto Fecha
--	---	---

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN Estudios de Estabilidad de Medicamentos	Clave: PNO0001	Versión: Nuevo	Página: 4 de 18
--	--------------------------	--------------------------	---------------------------

4.1.11 **MEDICAMENTO GENÉRICO:** toda especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopeicas, perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia (10.3).

4.1.12 **PRODUCTO DE DEGRADACIÓN:** A la sustancia que resulta de un cambio químico en el fármaco generado a través del tiempo o por efecto de algunos factores como la luz, temperatura, pH, agua, por reacción con un excipiente o con el sistema contenedor-cierre. También se le llama producto de descomposición (10.2).

4.1.13 **PROGRAMA ANUAL DE ESTABILIDAD:** Estudios diseñados para verificar anualmente, la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción, bajo las condiciones de estabilidad a largo plazo (10.2).

4.1.14 **PROTOCOLO DE ESTABILIDAD:** Diseño del estudio relativo a pruebas y criterios de aceptación, características del lote, manejo de las muestras, condiciones del estudio, métodos analíticos y materiales de envase primario y secundario (10.2).

4.1.15 **RESULTADO FUERA DE TENDENCIA:** Al dato obtenido del análisis de la muestra de un lote de estabilidad que no sigue la tendencia esperada, en comparación con los resultados analíticos de otras muestras de otros lotes de estabilidad o con respecto a resultados anteriores del mismo lote obtenidos durante el estudio de estabilidad (10.2).

Elaboró: Nombre Puesto Fecha	Revisó: Nombre Puesto Fecha	Autorizó: Nombre Puesto Fecha
--	---	---

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN Estudios de Estabilidad de Medicamentos	Clave: PNO0001	Versión: Nuevo	Página: <u>5 de 18</u>
--	--------------------------	--------------------------	----------------------------------

4.1.16 *SISTEMA CONTENEDOR-CIERRE*: Conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen a la forma farmacéutica. Incluye tanto el envase primario como el secundario, si este último cumple la función de proporcionar protección adicional al producto (10.1).

4.1.17 *VIDA ÚTIL*: Intervalo de tiempo en el que un medicamento o fármaco permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, en el envase de comercialización (Definición interna).

4.2 ABREVIATURAS

4.2.1 *PNO*: Procedimiento Normalizado de Operación, (10.1).

4.2.2 *n.a.*: No aplica, (10.1).

4.2.3 \pm *Más* menos

4.2.4 °C: grados centígrados.

4.2.5 *COFEPRIS*: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

4.2.6 *FEUM*: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

4.2.7 *HR*: Humedad relativa

4.2.8 *PAE*: Programa Anual de Estabilidades

4.2.9 *pH*: Potencial de hidrógeno.

4.2.10 *RAP*: Potencial de hidrógeno

Elaboró: Nombre Puesto Fecha	Revisó: Nombre Puesto Fecha	Autorizó: Nombre Puesto Fecha
--	---	---

4.3 SIMBOLOS

4.3.1 n.a.

5. HIGIENE Y SEGURIDAD

5.1 n.a.

6. CONDICIONES GENERALES

6.1 Los estudios de estabilidad se efectúan para determinar el periodo de tiempo y las condiciones de almacenamiento en las cuales el producto se mantiene dentro de las especificaciones oficiales como identidad, valoración, potencia, disolución entre otras establecidas por la NOM-073-SSA1 y FEUM vigente.

6.2 Los estudios de estabilidad deben abordar tanto como sea posible analizar las características químicas, físicas y microbiológicas de la sustancia activa.

6.3 El material de embalaje utilizado en las pruebas debe ser idéntico al de almacenamiento y distribución.

6.4 La estabilidad de los productos farmacéuticos, en su envase primario final, debe ser demostrada mediante el empleo de métodos apropiados.

6.5 La estabilidad de un producto puede verse afectada por las condiciones de almacenamiento (temperatura, luz, aire y humedad).

7. MATERIALES, EQUIPOS Y/O INSTRUMENTOS

7.1 MATERIALES

7.1.1 Bata de laboratorio

7.1.2 Zapatos blancos

7.1.3 Tinta indeleble de color azul

7.1.4 Formatos.

7.1.5 Carpetas.

7.2 EQUIPOS Y/O INSTRUMENTOS

7.2.1 Cámara climática

7.2.2 Equipo de cómputo.

7.2.3 Impresora.

7.2.4 Fotocopiadora.

8. DESARROLLO DEL PROCESO

8.1 OBJETIVO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

8.1.1 Establecer el periodo de tiempo en el cual las propiedades de los productos farmacéuticos se mantienen dentro de sus especificaciones

8.1.2 Determinar las condiciones de temperatura y humedad para el estudio

8.1.3 Evaluar los componentes de la formulación y sus envases.

8.1.4 Determinar las condiciones de almacenamiento, periodo de reanálisis y un periodo de vida útil.

8.2 PROTOCOLO PARA ESTUDIO DE ESTABILIDAD

8.2.1 Es necesario establecer un documento escrito donde se describe los componentes claves de las pruebas de estabilidad.

Elaboró: Nombre Puesto Fecha	Revisó: Nombre Puesto Fecha	Autorizó: Nombre Puesto Fecha	
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN Estudios de Estabilidad de Medicamentos	Clave: PNO0001	Versión: Nuevo	Página: <u>8 de 18</u>

8.2.2 El protocolo debe reflejar la región donde se propone comercializar el producto debecontener la siguiente información.

8.2.2.1 Nombre del fármaco, fabricante y domicilio de sitio de fabricación

8.2.2.2 Nombre del medicamento, fabricante, forma farmacéutica, presentación y concentración

8.2.2.3 Tipo, tamaño, número de lotes y fecha de fabricación

8.2.2.4 Descripción del sistema de contenedor-cierre

8.2.2.5 Condiciones de estudio

8.2.2.6 Tiempo de muestreo y análisis (Sugerir número de piezas para tres FF)

8.2.2.7 Parámetros de prueba

8.2.2.8 Especificaciones de estabilidad

8.2.2.9 Referencia de los métodos analíticos por parámetro

8.2.2.10 Diseño reducido de análisis, cuando se justifique

8.2.2.11 Firma del responsable sanitario

8.3 SELECCIOÓN DE LOTES

8.3.1 Los estudios de estabilidad deben de llevarse a cabo en al menos 3 lotes de producción o lotes piloto del medicamento, provenientes de un sitio de desarrollo ode producción.

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
-----------------	----------------	------------------

Nombre Puesto Fecha	Nombre Puesto Fecha	Nombre Puesto Fecha		
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN Estudios de Estabilidad de Medicamentos		Clave: PNO0001	Versión: Nuevo	Página: <u>9 de 18</u>

8.3.2 Deben ser fabricados con la misma fórmula cuantitativa utilizada en los estudios clínicos fase III para medicamentos nuevos, y la utilizada en el estudio de intercambiabilidad para medicamentos genéricos utilizando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización.

8.3.3 Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del fármaco.

8.4 CONDICIONES

8.4.1 Las condiciones y duración del Estudio de Estabilidad se describen en la tabla 1.

8.4.2 Tabla 1. Condiciones, duración y frecuencia de los diferentes estudios de estabilidad.

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo			Frecuencia de análisis		
		Medicamento nuevo	Medicamento conocido	Programa anual	Medicamento nuevo	Medicamento conocido	Programa anual
Estabilidad acelerada	40 ± 2° C / 75 ± 5 % HR	6 meses	3 meses	NA	0, 3 y 6 meses	0, 1 y 3 meses	n.a.
Estabilidad a largo plazo	30 ± 2° C / 65 ± 5 % HR	12 meses	12 meses	Mínimo: hasta cubrir el periodo de caducidad Máximo: 5 años	0, 3, 6, 9 y 12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses	1° año: cada 3 meses 2° año: cada 6 meses

							Posteriormente cada 12 meses
--	--	--	--	--	--	--	------------------------------

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN Estudios de Estabilidad de Medicamentos	Clave: PNO0001	Versión: Nuevo	Página: <u>10 de 18</u>
--	--------------------------	--------------------------	-----------------------------------

8.5 PARÁMETROS DE PRUEBA

8.5.1 El estudio de estabilidad de un medicamento debe incluir las pruebas para las características mencionadas a continuación en cada una de las formas farmacéuticas. Cuando no se requiera de alguna de las pruebas indicadas, se deberá presentar la justificación de su eliminación.

8.5.1.1 Las pruebas para sólidos (tabletas y cápsulas) que se deben realizar

8.5.1.1.1 Apariencia, descripción y aspecto

8.5.1.1.2 Color

8.5.1.1.3 Olor

8.5.1.1.4 Valoración

8.5.1.1.5 Desintegración

8.5.1.1.6 Disolución

8.5.1.1.7 Humedad

8.5.1.1.8 Límites microbianos (inicial y final)

8.5.1.1.9 Identidad (inicial y final)

8.5.1.2. Las pruebas para semisólidos (gel y crema) que se deben realizar

8.5.1.2.1 Apariencia, descripción y aspecto (incluyendo consistencia)

8.5.1.2.2 Color

Elaboró: Nombre Puesto Fecha	Revisó: Nombre Puesto Fecha	Autorizó: Nombre Puesto Fecha		
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN Estudios de Estabilidad de Medicamentos		Clave: PNO0001	Versión: Nuevo	Página: <u>11</u> de <u>18</u>

8.5.1.2.3 Olor

8.5.1.2.4 Valoración

8.5.1.2.5 pH

8.5.1.2.6 Viscosidad

8.5.1.2.7 Contenido de conservadores

8.5.1.2.8 Límite microbiano (inicial y final)

8.5.1.3. Las pruebas para líquidos (solución oral) que se deben realizar

8.5.1.3.1 Apariencia, descripción y aspecto

8.5.1.3.2 Color

8.5.1.2.3 Olor

8.5.1.2.4 pH

8.5.1.2.5 Valoración

8.5.1.2.6 Contenido de conservadores

8.5.1.2.7 Límite microbianos (inicio y final)

8.5.1.2.8 Pérdida de peso

8.5.1.2.9 Identidad (inicial y final)

Elaboró: Nombre Puesto Fecha	Revisó: Nombre Puesto Fecha	Autorizó: Nombre Puesto Fecha	
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN Estudios de Estabilidad de Medicamentos	Clave: PNO0001	Versión: Nuevo	Página: <u>12</u> de <u>18</u>

8.5.2 Si existen otros parámetros físicos, químicos o biológicos del medicamento no mencionados en la NOM 073 vigente que se vean afectados durante el estudio de estabilidad, se deben de determinar de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus Suplementos.

8.6 INGRESO Y RETIRO DE LAS MUESTRAS DE LAS CÁMARAS DE ESTABILIDAD

8.6.1 Se debe realizar un plan de muestreo para las pruebas de estabilidad, en el que se debe considerar la frecuencia de análisis y el número de muestras que se cargaran en las cámaras de estabilidad considerando cada punto de tiempo para una evaluación completa de todos los parámetros de prueba.

8.6.2 Agrupar e identificar el número de piezas necesarias de producto para los diferentes periodos de análisis, considerando el Método analítico del producto y someterlas a las condiciones indicadas durante el tiempo correspondiente (Tabla 1).

8.6.3 Almacenar las piezas de producto en la cámara climática o cuarto climático, debidamente identificadas.

8.6.4 Conforme al calendario de Estudios de Estabilidad acelerada o a largo plazo, según corresponda, retirar el producto del cuarto o cámara climática.

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

Elaboró: Nombre Puesto Fecha	Revisó: Nombre Puesto Fecha	Autorizó: Nombre Puesto Fecha	
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN Estudios de Estabilidad de Medicamentos	Clave: PNO0001	Versión: Nuevo	Página: <u>13</u> de <u>18</u>

8.7 ANÁLISIS DE MUESTRAS

8.7.1 El análisis inicial del medicamento es el tiempo cero de estabilidad, siempre y cuando no hayan pasado más de 30 días naturales entre el tiempo en que se realizó este análisis y el tiempo de ingreso a la cámara o cuarto climático, si no se cumple esta condición será necesario analizar nuevamente el medicamento considerando todas las pruebas establecidas en el protocolo de estabilidad.

8.7.2 Asignar un número de análisis a los productos por analizar.

8.7.3 Durante los primeros cinco días hábiles de cada mes el departamento de estabilidades hará entrega del producto a los Laboratorios de Control de Calidad (control fisicoquímico y, de ser necesario, control microbiológico) para su análisis conforme a lo estipulado en el método analítico validado de estabilidad, llenando debidamente el formato de entrega (Anexo 1).

8.8 EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

8.8.1 Se debe utilizar un método estadístico apropiado para analizar los datos de estabilidad

8.8.2 El anexo 6, se describe un enfoque escalonado para la evaluación de los datos de estabilidad.

8.9 RESULTADOS FUERA DE TENDECIA (OOT)

8.10

Elaboró: Nombre Puesto Fecha	Revisó: Nombre Puesto Fecha	Autorizó: Nombre Puesto Fecha	
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN Estudios de Estabilidad de Medicamentos	Clave: PNO0001	Versión: Nuevo	Página: <u>14 de 18</u>

8.9.1 Un resultado de estabilidad en un punto de tiempo individual puede no seguir la tendencia esperada de dos maneras: en comparación con lotes anteriores o con respecto a resultados previos recompilados del lote observado. Se debe detectar tan pronto como sea posible el fenómeno OOT, ya que estos resultados errores en la medición analítica.

8.9.2 Para facilitar la pronta identificación de problemas potenciales y garantizar la calidad de los lotes, es conveniente utilizar métodos objetivos como los estadísticos, que detecten rápidamente datos de estabilidad potencialmente fuera de tendencia(OOT)

8.9.3 Existen tres métodos para identificar un resultado fuera de tendencia:

- a) Método de gráfico de control de regresión. Los datos se comparan dentro de un lote
- b) Método por punto de tiempo. Los datos se comparan con datos históricos de lotes anteriores en el mismo punto de tiempo.
- c) Método de gráfico de control de pendiente. Una característica (la pendiente) del perfil de estabilidad del lote analizado compara con la de los lotes anteriores.

8.11 REPORTE DE RESULTADOS ESTABILIDAD

8.10.1 Elaboración de reporte de estabilidades

8.10.1.1 Utilizar el formato del anexo 2, llenar con la siguiente información:

Elaboró: Nombre Puesto Fecha	Revisó: Nombre Puesto Fecha	Autorizó: Nombre Puesto Fecha	
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN Estudios de Estabilidad de Medicamentos	Clave: PNO0001	Versión: Nuevo	Página: <u>15 de 18</u>

- a) En el encabezado: departamento (Estabilidades), producto, F. Farmacéutica (de acuerdo con el producto: suspensión, tableta, cápsula, etc.), dosis (de acuerdo con el producto), fecha de análisis (fecha en la que se realizó el análisis), No. de análisis, etapa y analista.
 - b) La descripción y límites de especificación de cada determinación.
 - c) Referencia de los métodos utilizados.
 - d) Identificación del equipo utilizado.
 - e) Número de identificación de las sustancias de referencia utilizada en el Análisis.
 - f) Resultados obtenidos.
 - g) Interpretación de los resultados.
 - h) Dictamen.
- 8.10.2 Una vez que se ha revisado que los resultados reportados en el formato anterior cumplen con las especificaciones, se genera un certificado de análisis para producto en estabilidad. Estos documentos deben ser aprobados y firmados por el realizó, supervisó y autorizó (Anexo 3)
- 8.10.3 En caso de haber un cambio estadístico significativo en los resultados, se debe realizar la investigación correspondiente.
- 8.10.4 Se consideran cambios significativos durante los estudios de estabilidad:
- a) Cualquier resultado fuera de especificación o de tendencia.

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
-----------------	----------------	------------------

Nombre Puesto Fecha	Nombre Puesto Fecha	Nombre Puesto Fecha		
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN Estudios de Estabilidad de Medicamentos		Clave: PNO0001	Versión: Nuevo	Página: <u>16 de 18</u>

- b) El 5 % de variación de la valoración inicial o bien el no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos, para estabilidades aceleradas.
- c) Cualquier producto de degradación en el que haya un cambio significativo en su límite de especificación.
- d) Cuando haya un cambio significativo en los límites de pH, de acuerdo con la forma farmacéutica.
- e) Cuando haya un cambio significativo en los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación, de acuerdo con la forma farmacéutica.
- f) Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas.

8.12 CÉDULA DE ESTABILIDAD

8.11.1 Utilizar el formato del Anexo 4, el cual debe contener la siguiente información: el título del documento según el Estudio de Estabilidad de medicamentos (acelerada, a largo plazo), el nombre o denominación distintiva del medicamento, concentración, forma farmacéutica, fecha de fabricación, fecha de caducidad, número de lote, tamaño de lote, condición de almacenamiento, tipo de material de empaque primario y secundario, fecha de inicio y término del estudio.

8.11.2 Reportar los resultados obtenidos de los parámetros fisicoquímicos y/o microbiológicos, los cuales son los indicados en el método de análisis de producto terminado que corresponda, indicando cuales son los criterios de aceptación o especificaciones y las fechas de análisis.

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
-----------------	----------------	------------------

Nombre Puesto Fecha	Nombre Puesto Fecha	Nombre Puesto Fecha		
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN Estudios de Estabilidad de Medicamentos		Clave: PNO0001	Versión: Nuevo	Página: <u>17 de 18</u>

8.11.3 Anotar las fechas de análisis.

8.13 CONCLUSIONES

8.12.1 En este apartado se debe utilizar el formato del Anexo 5, en el cual se debe de indicar el nombre del fármaco o medicamento, su concentración, forma farmacéutica y las conclusiones obtenidas del estudio de estabilidad, así como la propuesta justificada del período de caducidad tentativo del producto.

8.12.2 Nombre y firma del responsable sanitario.

8.12.3 Una vez concluidos los Estudios de Estabilidad acelerada y a largo plazo, el departamento de Estabilidades deberá emitir el Reporte y Dictamen correspondiente de los estudios donde incluirá las cédulas de resultados por producto, condición y lote, así como las conclusiones del estudio.

8.12.4 El Departamento de Estabilidades archivará la documentación técnica generada y entregará el Dossier al Departamento de Documentación.

8.12.5 Para productos en Programa Anual, el Departamento de Estabilidades archivará la documentación técnica generada. Los documentos generados (reporte de resultados, certificado y cédula) se archivan en bitácoras clasificadas por producto y concentración.

8.12.6 Los resultados de los estudios de estabilidad deberán ser reportados en el reporte anual de producto.

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
-----------------	----------------	------------------

Nombre Puesto Fecha	Nombre Puesto Fecha	Nombre Puesto Fecha		
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN Estudios de Estabilidad de Medicamentos		Clave: PNO0001	Versión: Nuevo	Página: <u>18 de 18</u>

9. REFERENCIAS CRUZADAS

9.1 n.a.

10. DISTRIBUCIÓN (DEPARTAMENTO/ÁREA EN CASO DE QUE APLIQUE)

10.1 n.a.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

11.1 NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, “Buenas prácticas de fabricación de medicamentos”, DOF. Ciudad de México a 05 de febrero de 2016.

11.2 NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de Fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. DOF. Ciudad de México a 07 de junio de 2016.

11.3 Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud. 6ª edición. México: secretaria de salud, 2018. p.p.133.

12. CONTROL DE CAMBIOS

No.	FECHA	VERSIÓN	DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIÓN	REALIZADO POR	APROBADO POR
1						
2						
3						

6. DISCUSIÓN

El objetivo de los estudios de estabilidad es documentar los cambios que experimentan las características físicas, químicas y microbiológicas del producto cuando se expone a diferentes condiciones, ya que la estabilidad es una característica que está ampliamente relacionada con la seguridad y eficacia de los medicamentos.

La norma oficial mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármaco y medicamentos, así como de remedios herbolarios, establece las especificaciones y los requisitos de los estudios de estabilidad, sin embargo, en ella no se aborda el desarrollo completo de los estudios, podría beneficiarse con la inclusión de algunos puntos de ICH establece sus guías, proporcionando así resultados más completos para respaldar mejoras en el desarrollo, producción y diseño del empaque primario y secundario del medicamento o fármaco.

En la norma oficial mexicana NOM-073-SSA1-2015 en el numeral 10.2 menciona que se debe vigilar los productos de degradación que se observen durante los estudios de estabilidad, y que estos no rebasen los límites establecidos en la FEUM y sus suplementos, hace referencia a la regulación internacional en caso de que no se encuentre la información, a diferencia de la ICH Q3A (R2) Impurezas en nuevos fármacos y ICH Q3B (R2) Impurezas en nuevos productos farmacéuticos en este documento brinda orientación sobre el análisis, evaluación y control de los productos de degradación o impurezas.

Los resultados recopilados durante el estudio de estabilidad, no menciona el tratamiento estadístico y la correcta interpretación de estos datos, por otro lado, en la Guía ICH Q1E “Evaluación de los datos de Estabilidad”, explica detalladamente como utilizar los datos de estabilidad generados, para proponer un período de reevaluación o vida útil en una solicitud de registro.

En el numeral 10.17 menciona el tiempo establecido para el análisis de las muestras que no debe ser mayor a 30 días, después de su retiro en las condiciones establecidas, este período es obsesivo ya que puede existir un falso negativo o falso positivo en cuanto a los resultados obtenidos.

Las guías obtenidas internacionales son modificadas y enriquecidas por expertos del área que se reúnen continuamente para mejorar la regulación, a diferencia de México, que solo

tiene un foro establecido en el cual sus opiniones son escuchadas, se exponen propuestas y se modifica con rapidez la regulación

De acuerdo con la ICH no siempre los requisitos de temperatura y humedad de los estudios de estabilidad son representativos de las condiciones reales en las cuales los medicamentos son manejados, esto debido a la diversidad de climas que representa un país que está clasificado como zona climática II, como es el caso de México. Esto quiere decir que los estudios de estabilidad a nivel mundial deben ser perfeccionados para ser confiables y para que proporcionen resultados reales establecidos un comportamiento más aproximado a la realidad de almacenamiento, distribución y conservación del producto.

7. CONCLUSIÓN

En el presente trabajo se realizó una revisión y análisis de la norma oficial mexicana NOM-73-SSA1-2015 así como de guías y documentación relacionada, tales como las guías ICH, con la finalidad de desarrollar un procedimiento normalizado de operación (PNO), el cual describe las actividades para realizar de manera adecuada la creación y ejecución del estudio de estabilidad de medicamentos, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia.

Aunque la NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármaco y medicamentos, así como de remedios herbolarios, está sujeta a mejoras, en esta podemos deducir que es una norma que compite a nivel internacional para garantizar a los mexicanos medicamentos de calidad, siempre y cuando se observe y analice minuciosamente sus cumplimientos, además de complementar la información con bibliografía internacional.

Se espera que este trabajo sea una herramienta útil para consulta en la elaboración de estudios de estabilidad.

8. BIBLIOGRAFIA

- Araújo L. M. (2014) Estabilidad De Medicamentos: Estado Da Arte. Revista Electrónica de Farmacia. 11(4). 6-26.
- Bajaj S., Singla D. & Sakhuja N. (2012) Stability testing of pharmaceutical products. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2(3). 129-130.
- Comunidad de Desarrollo de África Austral. (2004). Guideline for stability testing.
- Diario oficial Colombia. (2018). Guía para el desarrollo y presentación de los estudios estabilidad de medicamentos de síntesis química.
- Farmacopea Argentina Volumen I. (2013). Séptima edición.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2018). Suplementos para Establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud. Sexta Edición, México.
- Food and Drug Administration. (1998). Guidance for industry. Stability testing of drug substances and drug product (Daft Guidance). USA.
- International Conference on Harmonization. (2003). Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and products.
- International Conference on Harmonization. (2006). Evaluación de los datos de estabilidad.
- Kenneth C. W., & Roger C. A. (2004). Accelerated aging: Prediction of chemical stability of pharmaceuticals. International journal of pharmaceutics. 293 (2005). 101-125.
- Lozano C., Córdoba D., & Córdoba M. (2012). Manual de tecnología farmacéutica. España: ELSERVIER.
- Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como remedios herbolarios.
- Mihalovits, M., & Kemény, S. (2020) Regression control chart with unknown parameters for detection of out of trend results in pharmaceutical on going stability studies. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 188.
- Organización mundial de la salud. (2009). Anexo 2. Estudios de Estabilidad de ingredientes farmacéuticos terminados, Informe 43.

- Thomas A. (2016). Out of Trend Identification and Removal in Stability Modelling and Regression Analysis. *BioPharm International*. 29(1). 50-55.
- Villafuerte L. (2002). *Estabilidad de medicamentos*. México: Instituto Politécnico Nacional.
- Who Technical Report Series. (2018). Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fifty second report. Italy.
- Yoshioka S. & Stella V.J. (2002). *Stability of drugs and dosage forms*. EEUU:New York. eBook ISBN.

9. ANEXOS

Anexo 1. Formato de listado de productos entregados para análisis de estabilidad, enreducción.



NOMBRE DE LA FARMACÉUTICA
GERENCIA DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD
DEPARTAMENTO DE ESTABILIDADES

LISTADO DE PRODUCTOS ENTREGADOS PARA ANÁLISIS DE ESTABILIDAD

Fecha de emisión: _____

Jefe de _____

Por medio de la presente entrego el listado y la cantidad de productos que corresponden al mes de ___ del año en curso, de acuerdo al programa anual de estabilidades, para que se realicen los análisis correspondientes conforme a la NOM-073-SSA1-2015 "Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios", quedando a su disposición para cualquier aclaración.

	Producto	Concentración/Presentación	Forma farmacéutica	Lote	No. de análisis
1					
2					
3					
4					

Atentamente

Nombre: _____

Puesto: _____

Anexo 2. Formato de reporte de análisis de producto en estabilidad acelerada y a largoplazo, en reducción.

LOGO	Departamento:		Fecha de Análisis:	
	Producto:		No. de Análisis:	
	F. Farmacéutica:		Etapa:	
	Dosis:		Analista:	
	Lote:			

REPORTE DE ANÁLISIS DE ESTABILIDAD

DETERMINACIÓN	E SPECIFICACIÓN	RE SULTADO

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Analizó:	Revisó:	Autorizó:
Control físicoquímico		
Control Microbiológico.	NOMBRE PUESTO	NOMBRE PUESTO

LOGO	Departamento:		Fecha de Análisis:	
	Producto:		No. de Análisis:	
	F. Farmacéutica:		Etapas:	
	Dosis:		Analista:	
	Lote:			



CALCULOS:

DOCUMENTO ORIGINAL

Bifáscoras relacionadas	
Nombre	Código

Analizó:	Revisó:	Autorizó:
Control Químico	NOMBRE PUESTO	NOMBRE PUESTO

Anexo 3. Formato de certificado analítico de producto en estabilidad acelerada y establecida largo plazo, en reducción.

LOGO	NOMBRE DE LA FARMACÉUTICA GERENCIA DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD DEPARTAMENTO DE ESTABILIDADES		
CERTIFICADO ANALÍTICO DE PRODUCTO EN ESTABILIDAD A			
PRODUCTO:	ACTIVO:	DOBIS:	FORMA FARMACÉUTICA:
PRESENTACION:	ETAPA:	No. DE LOTE:	No. DE ANALISIS:
CONDICION: CONDICIONES DEL ESTUDIO			
DETERMINACION	ESPECIFICACION	RESULTADO	
+		□ □ □ □ □ □	
REFERENCIA:			
DICTAMEN:			
_____ NOMBRE PUESTO	_____ NOMBRE PUESTO	_____ NOMBRE PUESTO	_____ NOMBRE PUESTO

12.1 Anexo 5. Formato de resumen de resultados, análisis y conclusión del estudio de estabilidad, en reducción.

CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

FÁRMACO(S): Ampicilina	DOSIS: 1 000 mg	FORMA FARMACÉUTICA: Tableta	PRESENTACIÓN: Envase de 30 mL R33 blanco de PAD con tapa R33/400 blanca con espumado de polipropileno con 10 tabletas
----------------------------------	---------------------------	---------------------------------------	---

INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

DENOMINACIÓN GENÉRICA	AMPICILINA
Denominación distintiva de la marca	YAMPI
Nombre químico del fármaco	Ácido (2S, 5R, 6R)-6-[(2R)-2-amino-2-fenilacetil amino]-3, 3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0.]heptano-2- carboxílico
No. CAS	54125-19-2
Fórmula condensada	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄ S • 3H ₂ O
No. de Reg.	216M2019 SSA IV
Forma farmacéutica del medicamento	Tabletas
Dosis / concentración	1 000 mg
Vía de administración	Oral
Clasificación terapéutica	Antibiótico betalactámico
Descripción de envase primario	Envase de 30 mL R33 blanco de PAD con tapa R33/400 blanca con espumado de polipropileno
Descripción de envase secundario	n.a
Presentación	Frasco con 10 tabletas
Nombre y dirección del fabricante del medicamento	Hecho en México por: Farmacéutica Chapatin, S.A. de C.V. Patio Tlalpan Calle, Av. Insurgentes Sur 4177, Sta. Úrsula Xitla, Tlalpan, 14420 Ciudad de México.
País de origen	Estados Unidos Mexicanos
Fabricante de principio activo	Fersinsa Gb, S.A. de C.V.

FÓRMULA CUANTITATIVA UNITARIA

Ampicilina 1 000 mg / tableta.

Cada tableta contiene:

Nombre	Cantidad
Ampicilina Trihidratada Compactada	1.000 g
Crospovidona	10.000 mg
Estearato de magnesio	13.600 mg
Celulosa microcristalina	1.360 g

LOTE DE PROGRAMA ANUAL DE ESTABILIDADES

Numero de lote	T9125	
Fecha de fabricación	04-Abr-19	
Fecha de caducidad	24 meses	
Periodo de estudio de estabilidad	Inicio: Abr-19	Fin: Abr-21
Condiciones de prueba	Inicial: Temperatura menor de 30°C y humedad relativa ambiente 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses: 30°C ± 2°C/65% ± 5% de HR	
Equipo utilizado	CUARTO CLIMÁTICO Marca: Diseño Moran, S.A. de C.V. Modelo: DMT-38-49 Serie: 1406-31 Condiciones: Temperatura y humedad relativa controlada: 30°C ± 2°C/65% ± 5 % CÁMARA CLIMÁTICA Marca: Hotpack Modelo: 194235 Serie: 80192 Condiciones: Temperatura y humedad relativa controlada: 30°C ± 2°C/65% ± 5 %	

CONCLUSIÓN

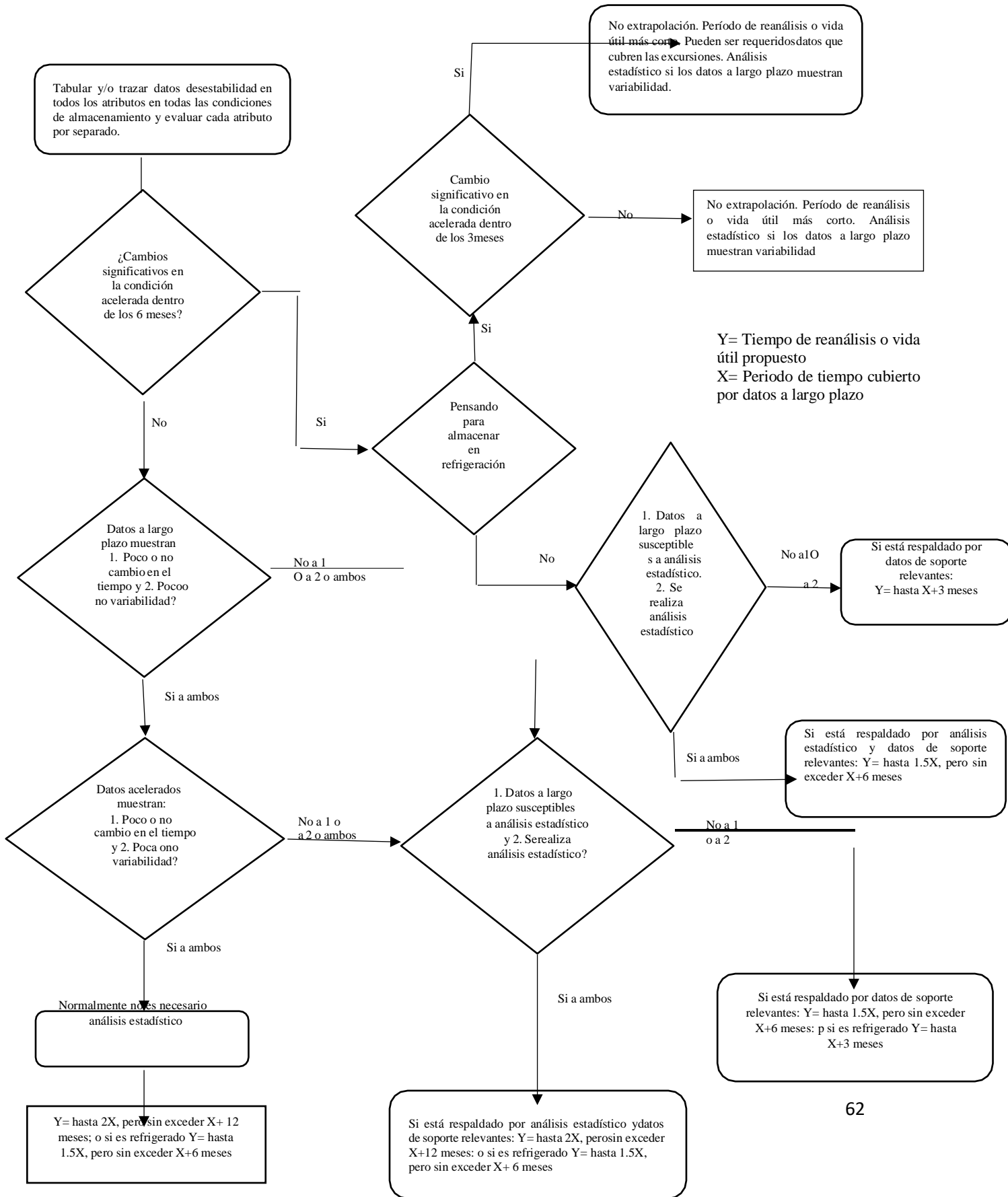
Los resultados obtenidos en el Estudio de Estabilidad a Largo Plazo del producto YAMPI (Ampicilina) de 1 000 mg, F.F. Tabletas, lote T9125, constatan que dicho producto ES ESTABLE al conservar sus propiedades durante su periodo de vida útil ya que no mostró cambios físicos, químicos ni microbiológicos significativos, por lo que la formulación y el sistema contenedor-cierre CUMPLEN con especificaciones.

Durante el estudio no se presentaron desviaciones y/o no conformidades.

ATENTAMENTE

QFI. Araceli Mendoza Rivera
Gerente de Aseguramiento de Calidad
Responsable Sanitario

12.2 Anexo 6. Árbol de decisiones para la evaluación de los datos de estabilidad



Y= Tiempo de reanálisis o vida útil propuesto
X= Periodo de tiempo cubierto por datos a largo plazo