

Fuente : Diario Oficial de la Federación

NOM-073-SSA1-1993

NORMA OFICIAL MEXICANA, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.

FRANCISCO J. HIGUERA RAMIREZ, Director General de Control de Insumos para la Salud, por acuerdo del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 194 fracción III, 194 Bis, 195, 196, 197, 231, 232 y 233 de la Ley General de Salud; 38 fracción II, 40 fracciones I y XI, y 47 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 1130, 1133 y demás aplicables del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios; 8o. fracción IV y 12 fracción I del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y

CONSIDERANDO

Que con fecha 8 de agosto de 1994, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 46 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, presentó al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el anteproyecto de la presente Norma Oficial Mexicana.

Que con fecha 4 de noviembre de 1994, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de la presente Norma Oficial Mexicana, a efecto de que dentro de los siguientes noventa días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

Las respuestas a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, fueron publicadas previamente a la expedición de esta Norma en el Diario Oficial de la Federación en los términos del artículo 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, se expide la siguiente:

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

INDICE

PREFACIO

0. INTRODUCCION
1. OBJETIVO
2. CAMPO DE APLICACION
3. REFERENCIAS
4. DEFINICIONES, SIMBOLOS Y ABREVIATURAS
5. CONDICIONES ESPECIFICAS
6. FARMACOS
7. MEDICAMENTOS
8. CONCORDANCIA CON NORMAS INTERNACIONALES
9. BIBLIOGRAFIA
10. OBSERVANCIA DE LA NORMA
11. VIGENCIA

PREFACIO

Intervinieron en la elaboración de esta norma oficial mexicana las siguientes instituciones y entidades.

- SECRETARIA DE SALUD

Dirección General de Control de Insumos para la Salud

Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica

Secretaría de Comercio y Fomento Industrial SECOFI

Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, México, A.C.

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
Producción Química Farmacéutica, A.C.
Instituto Mexicano del Seguro Social
Academia Nacional de Medicina
Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas
Centro de Investigación y Estudios Avanzados. IPN
Universidad Autónoma Metropolitana Plantel Xochimilco
Laboratorios Richardson Vicks, S.A. de C.V.
Laboratorios Kener, S.A. de C.V.
Productos Roche, S.A. de C.V.
Laboratorios Pisa, S.A. de C.V.

0. Introducción

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

1. Objetivo. Esta norma tiene por objeto establecer los requisitos para llevar a cabo y reportar los estudios de estabilidad de medicamentos.

1.1 El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz; y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad. El titular del registro es el responsable de la estabilidad del medicamento en el mercado bajo las condiciones de almacenamiento establecidas por él.

1.2 Todos los medicamentos que se encuentran en el mercado deben de tener fecha de caducidad y ésta no debe exceder a los 5 años de la fecha de fabricación.

2. Campo de aplicación. Esta norma es de observancia obligatoria en los establecimientos descritos en el título décimo segundo, capítulo VII, artículo 257 fracción I de la Ley General de Salud.

3. Referencias

NOM-Z-55 Metrología vocabulario en términos fundamentales y generales.

4. Definiciones, símbolos y abreviaturas

Para efectos de la presente norma se entiende por:

4.1 Condiciones de almacenamiento particulares. Las condiciones específicas y diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, las cuales se indican en el marbete del medicamento.

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

4.3 Estabilidad. Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.

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

4.5 Estabilidad acelerada. Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.

4.6 Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real). Son aquellos en los que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.

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

4.8 Fármaco. Toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenta en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

4.9 Fecha de caducidad. Fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el periodo de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación, y se toma en cuenta el periodo de caducidad.

4.10 Periodo de caducidad. Es el tiempo estimado durante el cual el lote de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares. Este periodo no debe exceder de 5 años.

4.11 Periodo de caducidad tentativo. Es el periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza en base a los resultados de los estudios de estabilidad acelerada presentados en el paquete de registro del producto.

4.12 Forma Farmacéutica. Es la mezcla de uno o más fármacos con o sin aditivos, que presentan características para su adecuada dosificación, conservación y administración.

4.13 Lote. Cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

4.14 Lote Piloto. Fabricación de un medicamento, por un procedimiento representativo y que simule aquel que será utilizado durante la producción rutinaria para comercialización.

4.15 Lote de producción. Lote destinado para los fines de comercialización.

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

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

4.18 Protocolo de estabilidad. Conjunto de indicaciones relativas al manejo de las muestras, a las pruebas, métodos analíticos y condiciones del estudio de estabilidad (tiempo, temperaturas, humedad, luz, frecuencia de los análisis).

4.19 Envase primario. Recipiente o material que está en contacto con el medicamento.

4.20 Envase secundario. Material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario.

4.21 Validación. Acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina.

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

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

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

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

4.21.1.4 Reproducibilidad. Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o diferentes laboratorios utilizando el mismo y/o diferentes equipos).

4.21.1.5 Repetibilidad. Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio).

4.21.1.6 Especificidad. Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

4.22 Símbolos y Abreviaturas

+ más menos

% por ciento

°C grados centígrados

5. Condiciones específicas

5.1 Estudios de Estabilidad Acelerada. Para registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro, de acuerdo al siguiente cuadro:

A.- Medicamentos con fármacos nuevos:

Tiempo: 180 días

Condiciones de almacenamiento:	Análisis:
40°C + 2°C con 75 por ciento de humedad relativa + 5 por ciento para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
40°C + 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
30°C + 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial, 90 y 180 días.

B.- Medicamentos con fármacos conocidos:

Tiempo: 90 días

Condiciones de almacenamiento:	Análisis:
40°C + 2°C con 75 por ciento de humedad relativa + 5 por ciento para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60 y 90 días.
40°C + 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días.
30°C + 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días.

El material del envase primario de un medicamento con un fármaco fotosensible, debe proporcionar protección a la luz y para demostrar que el producto es estable: Evaluar un lote conservado bajo condiciones de luz natural o de luz artificial que semejen las condiciones naturales, durante un periodo de tres meses con análisis inicial y final.

5.1.1 Cuando un medicamento en particular no pueda cumplir con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura descritas en el punto 5.1, se deben realizar estudios de estabilidad a largo plazo bajo las condiciones particulares y el tiempo en que se propone conservar y/o usar el producto.

5.2 Estudios de estabilidad a largo plazo. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción a $30^{\circ}\text{C} + 2^{\circ}\text{C}$ o a las condiciones particulares, por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativo, para confirmarlo. Analizar cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente.

5.3 Estudios de anaquel. El número de lotes que se deben analizar anualmente es el siguiente:

Número de lotes fabricados por año	Número de lotes analizados por año
1 a 20	1
más de 20	2

5.4 Cuando un lote de medicamento sea reprocesado, se debe tener toda la información del reproceso firmada por el químico responsable. Cuando el reproceso implique cambios significativos respecto al proceso original, se debe de confirmar la estabilidad del lote con un análisis adicional a un tiempo y temperatura máximos que demuestren que el reproceso no modifica las especificaciones del producto.

5.5 Cuando se cambie el método analítico durante el estudio de estabilidad, se debe demostrar que los dos métodos son equivalentes mediante el proceso de validación.

5.6 Para justificar cualquier cambio en el tipo de material de envase primario se debe llevar a cabo un estudio de estabilidad.

5.7 En cualquier modificación significativa a la fórmula o al proceso de fabricación originales del medicamento registrado, el fabricante debe justificar los cambios, con un estudio de estabilidad como se indica en el inciso 5.1, de al menos dos lotes y con el cual se demuestre que el medicamento es tan estable como el original, asignándole la misma caducidad que el medicamento tenía antes de la modificación.

5.8 Los resultados de los estudios de estabilidad sólo serán admitidos en papel membretado del fabricante reconocido por la autoridad sanitaria y firmados por el químico responsable del laboratorio.

5.8.1 Para medicamentos importados, la información debe ser firmada por el profesional responsable del laboratorio fabricante y por el químico responsable del laboratorio titular del registro en México.

5.9 Todos los análisis que se llevan a cabo durante el estudio de estabilidad de cualquier medicamento, deben hacerse por duplicado y reportarse con métodos indicativos de estabilidad.

5.10 Los reportes de los estudios de estabilidad de medicamentos deben proporcionar la siguiente información:

5.10.1 Información general del medicamento:

5.10.1.1 Denominación distintiva o marca comercial.

5.10.1.2 Forma farmacéutica y concentración.

5.10.1.3 Proveedor del fármaco.

5.10.1.4 Fórmula cuantitativa unitaria y por tamaño del lote, incluyendo la variación justificada del ajuste de los aditivos.

5.10.2 Información general, especificaciones y métodos analíticos:

5.10.2.1 Límites de aceptación justificados para las características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas, así como la presencia en su caso, de el o los productos de degradación en forma cualitativa y/o cuantitativa.

5.10.2.2 Metodología utilizada para cada parámetro medido.

5.10.2.3 Información de la linealidad, precisión, exactitud, reproducibilidad, repetibilidad y especificidad del método analítico indicativo de estabilidad.

5.10.3 Protocolo del estudio.

5.10.3.1 Descripción del estudio, incluyendo:

5.10.3.1.1 Número de lotes seleccionados

5.10.3.1.2 Tiempos de muestreo

5.10.3.1.3 Para medicamentos que deben ser reconstituidos datos de estabilidad de la formulación tanto antes como después de la reconstitución.

5.10.3.2 Condiciones de almacenamiento.

5.10.4 Análisis de los datos y conclusiones.

5.10.4.1 Evaluación de los datos incluyendo cálculos, si procede.

5.10.4.2 Proposición de la fecha de caducidad y justificación.

5.10.4.3 En el caso de determinar la potencia por método químico, en productos biológicos, se debe demostrar su equivalencia con el método biológico.

5.10.5 Resumen general del procedimiento de manufactura de los lotes empleados en el estudio.

5.10.6 Bibliografía

6. Fármacos

Para fines de registro de un medicamento con fármacos nuevos en México, el fabricante del medicamento debe presentar ante la Secretaría de Salud estudios de estabilidad acelerada y/o a largo plazo de tres lotes del (los) fármaco(s) efectuados por el fabricante de los mismos, utilizando métodos analíticos validados (véase 4.21).

6.1 Los estudios de estabilidad deben presentarse en papel membretado y firmados por el Químico responsable del fabricante del fármaco así como por el Químico responsable del laboratorio titular del registro del medicamento en México.

7. Medicamentos

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 el medicamento no requiere de alguna de las pruebas indicadas, se deberá sustentar técnicamente su eliminación.

En el caso de sustancias relacionadas y/o productos de degradación, se determinarán únicamente si la monografía correspondiente así lo establece.

7.1 Tabletas y grageas. Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, características organolépticas, desintegración y/o disolución, humedad cuando proceda.

7.2 Cápsulas y obleas. Los parámetros a evaluar son: concentración del fármaco, características organolépticas del contenido y de la cápsula u oblea, desintegración y/o disolución, humedad cuando proceda.

7.3 Emulsiones. Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, características organolépticas, viscosidad; y cuando proceda: prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, límites microbianos, esterilidad y prueba de irritabilidad ocular o en piel, en análisis inicial y final. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el tapón para determinar si existe alguna interacción entre ellos, que afecte la estabilidad del producto.

7.4 Soluciones y suspensiones. Los parámetros a evaluar son la concentración del fármaco, características organolépticas, pH, límites microbianos, y cuando proceda: resuspendibilidad (en suspensiones), pérdida de peso (envase de plástico), prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, esterilidad, materia particulada y pruebas de irritabilidad ocular o en piel, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el tapón para determinar si existe alguna interacción, que afecte la estabilidad del producto.

7.5 Polvos y liofilizados. Los parámetros a evaluar son: concentración del fármaco, características organolépticas, humedad; y cuando proceda prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, esterilidad, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Si el producto es para reconstituir, se debe preparar de acuerdo a las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a examinar durante el periodo de conservación recomendado son: Concentración del fármaco, características organolépticas y pH.

7.6 Aerosoles y nebulizadores. Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, dosis entregadas (mg/acción de la válvula), características organolépticas, tamaño de partícula (suspensiones). Se deben considerar las especificaciones para límites microbianos o la cuenta total de microorganismos aerobios, cocos gram positivos y estafilococos coagulasa positiva, cuando proceda.

7.7 Cremas, geles, pastas y ungüentos (pomadas). Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, características organolépticas, homogeneidad, penetrabilidad y/o viscosidad; y cuando proceda: pH, prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, tamaño de partícula, pérdida de peso (envase de plástico), esterilidad y prueba de irritabilidad ocular o en piel, límites microbianos; estas pruebas se deben de llevar a cabo en análisis inicial y final.

7.8 Supositorios y óvulos. Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, temperatura de fusión, características organolépticas, disolución y/o tiempo de licuefacción.

7.9 Si existen otros parámetros físicos, químicos o biológicos del medicamento no mencionados en esta norma que se vean afectados durante el estudio de estabilidad, se deben de determinar de acuerdo a lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus Suplementos, así como lo que marca la bibliografía internacional reconocida.

7.10 Para las formas farmacéuticas no incluidas en esta norma, las pruebas físicas, fisicoquímicas, químicas, microbiológicas y biológicas que se deben efectuar durante un estudio de estabilidad son, de las que incluya la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus Suplementos las que resulten indicativas de estabilidad. En caso de no existir en ésta lo que marca la bibliografía internacional reconocida.

7.11 Para obtener un periodo de caducidad tentativo de 24 meses, se requiere de los datos analíticos de los estudios de estabilidad acelerada (véase 5.1), que demuestren que no hay cambios en los límites de especificaciones, definidos como:

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

7.11.2 Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación.

7.11.3 Cuando se excedan límites de pH.

7.11.4 Cuando se excedan los límites de especificaciones de disolución.

7.11.5 Cuando no cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas.

7.11.6 Cuando se excedan los límites microbiológicos y biológicos. Estos datos deben ser confirmados con los estudios de estabilidad a largo plazo (véase 5.2).

7.12 Los datos de estabilidad a largo plazo para confirmar el periodo de caducidad tentativo, deben ser enviados a la Secretaría de Salud por el titular del registro en un plazo no mayor a 6 meses, después de que los lotes utilizados para el registro, cumplan con este término.

7.13 La fecha de caducidad tentativa otorgada por la Secretaría de Salud puede ser ampliada por el tiempo solicitado por el fabricante cuando se justifique con la presentación de los datos de estabilidad de tres lotes de producción estudiados a largo plazo (véase el punto 5.2).

7.14 Para aquellos medicamentos en los cuales se desee ampliar el periodo de caducidad a 36 meses o que se encuentren en el mercado sin indicar fecha de caducidad, ésta se debe fijar con estudios de estabilidad de tres lotes bajo cualquiera de las siguientes condiciones:

7.14.1 Un año a temperatura de anaquel más tres meses a $40^{\circ}\text{C} + 2^{\circ}\text{C}$ con 75% de humedad relativa para sólidos y a $40^{\circ}\text{C} + 2^{\circ}\text{C}$ para líquidos y semisólidos.

7.14.2 Dos años a temperatura de anaquel más un año a $30^{\circ}\text{C} + 2^{\circ}\text{C}$.

7.14.3 48 meses a las condiciones de anaquel.

En cualquiera de los casos se debe confirmar el plazo de caducidad tentativa con estudios de estabilidad a largo plazo.

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

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

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

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

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

8. Concordancia con normas internacionales

Esta norma está parcialmente homologada con lo que se estableció en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH): "Harmonisation of Stability Testing Requirements", abril 1992.

9. Bibliografía

9.1 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus Suplementos.

9.2 Ley General de Salud.

9.3 Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios.

9.4 NOM-Z-13 Guía para la redacción, estructuración y presentación de las Normas Oficiales Mexicanas.

9.5 "Guideline for Submitting documentation for the stability of human drugs and biologicals". Center for Drugs and Biologics Food and Drug Administration Department of Health and Human Services. (USA). February, 1987.

9.6 "The design of stability trials"

The European Organization for Quality Control Section for Quality Control in Pharmaceutical and Cosmetic Industries. Zurich, april 1986.

9.7 "Harmonization of stability testing requirements"

The Regulatory Affairs Journal, august 1992.

10. Observancia de la Norma

La vigilancia del cumplimiento de la presente norma corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la vigilancia y verificación de la misma.

11. Vigencia

Esta Norma Oficial Mexicana entrará en vigor con carácter de obligatoria, a partir del día siguiente a su publicación en el **Diario Oficial de la Federación**.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 22 de noviembre de 1995.- El Director General, .- Rúbrica.