

**PROYECTO DE MODIFICACION A LA NORMA OFICIAL MEXICANA
NOM-073-SSA1-1993
ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.**

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

ERNESTO ENRIQUEZ RUBIO, Presidente 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; 4o. de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o. fracciones XXII y XXIV, 13 apartado A) fracciones I y II, 210, 212, 213, 214, 221 fracción I, 224 y demás aplicables de la Ley General de Salud; 38, fracción II, 40 fracciones I, II, V, XII y XIII, 41 y 47 fracción I y 51 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 11, 18, 24, 88, 98 y demás aplicables del Reglamento de Insumos para la Salud; 28, 33, 39 y 40 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2 literal C fracción II, 34 y 36 fracción V del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y 2o. fracciones I y III, 7o. fracciones V y XVI y 10 fracciones I y II del Decreto por el cual se crea la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, me permito ordenar la publicación en el **Diario Oficial de la Federación** del Proyecto de Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2002, Estabilidad de Medicamentos.

El presente Proyecto se publica a efecto de que los interesados, dentro de los siguientes 60 días naturales, contados a partir de la fecha de su publicación, presenten sus comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, sita en Monterrey número 33, planta baja, colonia Roma, código postal 06700, México, D.F., correo electrónico rfs@salud.gob.mx.

Durante el plazo mencionado, los documentos que sirvieron de base para la elaboración del proyecto estarán a disposición del público para su consulta en el domicilio del Comité.

PREFACIO

En la elaboración del presente Proyecto de Modificación participaron los siguientes organismos e instituciones:

SECRETARIA DE SALUD

Dirección General de Asuntos Jurídicos.

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS

Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud.

Laboratorio Nacional de Salud Pública.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Coordinación de Control Técnico de Insumos.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA TRANSFORMACION

Sección 89.

COLEGIO NACIONAL DE QUIMICOS FARMACEUTICOS BIOLOGOS, MEXICO, A.C.

COMISION INTERINSTITUCIONAL DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, A.C.

PRODUCCION QUIMICO FARMACEUTICA, A.C.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACEUTICAS

CENTRO DE INVESTIGACION Y DE ESTUDIOS AVANZADOS, IPN

CENTRO A.F. DE ESTUDIOS TECNOLOGICOS, S.A.

BAYER DE MEXICO, S.A. DE C.V.

GRUPO ROCHE SYNTAX DE MEXICO, S.A. DE C.V.

LABORATORIOS KENER, S.A. DE C.V.

LABORATORIOS PISA, S.A. DE C.V.

LABORATORIOS SILANES, S.A. DE C.V.

MERCK SHARP AND DOHME DE MEXICO, S.A. DE C.V.

SANOFI-SYNTHELABO DE MEXICO, S.A. DE C.V.

NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.

INDICE

- 0.** Introducción
- 1.** Objetivo
- 2.** Campo de aplicación
- 3.** Referencias

4. Definiciones, símbolos y abreviaturas
 5. Fármaco nuevo (ingrediente activo nuevo)
 6. Fármaco conocido (ingrediente activo conocido)
 7. Medicamento nuevo
 8. Medicamento conocido
 9. Consideraciones generales
 10. Medicamentos
 11. Concordancia con normas internacionales
 12. Bibliografía
 13. Observancia de la Norma
- Apéndices

0. Introducción

Esta Norma Oficial Mexicana se emite con el objeto de establecer los requisitos de los estudios de estabilidad que deben de efectuarse a los fármacos y medicamentos que se comercialicen en México.

1. Objetivo

1.1. El objetivo de los estudios de estabilidad, es proporcionar evidencia documentada de cómo la calidad de un fármaco o un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad o luz. Los estudios permiten establecer las condiciones de almacenamiento, periodos de reanálisis y vida útil.

2. Campo de aplicación

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

3. Referencias

NOM 008-SCFI-1993, Sistema General de Unidades de Medida.

NOM 072-SSA1-1993, Etiquetado de Medicamentos.

4. Definiciones, símbolos y abreviaturas

Para efectos de la presente Norma se entiende por:

4.1. Definiciones.

4.1.1. **Calidad de un fármaco o de un medicamento.** Cumplimiento de especificaciones establecidas que garantizan la identidad, pureza, potencia y cualquier otra propiedad química, física o biológica que asegure su aptitud de uso.

4.1.2. **Condiciones de almacenamiento.** Las que se indican en la etiqueta del medicamento o del fármaco.

4.1.3. **Envase primario.** Elementos del sistema de envase que están en contacto con el fármaco o el medicamento.

4.1.4. **Envase secundario.** Componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y no están en contacto directo con él.

4.1.5. **Especificaciones de estabilidad.** Requerimientos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos que un fármaco o medicamento debe cumplir a lo largo de su vida útil.

4.1.6. **Especificaciones de liberación.** Requerimientos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos que determinan que un fármaco o un medicamento es adecuado para su liberación.

4.1.7. **Estabilidad.** Es la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

4.1.8. **Estudios de estabilidad.** Pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.

4.1.9. **Estudios de estabilidad acelerada.** Estudios diseñados bajo condiciones exageradas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco o de un medicamento.

4.1.10. **Estudios de estabilidad a largo plazo (Estabilidad real).** Estudios diseñados bajo condiciones de almacenamiento controladas para evaluar las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del fármaco o del medicamento durante el periodo de reanálisis o de caducidad, respectivamente.

4.1.11. **Programa Anual de Estabilidades.** Estudios diseñados para verificar la estabilidad del fármaco o del medicamento a partir de lotes de producción, en las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta.

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

4.1.13. **Fecha de caducidad.** Fecha que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento.

4.1.14. **Fecha de reanálisis.** Fecha en la que un fármaco se reanaliza para asegurar que sigue siendo adecuado para su uso.

4.1.15. Forma Farmacéutica. Es la mezcla de uno o más fármacos con o sin aditivos, que permita su administración.

4.1.16. Lote. Cantidad específica de un fármaco o medicamento elaborado en un ciclo de producción, bajo condiciones equivalentes de operación, que sea homogéneo y de calidad.

4.1.17. Lote de producción. Lote destinado para comercialización.

4.1.18. Lote Piloto. Cantidad de un fármaco o medicamento elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción y no sea menor al 10% del tamaño de éste.

4.1.19. Medicamento. Toda sustancia o mezcla de sustancias 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.

4.1.20. Medicamento conocido. Es un medicamento que cuenta con registro en el país.

4.1.21. Medicamento nuevo. Es un medicamento que contiene una nueva entidad molecular o que no ha sido registrado previamente en el país.

4.1.22. Método analítico indicativo de estabilidad. Método analítico cuantitativo para un fármaco o un medicamento, capaz de distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y de sus productos de degradación.

4.1.23. Periodo de caducidad. Es el tiempo durante el cual un medicamento contenido en su envase de comercialización y conservado en las condiciones indicadas en su etiqueta permanece dentro de las especificaciones establecidas.

4.1.24. Periodo de caducidad tentativo. Es el periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza con base en los resultados de los estudios de estabilidad acelerada o al análisis estadístico de los datos de estabilidad a largo plazo disponible.

4.1.25. Protocolo de estabilidad. Diseño del estudio relativo a pruebas y criterios de aceptación, características del lote, manejo de las muestras, condiciones del estudio (frecuencia de análisis, temperatura, humedad o luz), métodos analíticos y materiales de envase.

4.1.26. Periodo de reanálisis. Es el tiempo durante el cual un fármaco permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo condiciones de almacenamiento definidas y que después del cual se reanaliza para comprobar que cumple con éstas y pueda ser utilizado inmediatamente.

4.1.27. Validación. Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

4.1.28. Vida útil. Es el intervalo de tiempo en el que un producto permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo las condiciones de almacenamiento establecido en la etiqueta, en el envase de comercialización.

4.1.29. Zona climática. Area geográfica clasificada por sus condiciones climáticas que prevalecen anualmente.

4.2. Símbolos y Abreviaturas.

± más menos

% por ciento

°C grados centígrados

HR humedad relativa

5. Fármaco nuevo (ingrediente activo nuevo)

5.1. Selección de lotes. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes piloto del fármaco fabricados por la misma ruta de síntesis y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción.

5.2. Sistema contenedor-cierre (sistema de envase). Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre (sistema de envase) o representativo al propuesto para su almacenamiento y distribución.

5.3. Parámetros a evaluar y metodología analítica. El protocolo del estudio debe incluir los parámetros o atributos de calidad (especificación) que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad y/o eficacia. Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

5.4. Condiciones del estudio. Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco; aplicar los cuadros siguientes:

5.4.1. Caso general:

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 Largo Plazo	25°C ± 2°C/60% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

5.4.1.1. Cuando ocurran cambios significativos a cualquier tiempo durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se debe llevar a cabo una condición adicional intermedia a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\%$ HR durante 12 meses; presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses al momento del registro del medicamento que lo contenga y continuar el estudio hasta 12 meses.

5.4.1.2. En este caso, se considera cambio significativo a cualquier no cumplimiento de la especificación establecida.

5.4.1.3. La estabilidad a largo plazo para un fármaco con un periodo de reanálisis propuesto de al menos 12 meses, debe continuar con una frecuencia de análisis de cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo año y anualmente después del periodo de re-análisis propuesto.

5.4.2. Fármacos para almacenarse bajo condiciones de refrigeración ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$):

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

5.4.2.1. Cuando ocurran cambios significativos entre los 3 y 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, el periodo de reanálisis propuesto debe estar basado en los datos de estabilidad a largo plazo.

5.4.3. Fármacos para almacenarse bajo condiciones de congelación:

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

5.4.3.1. Para este tipo de fármacos, el periodo de reanálisis propuesto debe estar basado en los datos de estabilidad a largo plazo.

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

6. Fármaco conocido (ingrediente activo conocido)

6.1. Selección de lotes. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo de acuerdo a alguna de las dos opciones siguientes:

Opción 1: En dos lotes de producción fabricados por la misma ruta de síntesis y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción, bajo las condiciones de estudio indicadas en 6.4, y someter un lote de producción después de aprobado el registro aplicando el mismo protocolo.

Opción 2: Tres lotes piloto fabricados por la misma ruta de síntesis, bajo las condiciones de estudio indicadas en 6.4. En esta opción los tres primeros lotes de producción deben ser sometidos a estudios de estabilidad a largo plazo utilizando el mismo protocolo.

6.2. Sistema contenedor-cierre (sistema de envase). Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre (sistema de envase) o representativo al propuesto para su almacenamiento y distribución.

6.3. Parámetros a evaluar y metodología analítica. El protocolo del estudio debe incluir los parámetros o atributos de calidad (especificación) que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad y/o eficacia. Las pruebas deben cubrir en su caso parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

6.4. Condiciones del estudio. Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco; aplicar los cuadros siguientes:

6.4.1. Caso general:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%$ HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a Largo Plazo	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \pm 5\%$ HR	6 meses (opción 1) 12 meses (opción 2)	0, 3 y 6 meses 0, 3, 6, 9 y 12 meses

6.4.1.1. Cuando ocurran cambios significativos a cualquier tiempo durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se debe llevar a cabo una condición adicional intermedia a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\%$ HR durante 12 meses; presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses al momento del registro del medicamento que lo contenga y continuar el estudio hasta 12 meses.

6.4.1.2. En este caso, se considera cambio significativo a cualquier no cumplimiento de la especificación establecida.

6.4.1.3. La estabilidad a largo plazo para un fármaco con un periodo de reanálisis propuesto de al menos 12 meses, debe continuar con una frecuencia de análisis de cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo año y anualmente después del periodo de reanálisis propuesto.

6.4.2. Fármacos sensibles a la temperatura. Aplicar las condiciones indicadas en 5.4.2 y 5.4.3, según aplique.

7. Medicamento nuevo

7.1. Selección de lotes. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes del medicamento, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción para comercialización. Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes pilotos; el tercero puede ser de menor tamaño. Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del ingrediente activo.

7.2. Sistema contenedor-cierre (sistema de envase). Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre (sistema de envase) al propuesto para su almacenamiento y distribución.

7.3. Parámetros a evaluar y metodología analítica. El protocolo del estudio debe incluir los parámetros o atributos de calidad (especificación) que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad y/o eficacia (ver numeral X). Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

7.4. Condiciones del estudio. Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento; aplicar las condiciones siguientes:

7.4.1. Caso general:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%$ HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a Largo Plazo	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \pm 5\%$ HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

7.4.1.1. Cuando ocurran cambios significativos durante el estudio de estabilidad acelerada, se debe llevar a cabo una condición adicional intermedia $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%$ HR $\pm 5\%$ durante 12 meses (al menos someter datos de 6 meses al momento de solicitar el registro).

7.4.1.2. Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada a:

- 5 por ciento de pérdida de la potencia inicial
- Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación
- Cuando se excedan los límites de pH
- Cuando se excedan los límites de especificación de disolución para 12 cápsulas o tabletas
- Cuando no cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas (color, separación de fases, dureza, resuspendibilidad, etc.)

7.4.2. Medicamentos contenidos en envases permeables y semipermeables.

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

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/15\% \pm 5\%$ HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad Intermedia	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\% \pm 5\%$ HR	12 meses	0, 3, 6 y 12 meses
Estabilidad a Largo Plazo	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\% \pm 5\%$ HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

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

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%$ HR	6 meses	0, 3 y 6 meses

Estabilidad Intermedia	30°C ± 2°C/60% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6 y 12 meses
Estabilidad a Largo Plazo	25°C ± 2°C/60% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

7.4.4. Para medicamentos a almacenarse en condiciones de refrigeración (2°C-8°C), seguir el siguiente esquema:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
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

7.4.5. Para medicamentos a almacenarse en condiciones de congelación (-5°C a -20°C), seguir el siguiente esquema:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	5°C ± 3°C	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a Largo Plazo	-15°C ± 5°C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

8. Medicamento conocido

8.1. Selección de lotes. Ver numeral 7.1

8.2. Sistema contenedor-cierre (sistema de envase). Ver numeral 7.2

8.3. Parámetros a evaluar y metodología analítica. Ver numeral 7.3

8.4. Condiciones del estudio. Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco; aplicar cualquiera de las condiciones siguientes:

8.4.1. Caso general:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	40°C ± 2°C/75% ± 5% HR	3 meses	0, 1 y 3 meses
Estabilidad a Largo Plazo	25°C ± 2°C/60% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

8.4.1.1. Cambios significativos. Ver numerales 7.4.1.1 y 7.4.1.2

8.4.2. Casos particulares. Ver numerales 7.4.2, 7.4.3, 7.4.4 y 7.4.5

9. Consideraciones generales

9.1. Si los estudios de estabilidad presentados para la obtención del registro, bajo las condiciones establecidas en este documento son satisfactorios, se otorgará una vida útil tentativa de 24 meses.

9.2. La estabilidad a largo plazo de los lotes sometidos en el expediente de registro debe continuar hasta cubrir el periodo de caducidad otorgado en el registro del producto. El análisis de las muestras deberá ser cada 3 meses el primer año y cada 6 meses el segundo año reportar los resultados a la autoridad sanitaria.

9.3. Si los lotes sometidos en el expediente de registro fueron lotes piloto; después de otorgado éste, los tres primeros lotes de producción, deberán ser sometidos a estabilidad a largo plazo utilizando el mismo protocolo de estabilidad que el sometido en el expediente de registro. El análisis de las muestras deberá ser cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo año y anualmente a partir de este hasta un máximo de 5 años.

9.4. Programa anual de estabilidades. Un año después de haber fabricado los tres primeros lotes de producción, debe implementarse un programa anual para los medicamentos registrados y comercializados para monitorear las características de estabilidad. Someter un lote de cada concentración en cada sistema contenedor/cierre aprobado (frascos, blisters, etc.), a (25°C ± 2°C/60% HR ± 5%, en todos los años subsecuentes en los que se fabrique. Si el intervalo de manufactura es mayor que un año, el siguiente lote de producto liberado debe ser sometido a este programa.

9.5. En los casos de estabilidad a largo plazo y programa anual, se pueden aplicar diseños de análisis reducido si se justifica.

9.6. Los datos de estabilidad obtenidos de los estudios de largo plazo de los tres primeros lotes de producción o del programa anual, pueden ser utilizados para solicitar ampliación de la vida útil del medicamento.

9.7. Estudios de estabilidad para modificaciones a las condiciones de registro.

9.7.1. Los cambios contemplados en esta norma son:

9.7.1.1. Componentes y composición de la formulación

9.7.1.2. Sitio de manufactura

9.7.1.3. Tamaño de lote

9.7.1.4. Manufactura

9.7.1.4.1. Equipo

9.7.1.4.2. Proceso

9.7.1.5. Cambios en el fármaco (Ingrediente activo)

9.7.1.6. Sistema contenedor-cierre

9.7.2. Realizar el estudio de estabilidad correspondiente, de acuerdo a lo indicado en el apéndice Y, y presentar los datos conjuntamente con la solicitud de modificación a las condiciones de registro.

9.8. 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 (de acuerdo al numeral 8.4.1) que demuestren que el reproceso no modifica las especificaciones del producto.

9.9. 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.

9.10. Todos los análisis que se lleven a cabo durante el estudio de estabilidad, deben hacerse por duplicado y reportarse con métodos indicativos de estabilidad.

9.11. Protocolo del estudio. Debe contener la siguiente información:

9.11.1. Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica y concentración

9.11.2. En el caso de medicamentos, fabricante y grado técnico del (los) fármaco(s) y excipientes

9.11.3. Tipo, tamaño y número de lotes

9.11.4. Tipo, tamaño y fuente de los contenedores y cierres

9.11.5. Condiciones del estudio

9.11.6. Tiempos de muestreo y análisis

9.11.7. Parámetros de prueba

9.11.8. Criterios de aceptación (o bien especificaciones para estabilidad)

9.11.9. Referencia de los métodos analíticos por parámetro y su validación, si procede

9.11.10. Diseño reducido de análisis, cuando se justifique

9.12. Informe del estudio. Debe contener la siguiente información:

9.12.1. Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica y concentración

9.12.2. Número y tamaño del (los) lote(s) y fecha de manufactura

9.12.3. Nombre del fabricante del (los) fármaco(s)

9.12.4. Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento, fuente de cada dato obtenido y fecha de análisis

9.12.5. Datos individuales, el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación

9.12.6. Evaluación de los datos; incluir gráficas, si procede

9.12.7. Métodos estadísticos y fórmulas utilizadas

9.12.8. Resultado del análisis estadístico y conclusiones

9.12.9. Propuesta del periodo de caducidad.

10. 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 o productos de degradación, se determinarán únicamente si la monografía correspondiente así lo establece.

PRUEBAS PARA SOLIDOS

	Tabletas y grageas	Cápsulas	Polvos orales para reconstituir	Polvos para inhalación
Apariencia	✓	✓	✓	✓
Color			✓	✓
Olor			✓	
Ensayo	✓	✓	✓	✓
pH		✓*	✓	
Contenido de Conservadores			✓*	
Límite microbiano		✓	✓	✓
Viscosidad			✓ *	
Desintegración	✓*			
Disolución	✓*	✓	✓ *	
Friabilidad	✓			

Evaluación microscópica				✓
Contenido de la mezcla				✓
Uniformidad de la dosis emitida				✓
Humedad	✓*	✓		
Resuspendibilidad			✓	

* Cuando aplique para la forma farmacéutica

PRUEBAS PARA SEMISOLIDOS

	Emulsión	Soluciones y suspensiones orales	Preparaciones tópicas	Supositorios y óvulos
Irritabilidad			✓	
Color	✓	✓		✓
Olor	✓	✓	✓	
Ensayo	✓	✓	✓	✓
pH	✓	✓	✓*	
Viscosidad	✓	✓*	✓	
Límite microbiano	✓	✓	✓	✓
Contenido de conservadores	✓	✓	✓	
Apariencia		✓	✓	✓
Pérdida de peso		✓		
Disolución				✓*
Distribución del tamaño de partícula			✓	
Esterilidad			✓	
Resuspendibilidad			✓4	

* Cuando aplique para la forma farmacéutica.

PRUEBAS PARA LIQUIDOS

	Soluciones para inhalación	Oftálmicos y óticos	Parenterales de pequeño volumen para solución inyectable	Parenterales de pequeño volumen para inyectables reconstituibles	Parenterales de pequeño volumen para emulsiones inyectables	Parenterales de gran volumen
Apariencia	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Olor		✓				
pH	✓	✓	✓		✓	✓
Resuspendibilidad		✓*		✓*		
Viscosidad		✓				
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenido de antioxidantes y conservadores	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	
Límite microbiano		✓*				
Material particulado		✓			✓	
Extractables		✓*				
Esterilidad (inicial y final)	✓	✓*	✓		✓	✓
Fase de separación					✓	
Distribución de glóbulos en fase dispersa / Tamaño de partícula					✓	
Pirógenos			✓	✓	✓	✓

* Cuando aplique para la forma farmacéutica.

OTRAS FORMAS FARMACEUTICAS

	Aerosoles para inhalación nasal	Sprays nasales: soluciones y suspensiones	Aerosoles tópicos	Transdérmicos	Implantes de aplicación subcutánea dispositivos vaginales e intrauterinos que liberan fármaco
Esterilidad	✓*			✓*	✓*

(inicial y final)					
Apariencia	✓	✓	✓	✓	✓
pH		✓			
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓
Uniformidad de contenido por dosis	✓				
Uniformidad de contenido del número de disparos del medicamento indicados en la etiqueta por envase	✓				
Contenido de agua	✓		✓		
Límite microbiano	✓	✓	✓	✓*	✓*
Peso por dosis	✓				
Extractables para plásticos y componentes elastoméricos	✓				
Contenido de conservadores y antioxidantes	✓*	✓*	✓*		✓*
Adhesividad				✓	
Velocidad de liberación			✓	✓	✓
Ensayo para cosolventes	✓				
Pérdida de peso			✓		

* Cuando aplique para la forma farmacéutica.

10.1. 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.

10.2. 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.

10.3. 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.

10.4. 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.

10.5. 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.

10.6. 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.

10.7. 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.

11. Concordancia con normas internacionales

Esta norma no es equivalente a ninguna norma internacional o mexicana.

12. Bibliografía

12.1. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus Suplementos.

12.2. Ley General de Salud.

12.3. Reglamento de Insumos para la Salud.

12.4. "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.

13. 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.

México, D.F., a 20 de junio de 2003.- El Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Ernesto Enríquez Rubio**.- Rúbrica.

APENDICES

Apéndice A Normativo
Modificaciones a las Condiciones de Registro

Tipo de Cambio		Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Componentes y Composición de la Formulación		Un lote en estabilidad a largo plazo	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada	Si hay estudios previos: un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo
				Si no existen estudios previos: tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo
Sitio de Manufactura		No	Un lote en estabilidad a largo plazo	Si hay estudios previos: un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo
				Si no existen estudios previos: tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo
Tamaño de Lote		Un lote en estabilidad a largo plazo	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada, y un lote a largo plazo	
Manufactura	Equipo	Un lote en estabilidad a largo plazo	Si hay estudios previos: un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo	
			Si no existen estudios previos: tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo	
	Proceso	Un lote en estabilidad a largo plazo	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada, y un lote a largo plazo	Si hay estudios previos: un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo
				Si no existen estudios previos: tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo
Fármaco (Ingrediente Activo)		Un lote en estabilidad a largo plazo	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada, y un lote a largo plazo	Tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada
Sistema Contenedor-Cierre	Sólidos Orales	Un lote en estabilidad a largo plazo	un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo	Tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada
	Líquidos Orales	Un lote en estabilidad a largo plazo	un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo	Tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada