

300627

19
20f

UNIVERSIDAD LA SALLE



Escuela de Química
Incorporada a la U.N.A.M.

DISEÑO E IMPLEMENTACION DE UN
PROGRAMA DE ESTABILIDADES PARA MEDICAMENTOS
EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

TESIS PROFESIONAL
Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
p r e s e n t a
NANCY MARTINEZ CERON

Director de Tesis:
Q.F.B. MA. LETICIA LINARES ESTUDILLO

México, D. F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

CAPITULO	PAGINA
I. OBJETIVOS	1
II. INTRODUCCION	7
Antecedentes Históricos	8
Definiciones	17
III. GENERALIDADES	27
Estabilidad	28
Tipos de Estabilidad	29
Factores que influyen en la estabilidad de los productos farmacéuticos	47
Fecha de Fabricación	48
Período de Fecha de Caducidad	
Tentativa	49
Período de Fecha de Caducidad	49
Fecha de Caducidad	49
Estudios de Estabilidad	50
Objetivos de los Estudios de Estabilidad	54
Importancia de un Programa de Estabilidades	55
IV. PROCEDIMIENTO	56

CAPITULO**PAGINA**

A) Diseño del programa de Estabilidades para Medicamentos	57
1. Documentos y procedimientos generales	59
2. Selección y Control de los productos para estudios de estabilidad	62
3. Pruebas de Análisis Indicadoras de la Estabilidad para cada forma farmacéutica	76
4. Periodicidad de las pruebas de análisis	83
5. Plan de Muestreo	85
6. Condiciones de Almacenamiento y su correspondiente interpretación	88
7. Leyendas y Etiquetado	96
8. Area de Estabilidades	99
9. Validación de Métodos Analíticos	104
10. Reportes de Estabilidad	109
B) Implementación del Programa en la Industria Farmacéutica.	113
V. CONCLUSIONES	134
VI. BIBLIOGRAFIA	139



CAPITULO I

OBJETIVOS

◎ OBJETIVOS

- 1) Diseñar un Programa de Estabilidades para Medicamentos.
- 2) Implementar el Programa en la Industria Farmacéutica.

En la actualidad se reconoce que la calidad debe medirse desde la perspectiva del consumidor. De ésta forma, podemos definir a la:

CALIDAD de todo producto (en este caso los medicamentos), como el grado en que sus propiedades se ajustan al propósito que persigue;

y afirmar que la mejor calidad es aquella que con más economía brinda satisfacción al consumidor.

Así, la Garantía ó Control de Calidad es el conjunto total de disposiciones organizadas que tienen por objetivo asegurar la calidad de cada

unidad (medicamento) que se fabrique. Es un proceso cíclico y sistematizado de trabajo, que se inicia desde la definición y el diseño del medicamento que se va a comercializar ó a mejorar para satisfacer las necesidades de los consumidores.

Un medicamento cumple el propósito para el cual fue desarrollado, si al llegar al paciente mantiene sus características físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y atóxicas. Es decir que se mantenga estable ó en óptimas condiciones desde el momento de su fabricación y durante su vida útil determinada por la fecha de caducidad; tomando en cuenta las condiciones adecuadas de su almacenamiento.

La gran diferencia con otros productos que se consumen, se debe principalmente, a la dificultad que encuentra el consumidor para autoevaluar la calidad de los medicamentos (por su elevado grado de complejidad) y a la falta de selección libre de marcas ó variedades; existe por tanto la confianza y la fé ciega en el médico que prescribe y en el farmacéutico que los vende.

Por eso, la estabilidad de los medicamentos es de gran importancia, tanto para las Autoridades Sanitarias, como para el consumidor (paciente) y la Industria Farmacéutica, ya que ésta es responsable de sus productos desde el momento de la fabricación hasta el último día de la vida útil del producto.

Al consumidor y a la Industria Farmacéutica les afecta el problema de la estabilidad del medicamento, porque aunque inicialmente éste sea seguro, no implica que con el tiempo no pueda tener producto(s) de degradación con efectos tóxicos ó simplemente que disminuya su eficacia terapéutica; por lo que se corre el riesgo de que al paciente con una enfermedad sencilla, le cause complicaciones más graves. Todo ésto, resulta perjudicial tanto para la integridad física del paciente como para el prestigio de la empresa.

La forma de conocer y prevenir dichos problemas, es realizando Estudios de Estabilidad: que son pruebas y/o ensayos que nos proporcionan información sobre la:

* Estabilidad,

- * Condiciones adecuadas de almacenamiento, y
- * Fecha de caducidad apropiada del medicamento.

Dada su importancia, los estudios de estabilidad deben ser realizados en:

- a) Los productos nuevos, dentro del Programa de Desarrollo del Medicamento.
- b) Los productos establecidos en el mercado, y aquellos productos en los cuales se ha modificado la fórmula, el proceso de fabricación ó el envase primario de los mismos; dentro del proceso de Control de Calidad por medio de un *Programa de Estabilidades*.

Sin embargo, a pesar de la enorme importancia del tópico, no hay un documento oficial actualizado; que facilite la comunicación y permita utilizar criterios uniformes sobre la realización de los Estudios de Estabilidad, entre la Industria Farmacéutica y las Autoridades Sanitarias.

Por lo que el presente trabajo, pretende ayudar a tratar de eliminar estas carencias y

servir como una guía para la planificación y realización de los Estudios de Estabilidad; sin embargo cabe señalar, que cada medicamento necesita ser estudiado en forma individual según lo requieran sus características propias.



CAPITULO II
INTRODUCCION



INTRODUCCION

ANTECEDENTES HISTORICOS:

Los productos farmacéuticos fabricados antes de 1950 eran completamente inestables, aún los ensayos no revelaban tales inestabilidades, ya que éstos no eran específicos.

Las sustancias conocidas como inestables fueron las penicilinas, aspirina, y algunas de las vitaminas. Por otro lado, algunos de los productos con el tiempo eran remarcablemente estables, ej. las sulfonamidas.

Se usaron métodos y procedimientos cualitativos ó semicuantitativos, pero los mejores ensayos para la especificidad en esos años eran los biológicos ó microbiológicos (ej. para vitamina D, penicilinas, y más tarde tetraciclinas). Sin embargo, como los ensayos no eran muy específicos, los datos de estabilidad de aquella época son algo dudosos.

La evaluación de la estabilidad de las sustancias activas de las preparaciones farmacéuticas era un proceso completamente empírico. La nueva preparación en estudio se controlaba con respecto a la actividad de la sustancia y a su integridad funcional a lo largo del tiempo.

Si por ejemplo, antes del lanzamiento de la preparación al mercado era necesaria una prueba evidente de la estabilidad durante el tiempo estimado que permanecería a la venta, este estudio podría haber tomado tres ó cuatro años. Si al finalizar el período de observación, la preparación no satisfacía las especificaciones requeridas era necesario formularla de nuevo, con lo cual se extendía aún más el lanzamiento del medicamento al mercado. De esta manera, no solamente el público se veía privado durante este tiempo de una preparación clínicamente útil, si no que también aumentaban los costos tanto para el fabricante como para el paciente.

Por los años de 1950's y a principios de los 1960's, no había reglamentos escritos en la FDA (Food and Drug Administration) de cómo se deberían hacer las cosas en ese tiempo; y el

concepto de estabilidad era desde el punto de vista del fabricante, y no se necesitaba poner una fecha de caducidad en la etiqueta, ya que era responsabilidad del mismo (en un sentido estadístico, era el riesgo del consumidor), asegurar que el producto "cumple con los requerimientos de la U.S.P. (United States Pharmacopoeia) durante todo el período en el cual éste fuera vendido". El riesgo del fabricante era que la FDA podía recoger un producto de una farmacia y analizarla, y si dicha muestra estaba fuera de los límites de especificación que la U.S.P. marcaba, se podría esperar un "recall" ó "retiro del mercado".

Se fue haciendo así cada vez más evidente la necesidad de métodos para evaluar anticipadamente la estabilidad de la preparación, así como también de un método científico con el que se pudieran predecir las condiciones óptimas para su máxima estabilidad.

Para predecir la estabilidad de las sustancias conocidas como inestables, fué necesario "acelerar" la descomposición por algunos medios forzados; ciertamente, a principios de 1950, algunos artículos de la

literatura farmacéutica habían estado reportando resultados de estabilidad obtenidos de formulaciones almacenadas bajo condiciones aceleradas. Aunque útil, tal información puede ser considerada cualitativa ó semicuantitativa al compararla a las aproximaciones científicas ahora en boga.²⁰

Fué así que en la década de los 50's pudo observarse en las revistas científicas farmacéuticas la proliferación de publicaciones referentes a la aplicación de los principios básicos de la cinética química y de la química orgánica física al estudio cuantitativo de la degradación de los fármacos en función del tiempo, en distintas condiciones. La idea fundamental que guió estos estudios fué que las leyes básicas de la química física eran suficientes para correlacionar los niveles y la magnitud de los factores de perturbación (acidez, temperatura, fuerzas gravitacionales, radiación, etc.) con la velocidad de degradación en el tiempo. De esta manera, la estabilidad de las formulaciones podría ser predicha en un tiempo mucho menor. El diseño de una formulación que asegurara una estabilidad óptima podía estar basado en el completo entendimiento de los

efectos de los solventes, concentración de excipientes, coadyuvantes, pH y temperatura sobre la velocidad de degradación. También sería posible anticipar la fecha de caducidad de los productos farmacéuticos exigida por los organismos de control de numerosos países.

Para la NDA (New Drug Application) en los primeros años, los reportes de estabilidad eran escasos, algunas veces no existían; y esto fue hasta que, en los 1960's hubo reales esfuerzos en algunas compañías por asegurarse que sus productos fueran estables. Un método común usado en esos días fué el "gang testing" ó "pruebas de partida ó inicio". Una vez al año, varias muestras de un producto podían ser recolectadas al azar de varias farmacias, a través del país y ser analizadas. Debido a la aleatoriedad del proceso de selección, los períodos (deducibles de el número de lotes) podían ser al azar también, y los análisis en consecuencia formarían un perfil de estabilidad. Este método está aún siendo usado (en adición con los requeridos protocolos de pruebas) por algunos grupos. Así también, las compañías comenzaron a considerar las fechas de caducidad de sus productos.

Un vocero de la FDA notó, que a finales de 1970 también muchos fabricantes farmacéuticos fueron asumiendo aquéllo, pero suponían que una vez que el producto había sido estabilizado, la formulación se mantendría así indefinidamente. Obviamente, esta suposición sería el origen de una costosa decepción. Así también, se ha reportado que la FDA ha llevado a cabo varios retiros de productos deteriorados porque no se han manejado pruebas de estabilidad.

La Necesidad de las Pruebas de Estabilidad

Garrett⁹ señaló que las razones morales, de salud pública, económicas, de competitividad, así como las legales, han tenido prioridad por una necesidad de métodos válidos para predecir y verificar la estabilidad de un producto. El intento de todos los programas de Garantía de Calidad es idear e implementar sistemas y procedimientos que proporcionen una alta probabilidad de que cada unidad de producto farmacéutico tendrá las mismas características y propiedades (dentro de los límites aceptados en la monografía) para garantizar tanto la seguridad clínica como la eficacia de la formulación. Un plan amplio de pruebas de

estabilidad, es una extensión esencial y permanente de un programa de Garantía de Calidad. La fecha de caducidad es una aplicación directa, e interpretación del conocimiento obtenido de los estudios de estabilidad.

Wollish observó que no es posible elaborar medicamentos en los que se pueda evitar completamente el deterioro ó degradación por un tiempo indefinido, y aún cuando la forma farmacéutica sea extremadamente estable, el producto terminado llegará a deteriorarse y ser antiestético si se almacenara por un número excesivo de años.

Weiss notó que, la necesidad de las fechas de caducidad para los medicamentos, se ha sentido durante varios años por las siguientes razones:

* Se han sostenido varias discusiones sobre la necesidad de un enfoque uniforme para establecer fechas de caducidad.

* La Academia de Ciencias Farmacéuticas en Estados Unidos publicó una cláusula sobre la calidad de los productos farmacéuticos, el

cuál una parte dice que: "...los fabricantes deberían ser obligados a efectuar pruebas apropiadas y suficientes para demostrar la seguridad clínica y eficacia que se pide para los productos".¹

* La Casa de Delegados de la Asociación Farmacéutica Americana recomendó en su reunión anual en 1971, que: "...los fabricantes de medicamentos con prescripción y sin prescripción incluyan en la etiqueta del producto, la información adecuada con respecto a las condiciones de almacenamiento y una fecha a la cuál, el producto ya no debe ser empleado...".²

Con la emisión de los CGMP (Current Good Manufacturing Practices) en 1972, cuyas regulaciones recientemente implementadas están las secciones sobre estabilidad y fechas de caducidad de los productos farmacéuticos; llegó a ser obligatoria para las compañías y así tener una situación documentada de cómo funcionaba el programa de estabilidades y una evaluación estadística de los resultados. Pero esto fué aún impreciso y llevó a una gran discrepancia de la integridad de los programas entre diferentes

compañías. La FDA cree no sólo que esas regulaciones son razonables, alcanzables, y ejecutables, sino que pudieron llevarse a cabo por las industrias en el tiempo en que fueron publicadas, hasta su forma final.

Las fechas de caducidad no llegaron a ser un requerimiento oficial en la U.S.P., hasta la emisión de la U.S.P. en 1975, y ésta no es aún obligatoria para algunos productos OTC (over-the-counter). La llegada de las fechas de caducidad causaron una cantidad regular de fundamentos químicos y estadísticos para ser establecidos.

La U.S.P. de 1975 contenía una cláusula sobre fechas de caducidad, pero nunca definió sobre qué bases podrían ser calculadas, ni definió términos sobre la forma en que podrían ser hechos los cálculos cuantitativos. Carstensen y Nelson (1976) propusieron terminología la cuál podría permitir tales cálculos, y esos fueron utilizados en los Lineamientos (Guidelines).

Pero había una carencia de estandarización y guía, ya que dentro de la FDA no se realizaban

revisiones constantes. En marzo de 1984, la FDA emitió los Lineamientos de estabilidad (Stability Guidelines) y después una nueva emisión apareció en Febrero de 1987.

La FDA tiene el objetivo establecido de aplicar esas regulaciones estrictamente, para obtener uniformidad en la calidad de los medicamentos.

La tendencia ahora tiene que ser más adelante rigurosa, estudios diseñados científicamente involucrando un análisis de los datos resultantes por computadora, para obtener la máxima cantidad de información válida para establecer una fecha de caducidad confiable para cada producto.

DEFINICIONES:

MEDICAMENTO: Toda sustancia ó mezcla de sustancias de origen natural ó 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 ó asociada: vitaminas, minerales, electrólitos, aminoácidos ó ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos ó rehabilitatorios.²²

FORMA FARMACEUTICA: Se designa como una forma farmacéutica a la mezcla de uno ó más principios activos con ó sin aditivos, que presentan ciertas características físicas para su adecuada dosificación, conservación y administración.¹⁴

FARMACO ó PRINCIPIO ACTIVO ó INGREDIENTE ACTIVO: Toda sustancia natural ó sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas ó acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento ó ingrediente de un medicamento.²²

ADITIVO ó EXCIPIENTE: Toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador ó modificador de algunas de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia ó aceptabilidad.²²

MATERIA PRIMA: Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos ó fármacos naturales ó sintéticos.²²

MATERIALES: Los insumos necesarios para el envase y empaque de los medicamentos.²²

PRODUCTO A GRANEL: Cualquier medicamento ó materiales antes de acondicionar.

ENVASE PRIMARIO: Elementos del sistema de envase que están en contacto directo con el preparado farmacéutico. El cierre es parte del envase.²⁹

ENVASE SECUNDARIO: Son aquellos componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el producto y no están en contacto directo con el preparado farmacéutico.¹⁵

PRODUCCION ó PROCESO DE MANUFACTURA: Son todas las operaciones que intervienen en la elaboración de un medicamento. Se pueden agrupar de la manera siguiente:

a) *FABRICACION:* Todas las operaciones necesarias para elaborar un producto hasta la fase de granel previa a su envasado.

b) *ACONDICIONAMIENTO:* Todas las operaciones necesarias para envasar y empacar el producto hasta llegar a la presentación final para su conservación, almacenamiento y distribución.¹⁵

PRODUCTO TERMINADO: Es el medicamento en su presentación final que se encuentra listo para su distribución y venta una vez que haya sido aprobado.¹⁵

ROTULACION: Abarca todos los marbetes, etiquetas y otras indicaciones escritas, impresas ó dibujadas, directamente sobre el envase de una preparación ó sobre papel, material plástico ó de otra clase, adheridos al mismo, ó la caja ó envoltura que lo contenga, exceptuando cualquier caja ó envoltura exterior, que constituye el embalaje necesario para su expedición.¹⁴

MARBETE ó ETIQUETA: Es indispensable que todos los medicamentos esten etiquetados con la siguiente información:

- * Nombre del producto,
- * Forma farmacéutica,
- * Vía de administración,
- * Composición (cuali y cuantitativa de todos los ingredientes que tengan actividad terapéutica ó farmacológica y los conservadores),
- * Contenido del envase,
- * Número de Lote,
- * **Las condiciones de conservación,**
- * **Fecha de fabricación ó de caducidad,**
- * Nombre y domicilio del fabricante, y
- * Registro de la Secretaría de Salud, además
- * Cualquier otra leyenda y/o disposición emitida por las autoridades oficiales competentes.¹⁴

ESPECIFICACION: Es la descripción de cada material, sustancia y/o producto que incluye la definición de todas sus propiedades y características físicas, químicas, microbiológicas; con las tolerancias de

variación de los parámetros de calidad así como la descripción de todas las pruebas y análisis utilizados para determinar dichas propiedades.¹⁵

LOTE: Es una cantidad específica e identificada de cualquier materia prima, materiales ó producto que haya sido elaborado bajo condiciones equivalentes de operación, durante un período determinado, asegurando así la uniformidad en las características y calidad, dentro de los límites especificados.

NUMERO DE LOTE: Es cualquier combinación de letras, números ó símbolos que sirven para la identificación de un lote y bajo el cual se amparan todos los documentos referentes a su manufactura y control.¹⁵

IDENTIFICACION: Señalamiento documental de:

- * la naturaleza química y número de lote de las materias primas,
- * las características de los materiales de empaque y su número de lote,
- * y el nombre y número de lote de los productos en proceso, a granel y terminados.¹⁵

PUREZA: Es el grado en el cual las materias primas, los graneles y los productos terminados están exentos de materiales extraños.¹⁵

POTENCIA:

- a) Es la CONCENTRACION del fármaco (cantidad del fármaco presente en el medicamento) expresada en peso/peso, peso/volumen ó unidad de dosis/volumen; y/o

- b) La POTENCIA, que es, la actividad terapéutica del medicamento expresada en términos de unidades comparada con una sustancia farmacéutica de referencia.⁵

GARANTIA ó ASEGURAMIENTO DE CALIDAD: Es el conjunto de actividades necesarias para asegurar que los productos farmacéuticos terminados tendrán la calidad requerida para su uso.¹⁵

DEPARTAMENTO DE GARANTIA DE CALIDAD: Es aquél que tiene la responsabilidad de proveer a todos los involucrados de la evidencia necesaria para establecer que la garantía de la calidad de los productos farmacéuticos se está logrando satisfactoriamente.¹⁵

FOOD and DRUG ADMINISTRATION (FDA): Está regida por el Federal Food, Drug and Cosmetic Act de 1983 y por una modificación de dicha acta llamada Modificación Kefauver-Harris de 1962; sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos que requieren prescripción, incluyendo los productos biológicos que son llevados al mercado interestatal.

Aprobación de Nuevos Medicamentos: Para llevar un nuevo medicamento de uso humano al mercado interestatal, el fabricante tiene que tener una **New Drug Application (NDA)** ó Solicitud de Nuevos Medicamentos, aprobada por la FDA.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, INC.: Bajo el Comité General de Revisiones, la United States Pharmacopeial Convention, Inc., emite la combinación de la United States Pharmacopeia (USP) y el National Formulary (NF) cada 5 años con los Suplementos anuales y las Revisiones Interinas cuando son requeridas.

Bajo la autoridad de el Federal Food, Drug and Cosmetis Act, los estándares para los productos descritos en la U.S.P. y N.F. son oficiales.¹¹

PRACTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA (PAM) ó GOOD MANUFACTURING PRACTICES (GMP): Conjunto de normas y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso.¹⁵

TEMPERATURA AMBIENTE (T.A.): Está comprendida entre los 15°C y 30°C.^{14,29}

TEMPERATURA DE ANAQUEL ó TEMPERATURA DE CUARTO: Es la temperatura que prevalece en el área de trabajo.²⁹

FRIO: Es toda temperatura no mayor de 8°C. De "REFRIGERADOR" es un sitio frío donde la temperatura se mantiene termostáticamente entre 2°C y 8°C; de "CONGELADOR" es un sitio frío mantenido entre -20°C y -10°C.²⁹

FRESCO: la temperatura entre 8 y 15°C.²⁹

CALIENTE: es toda temperatura comprendida entre 30 y 40°C.²⁹

MUY CALIENTE ó CALOR EXCESIVO: es toda

temperatura mayor de 40°C.²⁹

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO NO ESPECIFICAS:

Cuando no hay limitaciones ni condiciones específicas de almacenamiento marcadas en la monografía. Se entiende como: "protección de la humedad, congelamiento y calor excesivo".²⁹



CAPITULO III

GENERALIDADES



GENERALIDADES

ESTABILIDAD:

Es una característica de una forma farmacéutica contenida en un determinado material de empaque, de mantener entre límites específicos y durante el período útil, bajo las condiciones adecuadas de almacenamiento, las propiedades:

- * Físicas
- * Químicas
- * Microbiológicas
- * Terapéuticas
- * Atóxicas
- * Biofarmacéuticas

para asegurar así su:

- * Identidad
- * Potencia
- * Pureza
- * Calidad
- * Seguridad
- * Efectividad Terapéutica

TIPOS DE ESTABILIDAD:

La evaluación de la estabilidad de un producto farmacéutico se clasifica de la siguiente manera.

TIPOS DE ESTABILIDAD	
CRITERIOS ACEPTABLES DE ESTABILIDAD	
TIPO DE ESTABILIDAD	CONDICIONES REQUERIDAS A TRAVES DEL PERIODO DE LA FECHA DE CADUCIDAD DEL MEDICAMENTO
Física	Las propiedades físicas originales, deberán ser retenidas, como: apariencia, propiedades organolépticas (color, olor y sabor), consistencia, tamaño de partícula, uniformidad de contenido, disolución.
Química	Cada ingrediente activo retiene su integridad química y potencia etiquetada, dentro de los límites especificados.
Microbiológica	La esterilidad ó resistencia al crecimiento microbiano debe ser retenida de acuerdo a los requerimientos especificados.
Biofarmacéutica	Deben ser retenidas las propiedades de desintegración, disolución ó la liberación del fármaco.
Terapéutica	El efecto terapéutico debe permanecer sin cambio.
Toxicológica	Que no ocurra un incremento significativo en la toxicidad.

En forma realista, no existe una separación absoluta entre estas divisiones arbitrarias, pues factores físicos ó microbiológicos pueden acelerar una reacción química, mientras que una modificación de cualquier naturaleza puede alterar las propiedades biofarmacéuticas del producto.

ESTABILIDAD FISICA:

La Estabilidad Física del medicamento radica en las siguientes propiedades:

- a) Apariencia
- b) Propiedades organolépticas (color, olor, sabor, etc.).
- c) Consistencia (viscosidad, dureza, resuspendibilidad, friabilidad, etc.).
- d) Uniformidad de contenido
- e) Disolución

El conocimiento de esto es muy importante por 3 razones:

- 1) Un medicamento debe tener un aspecto fresco, elegante y profesional durante todo el período de su fecha de caducidad. Cualquier

modificación de las características físicas como la apariencia (ej. turbidez), propiedades organolépticas (ej. pérdida de color, olor, sabor), consistencia (ej. viscosidad), etc. puede conducir a la pérdida de competitividad del producto en el mercado, por apariencia o pérdida de potencia.

2) Debido a que algunos medicamentos son presentados en envases de dosis múltiples, el fabricante debe asegurar al paciente la uniformidad del contenido en cada dosis y que ésta se conserve. Pues una solución turbia, una suspensión "empastelada" ó una emulsión "rota" puede ocasionar un patrón de dosificación no uniforme.

3) El ingrediente activo debe permanecer biodisponible hasta su utilización. Un cambio en las características físicas como por ej. el exceso de dureza en una tableta, puede ocasionar que el medicamento pierda su biodisponibilidad.

ESTABILIDAD MICROBIOLOGICA:

La Estabilidad Microbiológica de un medicamento debe ser medido con respecto a la:

- * conservación de esterilidad, ó
- * resistencia al crecimiento microbiano original.

Se puede lograr por medio de:

- * un sistema formulado de conservación (ej. agentes antimicrobianos),
- * un proceso de sanitización en el área y equipo de fabricación, ó
- * un método de esterilización,

que sean capaces de resistir el tiempo y las condiciones ambientales para proporcionar las mismas cualidades, tal y como fueron diseñadas y preparadas originalmente.

ESTABILIDAD BIOFARMACEUTICA:

Ante la complejidad que presentaría realizar pruebas en animales ó humanos para un estudio completo de estabilidad, se han ideado algunas pruebas *in vitro*, tales como la:

- a) Desintegración
- b) Disolución ó

- c) La liberación del fármaco de diversas formas farmacéuticas.²⁷

ESTABILIDAD TERAPEUTICA Y TOXICOLOGICA:

La Estabilidad Terapéutica y Toxicológica consiste en la inocuidad clínica ó seguridad del medicamento ó seguridad clínica (es decir, que no ocurra daño), es un concepto que sólo hay que expresarlo en términos de la no ocurrencia de algún acontecimiento perjudicial, que sólo se puede estimar cuando se conoce la probabilidad de que ocurra dicho acontecimiento.

La Estabilidad Terapéutica: es la disminución de la actividad terapéutica del medicamento por debajo de algún nivel arbitrario especificado en la etiqueta. Un método de estimación está ligado a la potencia del fármaco.

La Estabilidad Toxicológica: es la aparición de sustancias tóxicas, sensibilizantes ó irritantes formadas como producto(s) de degradación del medicamento y/o envase primario, al ser almacenados por cierto tiempo en determinadas condiciones de temperatura, luz, etc.

Aunque la cantidad de casos que reflejan este último tipo de acontecimiento es menor que el primero, también existe la posibilidad de que ambos tipos de acontecimientos ocurran simultáneamente en un mismo producto farmacéutico.

ESTABILIDAD QUIMICA:

La Estabilidad Química de un medicamento puede ser medida con respecto a la retención de la potencia, ó por lo menos la presencia de un contenido mínimo declarado para el fármaco.

Aunque existen excepciones, se considera que por lo general, el mínimo nivel aceptable es el 90% de la potencia declarada y el máximo es el 110%.²³

En la estabilidad química se busca que ocurra el menor número de reacciones, que se presentan como consecuencia de la mezcla y/o interacciones entre compuestos químicos.

Las reacciones pueden ser según:

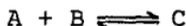
I) El Estado Final:

1) Irreversibles:



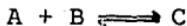
Donde los reactivos A y B se transforman completamente para dar C, el cual no puede transformarse luego en los reactivos de las condiciones de reacción.

2) Reversibles:



Porque C puede descomponerse y regenerar los reactivos A y B.

- a) De equilibrio: generalmente se escribe así



y es reversible. Difiere de ésta en que comunmente el equilibrio se alcanza rápidamente, las velocidades de reacción directa e inversa son relativamente semejantes, y en cada momento se tienen concentraciones constantes (y apreciables) de A, B y C.²⁸

II) **El Método de Reacción:** pueden ser en

1) **Fase homogénea,** que se dividen en:

- a) Fase Gaseosa.
- b) Estado Líquido.
- c) Estado sólido.

Los medicamentos más comunes y más simples cinéticamente se presentan en estado líquido (en solución) ó en estado sólido y muy pocos los que se presentan en estado gaseoso.

Sin embargo, la gran mayoría de casos de reacciones son en:

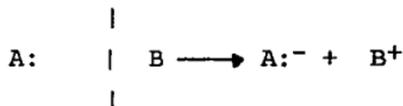
2) **Fase Heterogénea,** que se clasifican en:

- a) Gas-líquido.
- b) Líquidos no miscibles.
- c) Gas-sólido.
- d) Líquido-sólido.
- e) Mezclas de sólidos.²⁸

III) **El Mecanismo:** que se clasifican según el tipo de ruptura de la unión que está involucrada. Las uniones covalentes se hallan

constituídas por un par de electrones. Si al producirse la reacción esa unión se rompe, ésta puede ser:

1) Heterolítica: si la ruptura deja el par de electrones sobre uno de los átomos que la formaban ej. casi siempre en reacciones de hidrólisis y en sustituciones.



2) Homolítica: cuando la ruptura tiene lugar dejando un electrón sobre cada átomo, con formación de radicales libres, ej. es común en reacciones fotoquímicas, en algunas reacciones de oxidación y reducción, y en reacciones pirolíticas.²⁸



IV) El Agente Atacante: pueden clasificarse como:

- 1) **Incompatibilidad** (diversos componentes)
- 2) **Oxidación - Reducción** (Oxígeno - Hidrógeno)

- 3) **Hidrólisis** (agua)
- 4) **Fotólisis** (luz)
- 5) **Solvólisis** (solventes)
- 6) **Pirólisis** (calor)
- 7) **Microbiológica** (contaminación por microorganismos)

1) **Incompatibilidad:**

La incompatibilidad de los diversos componentes del medicamento, puede clasificarse en:

A) Química: es una reacción que se produce entre dos ó más componentes que pueden originar:

a) Una alteración reconocible a simple vista, que puede consistir en un precipitado, turbidez, alteración del color, etc.

b) Evidencias no visibles de deterioro, pero que este tipo de incompatibilidad puede ser reconocida por personal experimentado.

B) Terapéutica: es una interacción farmacológica indeseable entre dos ó más componentes que conduce a:

- a) La potenciación de los efectos terapéuticos de los componentes,
- b) La destrucción de la eficacia de uno ó más componentes, ó
- c) La ocurrencia de una manifestación tóxica en el paciente.²⁵

2) Oxidación - Reducción:

La oxidación es una causa primordial de inestabilidad de los productos y a menudo, pero no siempre, intervienen la adición de oxígeno ó la sustracción del hidrógeno.

a) Autooxidación: cuando la reacción se produce con oxígeno molecular, es espontánea y ocurre con lentitud a temperatura ambiental.

b) La Oxidación: muchas veces afecta a radicales libres y origina reacciones en cadena. Basta una cantidad muy pequeña de oxígeno para

iniciar una reacción en cadena.

A medida que la reacción de oxidación se completa, es difícil realizar un estudio cinético sobre procesos oxidativos dentro de un programa de estabilidad general.

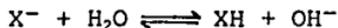
La velocidad de la reacción es influida por la:

- * Temperatura: el aumento de ésta acelera la oxidación.
- * Radiación.
- * Presencia de un catalizador: ej. los iones hidronio ó hidróxilo catalizan las reacciones oxidativas, y otros.

En la práctica farmacéutica las reacciones de reducción son mucho menos comunes que los procesos oxidativos.²⁵

3) Hidrólisis:

Se lleva a cabo con los iones que son capaces de reaccionar con el agua para generar los iones hidrónio (H^+) ó hidroxilo (OH^-).



Cuando ocurre hidrólisis, la concentración del componente activo disminuye y la concentración de los productos de la descomposición aumenta.

La velocidad de la reacción hidrolítica depende de:

- * la temperatura,
- * el pH: es un factor importante dado que cataliza la reacción por los iones hidronio e hidroxilo.

- * la cantidad de agua.²⁵

4) Fotólisis:

Es la descomposición de un compuesto resultante de la absorción de energía radiante en forma de luz. Un medicamento puede ser afectado químicamente por la radiación de una determinada longitud de onda sólo si:

- a) absorbe radiación a esa longitud de onda,
y

b) si la energía excede un umbral.

La degradación fotolítica es un factor importante en la estabilidad de los productos farmacéuticos, ya que en muchas ocasiones, los productos de la degradación son radicales libres que a su vez sufren subsecuentes reacciones.

La radiación ultravioleta, que posee un alto nivel energético es más activa en la iniciación de reacciones de descomposición que las absorbidas de otras porciones de longitud de onda más larga del espectro.

Se pueden presentar los siguientes tipos de reacciones:

* Si la molécula que absorbe la radiación reacciona, se dice que la reacción es Fotoquímica.

* Cuando las moléculas absorbentes no participan de modo directo en la reacción si no que transfieren su energía a otras moléculas que reaccionan, se dice que la sustancia absorbente es Fotosensibilizante.

Como es una reacción fotoquímica pueden intervenir muchas variables, la cinética puede ser muy compleja ya que pueden influir sobre la velocidad de la reacción la:

- * intensidad y longitud de onda de la luz,
- * forma, tamaño, composición, y color del recipiente.

La mayoría de las veces se usan recipientes de vidrio de color para proteger a las fórmulas fotosensibles. Así los envases de vidrio:

- * verde amarillento: es el que más protege en la región ultravioleta,
- * color ámbar: confiere una protección considerable para la radiación ultravioleta pero poco para la infrarroja.

Una reacción fotoquímica y térmica puede ocurrir simultáneamente, ó una reacción fotoquímica puede producir un catalizador el cual cause una reacción térmica.²⁵

5) Solvólisis:

Las reacciones de degradación más comunes en los medicamentos son las de solvólisis. El hecho de que la reacción sea catalizada por ácidos ó por bases dependerá de si la molécula es iónica ó no, y en caso afirmativo, de que sea catiónica ó aniónica.

Los factores importantes en estas reacciones son:

- * el pH
- * la Fuerza Iónica
- * la Constante Dieléctrica.

El pH ocupa un lugar importante en los estudios de estabilidad, ya que muchos medicamentos sólo son estables dentro de un margen estricto de pH. Es uno de los factores dentro de una formulación susceptibles de acelerar ó disminuir la velocidad de las reacciones consideradas e incluso, a veces, de inhibirlas.²⁸

6) Pirólisis:

La descomposición de una sustancia por la sola acción del calor, se denomina pirólisis, es decir la descomposición del calor.

Como consecuencia de la reacción de pirólisis, está entre otras la:

a) Descarboxilación:

La degradación pirolítica en estado sólido mediante descarboxilación no suele ocurrir en muchos medicamentos. La reacción depende mucho del pH y es catalizada por los iones hidronio (H^+).

b) Deshidratación.

7) **Microbiológica** (contaminación por microorganismos).

V) Otras Reacciones, como lo son:

Racemización:

Algunos compuestos tienen un átomo de carbono unido a cuatro átomos ó grupos de átomos diferentes. A este carbono se le llama carbono

asimétrico y la presencia de éste en una molécula da lugar a un tipo especial de isomería en el espacio llamada Estereoisomería.

Algunos estereoisómeros se caracterizan por una propiedad óptica que es la de tener acción sobre la luz polarizada. Uno de los isómeros desvía el plano de la luz polarizada hacia la derecha, por eso recibe el nombre de Dextrógira, y otro que desvía la luz polarizada a la izquierda se le denomina Levógira; y ambos son isómeros ópticos, es decir son sustancias ópticamente activas.

La racemización: es la acción ó proceso de pasar de un compuesto ópticamente activo a un compuesto ó mezcla ópticamente inactiva sin cambiar su composición química de las respectivas formas dextrógira (*d*) y levógira (*l*); y es un factor primordial en la estabilidad farmacéutica, ya que muchas veces la forma *levo* posee mayor actividad farmacológica que la forma *dextro*.

En general, la racemización depende de:

* la temperatura,

- * el disolvente,
- * el catalizador (el pH ya que los iones hidronio H^+ e hidroxilo OH^- tienen un efecto catalítico en estas reacciones), y
- * la presencia ó no de luz.

La racemización dependería del enlace del grupo funcional con el átomo de carbono asimétrico y los grupos aromáticos tienden a acelerar el proceso.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ESTABILIDAD DE LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS:

Los factores que más pueden influir en la intensidad y velocidad de deterioro de productos farmacéuticos son los siguientes:

I) Factores relacionados con el producto:

- 1) La actividad del ó los fármaco(s),
- 2) Las propiedades físicas, químicas y la interacción potencial entre lo(s) fármaco(s) y excipientes utilizados,
- 3) La forma farmacéutica y su composición,

- 4) El proceso de fabricación (inclusive condiciones ambientales y procedimientos tecnológicos),
- 5) La naturaleza del sistema envase-cierre con el que el medicamento tenga contacto directo ó pueda influir en la estabilidad del producto,
- 6) Almacenamiento,
- 7) Manipulación.

II) Factores ambientales como:

- 1) Temperatura
- 2) Humedad
- 3) Luz
- 4) Aire (específicamente oxígeno, dióxido de carbono y vapor de agua).

FECHA DE FABRICACION ó MANUFACTURA:

Fecha que se fija para cada lote y que indica el momento en que se ha terminado de fabricar. Normalmente se expresa por un día, mes y año. La fecha de análisis previo a la expedición se puede aceptar como fecha de fabricación con tal de que el periodo transcurrido entre el comienzo de la producción

y la expedición del producto no sea superior a la duodécima parte del tiempo de conservación.

PERIODO DE FECHA DE CADUCIDAD TENTATIVA:

Es un periodo provisional que se determina proyectando los resultados obtenidos de los estudios de estabilidad acelerada.

PERIODO DE FECHA DE CADUCIDAD ó PERIODO DE VIDA UTIL ó VIDA DE ANAQUEL ó PERIODO DE EFICACIA ó PERIODO UTIL:

Es un lapso de tiempo de estabilidad aceptable, que transcurre desde la fecha de manufactura del medicamento hasta que su actividad química ó biológica no es menor del 90% de la potencia etiquetada, que usualmente asume el 10% de la degradación del medicamento; a menos que se haya establecido de otra forma en la monografía individual.

FECHA DE CADUCIDAD:

Fecha que precisa el momento hasta el cual, el medicamento almacenado en las condiciones adecuadas, permanecerá estable:

- a) La fecha de caducidad debe estar respaldada por estudios de estabilidad.
- b) Generalmente se expresa en un día, mes y año.
- c) Deberá aparecer en el marbete del envase primario y secundario, a menos que sea fácilmente visible a través del envase secundario. Sin embargo, cuando se empacan envases de una sola dosis en cajas individuales, la fecha de caducidad puede aparecer en la caja individual y no en el envase inmediato del producto.
- d) Si el medicamento es para ser reconstituido en el momento de su administración, su etiqueta debe indicar la fecha de caducidad para ambos, el medicamento reconstituido y sin reconstituir.

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD:

Consisten en una serie de pruebas y/o ensayos con una metodología validada, que nos proporcionan información sobre las propiedades:

* Físicas

* Microbiológicas

* Químicas

* Biofarmacéuticas

del medicamento a través del tiempo y bajo diversas condiciones ambientales; y son las siguientes:

I. PRUEBAS ACELERADAS:

Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación física y/o química del medicamento, de una manera definida y predecible utilizando condiciones exageradas de almacenamiento.

El propósito es evaluar el impacto del almacenamiento a corto plazo, bajo condiciones fuera de lo especificado en la etiqueta, que pueden ocurrir durante el transporte del medicamento, ó debido a cambios bruscos propios del clima.

De esta forma poder determinar los parámetros cinéticos para predecir el período de fecha de caducidad tentativa en condiciones normales de almacenamiento.

II. PRUEBAS DE ANAQUEL ó ESTANTERIA:

Son estudios que se llevan a cabo en el producto farmacéutico tal y como saldrá a la venta, bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en el marbete durante el período de fecha de caducidad propuesto ó establecido.

Tienen por objeto comprobar, ampliar o reducir el período de fecha de caducidad tentativa.

III. PRUEBAS CICLADAS ó STRESS TESTING:

Son los estudios llevados a cabo, primeramente en el fármaco pero también en el producto farmacéutico para determinar sus características intrínsecas de estabilidad. Estas pruebas son parte de la estrategia de desarrollo y es normalmente llevada a cabo bajo condiciones más severas que las usadas en las pruebas aceleradas.

Estos estudios nos proporcionan datos sobre la descomposición del producto bajo condiciones forzadas, sobre las características de estabilidad inherentes de la molécula, tales

como los mecanismos de degradación y la identificación de éstos, que puede ser útil en el desarrollo y validación de los métodos analíticos adecuados, pero esto no siempre puede ser útil para la determinación específica de todos los productos de degradación, si se demuestra que en la práctica éstos no se forman.

Ya que se sabe que algunas rutas ó mecanismos pueden ser complejos y que bajo condiciones forzadas los productos de descomposición pueden ser otros a los formados bajo las condiciones de las pruebas aceleradas ó de anaquel.

La naturaleza detallada de los estudios dependerá de cada fármaco y tipo de producto farmacéutico. Los análisis pueden ser llevados a cabo en un sólo lote e incluir el efecto de temperaturas drásticas, oxidación, hidrólisis y/o fotólisis en el fármaco.

Los resultados de estos estudios forman una parte integral de toda la información que se proporcione a las Autoridades Regulatorias.¹⁸

OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD:

Son los siguientes:

a) Garantizar la integridad del medicamento, cumpliendo con las características de:

- | | |
|-------------|---------------------------|
| * Identidad | * Pureza |
| * Potencia | * Seguridad |
| * Calidad | * Efectividad terapéutica |

durante su período de fecha de caducidad.

b) Establecer, corroborar ó ampliar el período de fecha de caducidad.

c) Determinar ó corroborar las condiciones de almacenamiento, transporte y cuando sea necesario, la forma en que el paciente deba manejar el medicamento.

IMPORTANCIA DE UN PROGRAMA DE ESTABILIDADES:

Debido a la importancia de los estudios de estabilidad en los medicamentos, es necesario llevarlos a cabo dentro de un Programa de Estabilidades, que debe ser diseñado y documentado para asegurar:

- * que los productos farmacéuticos cumplen con las características de estabilidad requeridas,
- * que los estudios de estabilidad son llevados a cabo en los productos.



CAPITULO IV

PROCEDIMIENTO

PROCEDIMIENTO

A) DISEÑO DEL PROGRAMA DE ESTABILIDADES PARA MEDICAMENTOS.

En el establecimiento de un Programa de Estabilidades se debe considerar lo siguiente:

1. La historia de la estabilidad del producto, si existe;
2. La fecha de caducidad del producto,
3. Los requisitos solicitados por la Autoridad Sanitaria,
4. La razón por la que el producto está sometido a un estudio de estabilidad.

Todos estos factores pueden afectar la frecuencia de la realización de las pruebas. En general, la cantidad de pruebas requeridas para el medicamento depende de la cantidad de datos ya acumulados bajo las mismas condiciones de fabricación y acondicionamiento.

P R O G R A M A

- I. Documentos y Procedimientos Generales.
- II. Selección y Control de los productos para estudios de estabilidad.
- III. Pruebas de Análisis Indicadoras de la Estabilidad para cada forma farmacéutica.
- IV. Periodicidad de las pruebas de análisis para las:
 - * Pruebas Aceleradas
 - * Pruebas de Anaquel
- V. Plan de Muestreo.
 - 1) Número de lotes a muestrear por producto para su estudio de estabilidad:
 - 1.1) Número de lotes a muestrear para Pruebas Aceleradas.
 - 1.2) Número de lotes a muestrear para Pruebas de Anaquel.
 - 2) Número de unidades a muestrear por producto, necesarias para efectuar las pruebas de análisis (del punto III), de acuerdo a la periodicidad requerida (ver punto IV) para su estudio de estabilidad.

- VI. *Condiciones de Almacenamiento y su correspondiente interpretación en las:*
 - * *Pruebas Aceleradas*
 - * *Pruebas de Anaquel*
- VII. *Leyendas y Etiquetado.*
- VIII. *Area de Estabilidades.*
- IX. *Validación de Métodos Analíticos.*
- X. *Reportes de Estabilidad.*

El desarrollo del programa es el siguiente:

I. DOCUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS GENERALES.

1. La documentación es muy importante. Su propósito es reducir el riesgo de error inherente al manejo de la información mediante comunicación verbal, y constituye un instrumento de ayuda esencial. Por ello es indispensable mantener actualizados y ordenados todos los documentos existentes.

2. Todos los documentos serán escritos en forma clara y empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito ó uso del documento.

3. Los documentos serán verificados, firmados y fechados por personas competentes y responsables. Las personas se identificarán en el documento con su nombre y posición en la organización.

4. Cualquier modificación ó cancelación de un documento, será aprobado por una persona de reconocida autoridad dentro de la organización. Estas modificaciones se redactarán e incorporarán al documento nuevo y/o al reporte de estabilidad, cumpliendo con lo anterior.

5. Los documentos necesarios se emitirán a través de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error durante la transcripción. Dichos documentos no deberán estar escritos a mano ni contener borraduras ó enmendaduras.

6. Todos los documentos se archivarán de tal forma que permita su fácil acceso cuando sean requeridos.

7. La documentación de desviaciones y excepciones en la realización de los estudios de estabilidad del producto se mantendrá de tal

manera, que la información pueda ser evaluada periódicamente con el objeto de establecer cambios en la cantidad de muestreos, en la frecuencia de los análisis, en las condiciones de almacenamiento, etc.

8. Se establecerán sistemas que aseguren que todo el personal involucrado reciba la información del plan de trabajo y/o modificaciones aprobadas de los estudios de estabilidad para medicamentos.

9. Todos los documentos destinados a contener datos que deberán ser registrados durante el estudio, serán diseñados con espacio suficiente para ello y contendrán además un lugar para la identificación de la persona que realizó el registro, así como fecha y hora en caso de requerirse.

10. Se llevará un registro por producto que incluya los datos sobre todos los aspectos de la realización de su estudio de estabilidad. Este registro puede contener la misma información requerida para el Reporte de Estabilidad y/o algunos otros aspectos importantes para la compañía.

11. Los resultados de las pruebas analíticas efectuadas a las muestras, deberán quedar registrados y anexados a la documentación de cada producto.

II. SELECCION Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

A. Seleccionar los medicamentos que requieren Estudios de Estabilidad de acuerdo con los siguientes cuadros:

MEDICAMENTO	ESTUDIO DE ESTABILIDAD	CONSIDERACIONES
I. Medicamentos establecidos en el mercado (lotes de producción).	Pruebas de Anaquel	<p>Se debe seguir la estabilidad de cada formulación, analizando periódicamente los lotes de retención :</p> <p>a) mantenidos a temperatura de anaquel, b) debiendo tener cuando menos dos análisis:</p> <p>* el último de los cuales será a los 5 años ó en la fecha de caducidad de cada producto.</p> <p>El estudio puede complementarse con el análisis de muestras retenidas en lugares críticos, de temperatura y humedad del país.[16]</p>
II. Medicamentos Nuevos:		
A) El desarrollo de un nuevo producto.	Pruebas Aceleradas, Pruebas de Anaquel y Pruebas Cicladas	<p>Durante los estudios clínicos de Fase 1, 2 y 3, se deben guardar muestras de material clínico y analizarlo:</p> <p>a) Al inicio, y b) Cuando menos una vez al tiempo máximo de duración del estudio. [16]</p>

MEDICAMENTO	ESTUDIO DE ESTABILIDAD	CONSIDERACIONES
B) Medicamentos establecidos en el mercado, que han sido modificados en uno(s) de los siguientes aspectos:		
I. Modificación(es) en la fórmula original registrada.	<p>El fabricante debe establecer e identificar en la fórmula cuali-cuantitativa de registro la función de cada uno de los componentes en la formulación, y de acuerdo a la modificación que se haga en los componentes de la fórmula se establecerá el tipo de estudio de estabilidad que requerirá la forma farmacéutica, para así comprobar la estabilidad del mismo.[16]</p> <p style="text-align: right;">Ver Anexo 1.</p>	
1.1) Cualquier modificación en el principio activo (concentración, sal, forma cristalina, etc.)	<p style="text-align: center;">Requiere nuevo Estudio-</p>	<p>Se deberá confirmar la estabilidad con:</p> <ul style="list-style-type: none"> * el análisis inicial, y * un análisis adicional a un tiempo y temperatura (máximos);-
2) Modificación (es) en los procesos de manufactura.		

MEDICAMENTO	ESTUDIO DE ESTABILIDAD	CONSIDERACIONES
2.1) Modificación que implique riesgo para la estabilidad del producto.	- de Estabilidad	que demuestre que el producto cuando menos es tan estable como el original, de acuerdo a los cuadros del Anexo1 *. [16]
2.1.1) La utilización de nuevas tecnologías.		
2.1.2) Cambios significativos en ó de equipos.		
3) Cualquier cambio en el material de empaque y/o envase-cierre en contacto con el producto.	Requiere nuevo Estudio de Estabilidad.	Cuando se cuente con la misma formulación, en el mismo material de empaque, en diferentes tamaños, los datos de la presentación más pequeña serán suficientes para las demás presentaciones.
3.1) Si existen 2 tipos de material de empaque para el mismo medicamento (incluyendo las muestras médicas), cada material...		Habrà ocasiones excepcionales en que todo esto no sea suficiente , en cuyo caso se tendrá que llegar a un acuerdo con la Autoridad Sanitaria. [16]
III. Lotes Reprocesados	Pruebas Aceleradas y -	Se deberá tener toda la documentación del reproceso firmada por el responsable y avisar a las autoridades Sanitarias competentes -

MEDICAMENTO	ESTUDIO DE ESTABILIDAD	CONSIDERACIONES
	Pruebas de Anaquel	<p>en los casos que se requiera. Además se deberá confirmar la estabilidad de la misma manera que en la consideración anterior. (*). [16].</p>

A N E X O 1 [16]

NE = Requiere Nuevo Estudio de Estabilidad.

PC = Requiere estudio de Estabilidad Física (Pruebas Cicladadas).

ED = Requiere sólo el estudio de Estabilidad de la Desintegración y/o Disolución.

EM = Requiere sólo el estudio de la Estabilidad Microbiológica.

• = No requiere Nuevo Estudio de Estabilidad.

•• = No aplica

ANEXO 1

FORMA FARMACEUTICA:

SOLIDOS ORALES

Componente de la formulación	DILUENTE	LUBRICANTE	AGLUTINANTE	DESINTEGRANTE	COLORANTE	SABORIZANTE
	Modificación					
ELIMINACION DE:	•	•	••	••	•	•
DISMINUCION DE:	•	•	•	ED	•	•
CAMBIO O ADICION DE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
AUMENTO DE:	•	ED	ED	•	PC	PC

ANEXO 1

FORMA FARMACEUTICA:

SOLUCIONES ORALES

Componente de la formulación	CONSERVADOR	EDULCORANTE	SABORIZANTE	COLORANTE	CO - SOLVENTE
Modificación					
ELIMINACION DE:	EM	•	•	•	NE
DISMINUCION DE:	EM	•	•	•	•
CAMBIO O ADICION DE	NE	NE	PC	PC	NE
AUMENTO DE:	•	•	PC	PC	•

ANEXO 1

FORMA FARMACEUTICA:

SUSPENSIONES ORALES

Componente de la for- mulación	SABORI- ZANTE	COLORAN- TE	SURFACTANTE (agentes suspen- sores)	CONSER- VADOR	VISCO- SANTE	SECUES- TRANTE	HUMEC- TANTE	EDULCO- LORANTE	ANTIOXI- DANTE
Modificación									
ELIMINACION DE:	•	•	••	EM	••	NE	•	•	NE
DISMINUCION DE:	•	•	PC	EM	PC	NE	•	•	NE
CAMBIO O ADICION DE:	PC	PC	NE	NE	NE	NE	•	NE	NE
AUMENTO DE:	PC	PC	PC	•	PC	•	•	•	•

ANEXO 1

FORMA FARMACEUTICA: SOLUCIONES Y SUSPENSIONES INYECTABLES

Componente de la formulación / Modificación	ANTIOXIDANTE	SECUESTRANTE	CONSERVADOR	SOLUBILIZANTE	AGENTES PARA ISOTONICIDAD
ELIMINACION DE:	NE	NE	EM
DISMINUCION DE:	NE	NE	EM	PC	..
CAMBIO O ADICION DE:	NE	NE	NE	NE	NE
AUMENTO DE:

ANEXO 1

FORMA FARMACEUTICA:

SEMISOLIDOS

Componente de la for- mulación	TENSOACTI- VO/EMULSI- FICANTE	ESTABI- LIZADORES	BASES (CONSISTENCIA)	SECUES- TRANTE	ANTIOXI- DANTE	CONSER- VADOR	AROMA- TIZANTE	COLO- RANTE
Modificación								
ELIMINACION DE:	••	NE	••	NE	NE	EM	•	•
DISMINUCION DE:	PC	PC	PC	NE	NE	EM	•	•
CAMBIO O ADICION DE:	NE	NE	NE	NE	NE	NE	PC	PC
AUMENTO DE:	•	•	PC	•	•	•	PC	PC

Consideraciones Generales

1. Cuando se tenga el conocimiento de que un medicamento en particular no pueda cumplir con los requisitos de tiempo, humedad ó temperatura descritos a continuación; se preparará un Protocolo de Estabilidad, el cual deberá ser discutido con la Autoridad Sanitaria, antes de llevar a cabo el estudio. En esta discusión se tomarán principalmente en cuenta las condiciones, los tiempos de análisis y las fechas de caducidad tentativas que se otorgarán de acuerdo a los resultados obtenidos, basándose, hasta donde sea posible, en las consideraciones generales.

Si se parte de un principio activo para el cual se haya comprobado que no contiene sustancias relacionadas, esta prueba no será necesario hacerla en la formulación final, a menos que se especifique en la FEUM (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos).

A cada tiempo, se deberán mostrar cuando menos los resultados de 2 análisis efectuados a 2 muestras diferentes, de cada uno de los 3 lotes.

2. Para Medicamentos Importados: los datos de estabilidad del fabricante deberán presentarse en papel membretado de la compañía fabricante con la firma del responsable. Si cumple con los requisitos generales mencionados se dará una fecha de caducidad de 24 meses. Debiéndose comprobar con resultados a temperatura de anaquel, de acuerdo con lo expresado a continuación.

3. Para obtener una fecha de caducidad para fármacos y formas farmacéuticas de importación, serán necesarios los datos de estabilidad de 3 lotes, debidamente autorizados por el Consul Mexicano en el país de origen.

4. Cuando se cambie el método analítico durante el estudio de estabilidad: se deberá mostrar que los 2 métodos son equivalentes, mediante el proceso de Validación.

5. Se debe reportar en los estudios de estabilidad la presencia de el ó los producto(s) de degradación en forma cuantitativa y/o cualitativa.

6. Con objeto de comprobar la fecha de

caducidad tentativa, se realizarán las Pruebas de Anaque. Los datos obtenidos de éstas deberán ser proporcionados por el fabricante a la SSA (Secretaría de Salubridad y Asistencia) en un plazo no mayor a 6 meses del vencimiento de la fecha de caducidad tentativa.

7. El Estudio de Estabilidad deberá incluir las pruebas para las características mencionadas en la monografía de cada una de las formas farmacéuticas y/o fármaco. Cuando el preparado farmacéutico no requiera algunas de las pruebas mencionadas, se deberá sustentar técnicamente su eliminación.

8. Los protocolos de estabilidad y datos de análisis, sólo serán admitidos en papel membretado del fabricante y debidamente firmados por el responsable reconocido por las Autoridades Sanitarias, y de ningún modo se aceptarán los expedidos por comerciantes ó distribuidores.¹⁶

9. Cuando sea justificable, los datos sobre formulaciones ó empaques relacionados con el producto en estudio, pueden ser utilizados como información de soporte si los datos definitivos

de las pruebas de anaquel no están aún disponibles.¹⁸

B. Llevar un control de los medicamentos seleccionados para el Estudio de Estabilidad, mediante un listado con los (ó cualquiera de los) siguientes datos:

- * Código ó clave interna del producto.
- * Nombre del producto.
- * Forma farmacéutica y potencia.
- * Envase primario y presentación (ej. 2 blisters de 15's, frasco de 240 ml., etc.).
- * Estudio de estabilidad a realizar (Pruebas Aceleradas, de Anaquel y/o alguna específica).
- * Fecha aproximada de inicio del estudio.
- * Fecha aproximada de término del estudio.
- * Número de lotes a muestrear.

III. PRUEBAS DE ANALISIS INDICADORAS DE LA ESTABILIDAD PARA CADA FORMA FARMACEUTICA.

TABLETAS Y GRAGEAS

- * Contenido de principio activo
- * Apariencia (color, olor)
- * Friabilidad (al inicio y final del estudio)
- * Dureza
- * Humedad
- * Disolución y/o Desintegración
- * Sustancias relacionadas y/o Productos de degradación cuando proceda
- * Cuenta microbiana
- * Hermeticidad del envase-cierre.

CAPSULAS

- * Contenido de principio activo
- * Apariencia (color, olor, forma, Opacamiento)
- * Humedad cuando proceda
- * Disolución y/o Desintegración
- * Sustancias relacionadas y/o Productos de degradación cuando proceda
- * Cuenta microbiana
- * Hermeticidad del envase-cierre.

EMULSIONES

- * Contenido de principio activo
- * Apariencia (separación de fases, color, olor)
- * pH
- * Viscosidad (al inicio y final del estudio)
- * Cuenta microbiana en muestras a T.A. y/o Prueba de Eficacia de conservadores (al inicio y final del estudio)
- * Sustancias relacionadas y/o Productos de degradación cuando proceda
- * Hermeticidad del envase-cierre.

SOLUCIONES Y SUSPENSIONES ORALES

- * Contenido de principio activo
- * Apariencia (precipitados, turbidez, color, olor)
- * pH
- * Resuspendibilidad (suspensiones)
- * Claridad (soluciones)
- * Cuenta microbiana y/o Prueba de Eficacia de conservadores en muestras a T.A. (al inicio y final del estudio).
- * Sustancias relacionadas y/o Productos de degradación cuando proceda
- * Hermeticidad del envase-cierre.

JARABES

- * Contenido de principio activo
- * Apariencia (claridad, color, olor)
- * pH
- * Sustancias relacionadas y/o Productos de degradación cuando proceda
- * Cuenta microbiana y/o Prueba de eficacia de conservadores en muestras a T.A. (al inicio y final del estudio)
- * Hermeticidad del envase-cierre.

POLVOS ORALES

Antes de reconstituir:

- * Contenido de principio activo
- * Apariencia (color, olor)
- * Humedad
- * Cuenta microbiana en muestras a T.A. (al inicio y final del estudio).
- * Sustancias relacionadas y/o Productos de degradación cuando proceda
- * Hermeticidad del envase-cierre.

Después de reconstituir, de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta se analizará:

- * Contenido de principio activo
- * Apariencia
- * pH

AEROSOLÉS PARA INHALACION DE DOSIS EXACTAS:

- * Contenido de principio activo
- * Dosis liberadas (mg/acción de la válvula)
- * Tamaño de partícula (suspensiones)
- * Apariencia (color, claridad de soluciones, corrosión de la válvula)
- * Presión
- * Cuenta microbiana ó cuenta total de aerobios, cocos Gram(+) y estafilococo coagulasa (+) cuando menos al inicio y final del estudio
- * Sustancias relacionadas y/o Productos de degradación cuando proceda
- * Hermeticidad del envase-cierre.

PREPARACIONES TOPICAS Y OFTALMICAS

CREMAS, LOCIONES, PASTAS, GELES sobre piel y/o mucosas:

- * Contenido de principio activo
- * Apariencia (color, olor, claridad,

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

homogeneidad, consistencia)

- * pH
- * Resuspendibilidad (suspensiones)
- * Tamaño de partícula
- * Pérdida de peso (envase de plástico)
- * Sustancias relacionadas y/o Productos de degradación cuando proceda
- * Cuenta microbiana
- * Hermeticidad del envase-cierre.

Los ungüentos y las cremas en envases de más de 15 gramos deben analizarse muestreando en la superficie, en la mitad y fondo del envase.

AEROSOLES:

- * Contenido de principio activo
- * Apariencia (olor, partículas metálicas en envases metálicos, etc.)
- * Presión
- * Peso neto entregado
- * Sustancias relacionadas y/o Productos de degradación cuando proceda
- * Cuenta microbiana
- * Hermeticidad del envase-cierre.

UNGÜENTOS, SOLUCIONES, Y SUSPENSIONES
OFTALMICAS:

- * Contenido de principio activo
- * Apariencia (olor, consistencia, etc.)
- * pH
- * Resuspendibilidad (suspensiones)
- * Tamaño de partícula
- * Homogeneidad (suspensiones y ungüentos)
- * Esterilidad
- * Irritabilidad ocular a T.A. (al inicio y final del estudio)
- * Sustancias relacionadas y/o Productos de degradación
- * Hermeticidad del envase-cierre.

PARENTERALES

1. DE PEQUEÑO VOLUMEN:

- * Contenido de principio activo
- * Apariencia (color, claridad)
- * pH
- * Esterilidad a T.A. (al inicio y final del estudio)
- * Humedad residual en polvos para reconstituir
- * Estabilidad de liofilizados reconstituídos (cuando menos durante el

tiempo marcado en la etiqueta)

- * Sustancias relacionadas y/o Productos de degradación cuando proceda
- * Hermeticidad del envase-cierre.

2. DE GRAN VOLUMEN:

- * Contenido de principio activo
- * Apariencia (claridad)
- * Materia particulada
- * pH
- * Esterilidad a T.A. al inicio y final del estudio
- * Sustancias relacionadas y/o Productos de degradación cuando proceda
- * Hermeticidad del envase-cierre.

SUPOSITORIOS Y OVULOS

- * Contenido de principio activo
- * Apariencia
- * Temperatura de fusión
- * Efecto del tiempo sobre la:
 - a) dureza
 - b) transformación polimórfica del fármaco
- * Disolución y/o Licuefacción cuando proceda

- * Sustancias relacionadas y/o Productos de degradación cuando proceda
- * Cuenta microbiana
- * Hermeticidad del envase-cierre.

IV. PERIODICIDAD DE LAS PRUEBAS DE ANALISIS, PARA LAS:

PRUEBAS ACELERADAS

Puede realizarse de la siguiente manera, de acuerdo con las condiciones aceleradas que se utilicen:

Inicio^a, 1,2,3 meses; ó al

Inicio^a, 3,6 meses

PRUEBAS DE ANAQUEL

La periodicidad de las pruebas de análisis se pueden llevar a cabo al:

Inicio ó Tiempo cero^a: Los análisis realizados cuando se libera el lote.

1er. año: se realizan cada 3 meses.

2° año: se realizan cada 6 meses.

3° y siguientes años: se realizan cada 12 meses,

y así hasta la fecha de caducidad ó hasta un período no mayor de 60 meses, ya que son contadas las sustancias activas y, en particular, las formas farmacéuticas de estabilidad prolongada. A pesar de esto, el producto ya acondicionado puede llegar a descomponerse después de un período prolongado; por ésta razón se ha determinado que ningún medicamento debe permanecer a disposición de los usuarios por un período mayor a éste.¹⁷

Por lo tanto, el muestreo se hará según la fecha de caducidad ó al:

Inicio ó Tiempo cero, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, y 60 meses.

Consideraciones Generales

1. La periodicidad del muestreo deberá ser la adecuada para establecer las características de estabilidad del medicamento en estudio.

2. Es aceptable la modificación de la

periodicidad ó frecuencia del muestreo ya sea antes ó durante el estudio, por un:

* muestreo más frecuente: para productos inestables.

* muestreo menos frecuente: para productos muy estables.

V. PLAN DE MUESTREO.

1) NUMERO DE LOTES A MUESTREAR POR PRODUCTO PARA SU ESTUDIO DE ESTABILIDAD:

a) *Numero de lotes a muestrear para pruebas aceleradas.*

Se requiere muestrear como mínimo 3 lotes del producto farmacéutico en estudio.

b) *Numero de lotes a muestrear para pruebas de anaquel.*

Se requieren como mínimo 3 lotes del producto farmacéutico en estudio.

El número de lotes que deberá analizarse

será el siguiente:

Número de lotes Fabricados por Año	Número de lotes Analizados por Año
3 - 10	3
11 - 40	4
41 - 80	5
81 - 140	6

Consideraciones Generales

1. Los lotes seleccionados para estudios de estabilidad deberán constituir una muestra aleatoria y representativa en todos los aspectos de la producción total de lotes.

En la práctica son seleccionados usualmente el primer lote producido, que algunas veces pueden ser lotes piloto ó a escala, sin embargo deben cumplir con las demás características aquí mencionadas.¹⁷

2. Los lotes de producción, piloto, ó a escala seleccionados deberán ser fabricados bajo circunstancias iguales ó similares, a los lotes de producción lanzados al mercado, en todos los

aspectos como:

- * Formulación (de preferencia con lotes diferentes del principio(s) activo(s),¹⁶
- * Sistema envase-cierre,
- * Proceso de manufactura,
- * Especificaciones analíticas,
- * Especificaciones de calidad, etc.

3. Se debe considerar la variabilidad de los lotes, para asegurar que los datos resultantes son verdaderamente representativos de los lotes totales de producción y cuantificar la variabilidad de lote a lote.

El grado de variabilidad afecta la seguridad ó confianza que se puede tener en la capacidad de un lote futuro de mantener las especificaciones dentro de los límites hasta su fecha de caducidad.

4. Al menos 3 lotes y preferentemente más deben ser muestreados para permitir un estimado de la variabilidad de lote a lote.

El análisis de un sólo lote no permite la estimación de la variabilidad de lote a lote, y el de 2 lotes proporciona un estimado incierto. Aunque más datos (lotes) resultan un estimado más preciso, también no es práctico seleccionar un número de datos ilimitados. La especificación de que al menos 3 lotes sean muestreados, es un requerimiento mínimo.¹⁷

2) NUMERO DE UNIDADES A MUESTREAR POR PRODUCTO, NECESARIAS PARA EFECTUAR LAS PRUEBAS DE ANALISIS, DE ACUERDO A LA PERIODICIDAD REQUERIDA PARA SU ESTUDIO DE ESTABILIDAD.

El número de unidades del producto dependerá de la forma farmacéutica de éste, y a su vez la cantidad de muestra (ej. capsulas, tabletas, ml. de solución, etc.) dependerá de la requerida por cada análisis que se realice.

VI. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y SU CORRESPONDIENTE INTERPRETACION EN LAS:

PRUEBAS ACELERADAS:

1. De acuerdo con el artículo sobre "Armonización de los Requerimientos de Pruebas

de Estabilidad" entre Comunidad Europea, Japón y Estados Unidos¹⁰:

Condiciones	Tiempo mínimo
A 40°C ± 2°C / 75% Humedad Relativa ± 5%	6 meses

* Para los medicamentos sensibles a la temperatura, los 6 meses de pruebas aceleradas serán llevadas a cabo a una temperatura, de por lo menos 15°C arriba de la temperatura designada para la realización de las pruebas de anaquel, junto con las condiciones de Humedad Relativa (HR) apropiadas.

* Para los productos que:

a) se suavizan ó funden abajo de 6 a 37°C (tales como supositorios y ungüentos oftálmicos),

b) a los que les ocurren cambios significativos,

bajo las condiciones utilizadas para las pruebas aceleradas. Se recomienda que se lleve a cabo

una prueba adicional intermedia a:

30°C ± 2°C / no menor a 60% HR ± 5% 6 meses

de este modo proporcionar un desafío térmico más severo que las condiciones utilizadas en las pruebas de anaquel.

Esta información deberá ser incluida en el Reporte de Estabilidades.

2. De acuerdo con la "Guía sobre Requisitos Mínimos para las Pruebas de Estabilidad para Medicamentos y Materias Primas" del Colegio Nacional de Q.F.B.'S México, A.C.¹⁶:

Condiciones	Tiempo mínimo
T.A. (15°C - 30°C)	3 meses
37°C ± 2°C / 75% HR	3 meses
45°C ± 2°C (los productos que los soporten)	3 meses

En algunos casos será necesario:

a) Guardar y analizar muestras mantenidas a 5°C, cuando éstas lo requieran.

b) Se requerirá de análisis y observaciones físicas de muestras cicladas a diferentes temperaturas durante el día y la noche:

Condiciones	Tiempo mínimo
T.A./5°C para soluciones	10 días
37°C/5°C todas las demás formas farmacéuticas que lo soporten.	

En caso de que no se pueda cumplir con estas temperaturas, se deberá anexar el protocolo específico para la formulación y el soporte técnico necesario.

c) Llevar a cabo pruebas de campo en ciudades del país con climas extremos de temperatura y humedad, cuando se requiera.

d) Llevar a cabo un estudio de exposición a la luz, si el producto es fotosensible; por períodos de 15 a 30 días debiendo hacer la evaluación físico y química correspondiente.

Interpretación.

Bajo las condiciones señaladas el principio

activo no deberá perder más de un 10% de la potencia ó lo que señale la monografía individual, y el aspecto no deberá haber sufrido ningún cambio apreciable.

Con estos estudios de estabilidad acelerada el período de fecha de caducidad tentativa que se otorgue será:

24 meses a T.A. para la forma farmacéutica.

PRUEBAS DE ANAQUEL.

1. De acuerdo al artículo de Comunidad Europea, Japón y E.U.¹⁸:

Condiciones	Tiempo mínimo
25°C ± 2°C / no menos de 60% HR ± 5%	12 meses

a) Para productos farmacéuticos que involucran un nuevo fármaco, se deberá proporcionar información de su estabilidad durante un mínimo de 12 meses.

Los datos de estabilidad obtenidos deberán ser proporcionados junto con una garantía de que las pruebas de anaquel serán continuadas por un período de tiempo más allá de 12 meses hasta

cubrir con la fecha de caducidad esperada.

b) Se permite la utilización de otras condiciones de almacenamiento a las señaladas, particularmente en los medicamentos sensibles a la temperatura donde se usarán temperaturas más bajas junto con condiciones de HR apropiadas para la realización de estas pruebas.

c) Las pruebas de anaquel cubrirán el período completo de fecha de caducidad, las condiciones de almacenamiento designadas y los resultados obtenidos de estas pruebas se verán reflejadas en el marbete del medicamento.

Consideraciones Generales de las Pruebas

El almacenamiento bajo condiciones de Humedad Relativa:

a) Alta (mayor de 75%):

Aplica: particularmente para formas sólidas en empaques semi-permeables.

No Aplica: para productos tales como soluciones, suspensiones, etc. contenidas en

empaques diseñados para proporcionar una barrera permanente a la pérdida de agua, el almacenamiento bajo condiciones de alta HR no es necesaria pero se deberá aplicar al mismo rango de temperatura.

b) Baja (menor de 60%):

Pueden adversamente afectar a productos empacados en contenedores semi-permeables. ej. soluciones en bolsas de plástico, gotas nasales en pequeños envases de plástico, etc.; por lo que se deberá considerar las ya señaladas.

Interpretación.

Para la presentación y evaluación de la información de la estabilidad, puede adoptarse un plan sistemático que cubra necesariamente las características de las pruebas físicas, químicas, biológicas, microbiológicas, incluyendo las propiedades particulares de la forma farmacéutica, los productos de degradación. Donde sea aplicable y significativo, por ejemplo donde se haya presentado un cambio significativo, se puede aplicar una evaluación estadística como un

análisis de regresión.

La extrapolación de la vida de anaquel puede ser aceptable, siempre que sea soportada por datos de pruebas aceleradas y de anaquel.

Los datos de las pruebas aceleradas pueden ser particularmente útiles para establecer la variabilidad de lote a lote antes de que los datos de las pruebas de anaquel estén disponibles.

La estabilidad del medicamento después de su reconstitución puede llevarse a cabo ya sea en mezclas específicas ó en una petición específica, para tener información apropiada de esto.

2. Según la guía del Colegio Nacional de Q.F.B.'S México, A.C.¹⁶:

a) Para comprobar el período de fecha de caducidad tentativa obtenida de las pruebas aceleradas:

* se deben mantener muestras a temperaturas de anaquel,

- * durante el período de fecha de caducidad tentativa propuesta.

b) Para ampliar la fecha de caducidad se requiere de datos de muestras conservadas a:

- * Temperatura de anaquel por el período solicitado, y
- * cumplir con los requisitos de las pruebas aceleradas.

Interpretación

Bajo las condiciones señaladas el principio activo no deberá perder más de un 10% de la potencia ó lo que señale la monografía individual, y el aspecto no deberá haber sufrido ningún cambio apreciable. Y de acuerdo con esto se establecerá la fecha de caducidad propuesta.

VII. LEYENDAS Y ETIQUETADOS.

De acuerdo a la evaluación de la estabilidad del medicamento se puede asignar una leyenda adecuada, a la etiqueta de éste.

Los medicamentos que muestran ser estables,

no necesariamente deben tener leyendas muy específicas.

Pero todos los medicamentos deben tener leyendas adecuadas de condiciones de almacenamiento específicas, por lo que son inaceptables las de "Almacenamiento a temperatura de cuarto", "Almacenamiento a temperatura ambiente".

Las leyendas preventivas en general como "Protéjase de la luz", ó "Almacene en un lugar seco" pueden incluirse, sin embargo no por eso dejará de usarse un material de empaque que ofrezca protección adecuada al producto.

Los productos farmacéuticos que se han de conservar en condiciones determinadas exigen que se acompañen de las instrucciones adecuadas. Si no se especifica otra cosa, se mantendrán en ambiente frío, tolerándose desviaciones sólo durante breves periodos de tiempo, por ejemplo durante el transporte local.

Se recomiendan las siguientes instrucciones, basados en la evaluación de estudios de estabilidad para medicamentos¹⁸:

Leyendas

Promedios

1. No es necesario condiciones de almacenamiento específicas. Se pone: "Consérvese en un lugar fresco". 8°C - 15°C.
2. Almacenar a no más de 30°C. 15°C a 30°C.
3. Almacenar a no más de 25°C. 15°C a 25°C.
4. Almacene entre 2 y 8°C, en refrigeración, no congelar.
5. Almacene abajo de 8°C, (en refrigeración). 2°C a 8°C.
6. Almacene abajo de -5°C; en congelación. -20°C a -5°C.
7. Almacene abajo de -18°C; muy congelado.
8. "Protéjase de la humedad" En condiciones normales, la HR no debe pasar del 60%; debe expedirse al paciente en un envase resistente a la humedad.
9. "Protéjase de la luz" Debe expedirse al paciente en

un material de empaque que lo proteja de la luz.

VIII. AREA DE ESTABILIDADES.

Tamaño: El área deberá contar con los espacios necesarios para:

- a) El almacenamiento de los productos de acuerdo a la diversidad y cantidad que se destinen regularmente para la realización de los estudios de estabilidad.
- b) Evitar que las muestras de medicamentos almacenados se mezclen y confundan.
- c) Permitir la colocación del equipo y accesorios usados de acuerdo a la cantidad y tamaño de éstos.
- d) Permitir las operaciones en general y tener un flujo eficiente de las muestras.

Diseño y Construcción: Debe estar diseñado y construido de tal forma que:

- a) Permita la colocación y distribución adecuada del equipo y accesorios utilizados para el almacenamiento de las muestras en estudio.

- b) Facilite su limpieza y mantenimiento.

Iluminación y Ventilación:

- a) El área estará iluminada y ventilada en forma efectiva ó adecuada.

- b) Deberá llevarse un control diario de la humedad y temperatura del área.

Limpieza y Orden:

Se deberá mantener ordenada, limpia, libre de infestaciones (roedores, basura, etc.) y en buen estado.

Anaqueles:

Se deberá contar con anaqueles en el área, para evitar que las muestras almacenadas se encuentren directamente sobre el piso.

Muestras:

a) Las muestras por lote deberán estar debidamente identificadas, con los siguientes datos como mínimo:

- * Nombre del producto
- * Código de identificación
- * Número de lote
- * Fecha de entrada de las muestras del área
- * Fechas de salidas de las muestras para cada re-análisis.

b) Las muestras deberán estar almacenadas en un sitio específicamente designado y bajo las condiciones preestablecidas para su estudio.

c) Cada re-muestreo para su re-análisis se efectuará sobre nuevos productos del mismo lote en cuestión, tomados según la cantidad requerida

para las pruebas de estabilidad a realizar. En caso de que los resultados de este análisis indicarán que el producto continúa cumpliendo con las especificaciones, se programará su siguiente fecha de remuestreo.

d) Será necesario llevar un control de recepción de muestras destinadas a estudios de estabilidad.

e) Cada muestra para re-análisis deberá ser enviada debidamente identificada al Laboratorio de Análisis, con una etiqueta que incluya los siguientes datos como mínimo:

- * Nombre del producto
- * Número de lote
- * Clave del producto
- * Tipo de Estabilidad (Acelerada ó de Anaquel)
- * Duración: _____ meses
- * Temperatura: _____ °C.
- * Humedad Relativa: _____ %
- * Fecha de inicio del estudio
- * Fecha de terminación del estudio
- * Envase primario
- * Tamaño de la muestra

* Observaciones

f) La mitad de las muestras por lote almacenadas deberán estar en posición invertida y la otra mitad en forma correcta. La posición invertida es para acelerar la acción de extracción, adsorción ó cualquier otra que pueda ejercer el cierre del envase (incluyendo el liner, si lo tiene), en contacto directo con el medicamento. En la posición correcta ó normal del producto, la interacción es más lenta ya que requiere de la evaporación y condensación del medicamento para estar en contacto directo con el cierre del envase.

Por eso esto debe ser llevado a cabo, sobre todo en soluciones, suspensiones, y emulsiones; aunque también nos permite evaluar la hermeticidad del envase en éstas y otras formas farmacéuticas.²³

Equipo:

a) Se requiere contar con equipo adecuado para llevar a cabo los estudios de estabilidad, como puede ser:

- * Refrigerador
- * Congelador
- * Hornos
- * Cámaras climáticas: que poseen control de la temperatura, humedad y luz ó con dos de los parámetros antes mencionados (ej. temperatura y humedad más comunmente).
- * Cabinas de luz: las cuales deben estar bien ventiladas para que no se eleve la temperatura y afecte a los resultados del estudio.⁴

b) El tamaño será de acuerdo a la cantidad regular de medicamentos en estudio.

c) Deberá estar localizado de manera que se facilite su limpieza y mantenimiento.

d) El equipo e instrumentos utilizados deben ser rutinariamente calibrados y/o certificados de acuerdo a un programa documentado.

IX. VALIDACION DE METODOS ANALITICOS.

VALIDACION DE UN METODO ANALITICO: es el proceso por el cual queda establecido, por estudios de

laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas.

Es decir, el método analítico debe probarse para determinar su efectividad. La capacidad se evalúa y expresa, en términos de parámetros analíticos que nos proporcionan una medida del comportamiento del método, como son:

Linearidad.

Exactitud.

Precisión (Repetibilidad y Reproducibilidad).

Especificidad.

Linearidad: La linearidad de un sistema ó 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.

Exactitud: la exactitud de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porciento de recobro obtenido

del análisis de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de la sustancia.

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 ó del Coeficiente de Variación.

La precisión es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo las condiciones normales de operación.

a) 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, etc.).

b) 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 en diferentes laboratorios, utilizando el mismo y/o diferentes equipos, etc.).

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.

Existen otros aspectos importantes a considerar en los métodos Analíticos como son:

Intervalo: El intervalo de un método analítico está definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles de concentración superior e inferior de la sustancia (incluyendo estos niveles), en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal.

Límite de Detección: Es la mínima concentración de una sustancia en una muestra la cual puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecida.

Límite de cuantificación: Es la menor concentración de una sustancia en una muestra

que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones de operación establecidas.

Tolerancia: La tolerancia de un método analítico es el grado de reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo modificaciones de las condiciones normales de operación, tales como diferentes temperaturas, lotes de reactivos, columnas, sistemas de elución, tipos de empaque (soporte, fase estacionaria, etc.), condiciones ambientales, etc.

Estabilidad de la muestra: Es la propiedad de una muestra preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración de la sustancia de interés, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.³⁰

Toma de muestras para análisis:

a) Las muestras para análisis, pueden provenir de unidades individuales ó de una mezcla homogénea de éstas (muestra compuesta).

Cuando es muestreado más de un envase, unidades ó cantidades iguales del medicamento de cada envase es combinado para tener así una muestra compuesta.

Se sugiere que el mismo tipo de muestra compuesta sea utilizada durante todo el estudio de estabilidad del producto; pero si se necesitara una muestra más grande, se repetirá el análisis de la muestra compuesta (del mismo tipo de la usada inicialmente) y no un solo análisis con una muestra compuesta mayor ó diferente a la que se usó inicialmente.

b) Cuando el envase del medicamento es grande, es deseable muestrear en diferentes partes de éste, ya que el medicamento cerca del cierre del envase puede tener diferentes propiedades de estabilidad al que está en contacto con otras partes del envase.

La localización de la muestra tomada, debe ser identificada e incluida en los resultados.¹⁷

X. REPORTES DE ESTABILIDAD.

Los reportes de estabilidad deberán incluir

la siguiente información para facilitar la decisión respecto a la fecha de caducidad:

1.0 Descripción del Producto.

- 1.1 Nombre del fármaco y/o del medicamento.
- 1.2 Forma farmacéutica.
- 1.3 Concentración.
- 1.4 Formulación.
- 1.5 Composición, tipo y tamaño del sistema envase-cierre.

2.0 Especificaciones.

- 2.1 Determinaciones (características físicas, químicas y/o microbiológicas).
- 2.2 Tolerancia ó especificaciones de cada característica a evaluar.
- 2.3 Referencias.

3.0 Métodos de Análisis para cada parámetro medido.

- 3.1 Nombre del método.
- 3.2 Material, equipo, y reactivos.
- 3.3 Procedimiento.
- 3.4 Cálculos.

3.5 Referencias.

4.0 Validación del Método Analítico.

4.1 Parámetros Analíticos: información de la Linearidad, Precisión, Exactitud, Reproducibilidad y Especificidad del método analítico.

4.2 Procedimiento.

4.3 Resultados.

4.4 Análisis de resultados.

4.5 Criterios de Aceptación.

4.6 Conclusiones.

5.0 Diseño y condiciones del estudio.

5.1 Descripción del plan de muestreo, incluyendo:

5.1.1 Cantidad de lotes seleccionados y su correspondiente número de lote.

5.1.2 Número de unidades del producto, seleccionados por cada lote.

5.1.3 Número de unidades

seleccionadas para su análisis, y si éste se llevo a cabo en unidades individuales ó en una mezcla homogénea de éstas.

5.1.4 Periodicidad ó tiempos de muestreo.

5.1.5 Para productos que van a ser reconstituidos, datos de estabilidad de la formulación, tanto antes como después de la reconstitución, si aplica.

5.2 Condiciones de almacenamiento del fármaco ó del medicamento en estudio (temperatura, humedad, luz, etc.).

6.0 Resultados.

6.1 Número de lote (piloto ó de producción) y fecha de fabricación.

6.2 Información sobre los datos de estabilidad obtenidos.

7.0 Análisis de resultados y Conclusiones.

- 7.1 Documentación de los métodos estadísticos y fórmulas utilizadas en el análisis (si procede).
- 7.2 Procedimiento de la evaluación de los datos, incluyendo cálculos, análisis estadísticos, gráficas (si procede).
- 7.3 Evaluación de resultados.
- 7.4 Proposición de la Fecha de Caducidad y justificación.

8.0 Bibliografía.

B) IMPLEMENTACION DEL PROGRAMA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

De acuerdo al diseño del programa se irán ejemplificando los puntos tratados.

- I. La documentación se realizará en cada uno de los siguientes puntos.
- II. A. La selección de los productos que se destinarán a estudios de estabilidad, se pueden elegir de una lista que se presentará a continuación, y que nos proporciona información sobre todos los productos que fabrica la compañía y su

correspondiente fecha de caducidad (si la tiene ó está por comprobarse y/o establecerse).

Nombre de la Compañía

REVISION PERIODOS DE FECHA DE CADUCIDAD SSA

Fecha: _____

CODIGO	PRODUCTOS	PRESENTACION (Forma farmacéutica y concentración)	TIPO DE ENVASE PRIMARIO	No. REGISTRO SSA	PERIODO DE FECHA DE CADUCIDAD

Emitido por: _____

Verificado por: _____

B. De la lista anterior se obtienen los productos que requieren estudios de estabilidad y se realiza un listado de estos productos:

Nombre de la Compañía

PRODUCTOS PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

CODIGO	PRODUCTOS	PRESENTACION	TIPO DE ENVASE PRIMARIO	ESTUDIO DE ESTABILIDAD	FECHA DE INICIO (aprox.)	FECHA DE TERMINACION (aprox.)	MOTIVO
45269	CARDIBEN	TABLETAS 25mg	FRASCO DE POLIETILENO/ 30's	PRUEBAS ACELERADAS	20/MARZO/92	20/JULIO/92	CAMBO DE ENVASE PRIMARIO: A BLISTER
				PRUEBAS DE ANAQUEL	20/MARZO/92	20/SEPT./94	
				P. CICLADAS: (NO APLICA)	_____	_____	

III. De acuerdo a las Pruebas indicadoras de Estabilidad para el producto, según su forma farmacéutica; se obtiene la cantidad de unidades de medicamento necesarias para su muestreo y análisis posterior.

PRUEBAS DE ESTABILIDAD

NOMBRE DEL PRODUCTO: CARDIBEN	CONCENTRACION: 50 mg
NOMBRE GENERICO: CAPTOPRIL	CODIGO: 48227
EMPAQUE CON: 2 BLISTERS/15's	PESO TABLETA: 100 mg = 0.1 g

FORMA FARMACEUTICA: **TABLETAS**

DETERMINACION	METODO	CANTIDAD DE	UNIDADES DE MUESTREO
PRUEBAS QUIMICAS			
DISOLUCION	MGA 0291	22 tab.	22
			SUBTOTAL: 22 tab.
			SUBTOTAL: 1 caja. (PRODUCTO)
PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS			
LIMITES MICROBIANOS	MGA 571	10 g	100
			SUBTOTAL: 100 tab.
			SUBTOTAL: 4 cajas. (PRODUCTO)
HERMETICIDAD	MGA 486	10 BLISTERS	150
			TOTAL (TABL.): 272
			TOTAL (CAJAS): 10

IV,V,VI:

Se establece la periodicidad de los análisis, el plan de muestreo y las condiciones de almacenamiento para cada producto; y de ésta manera se obtiene la cantidad de producto a muestrear para realizar las pruebas aceleradas (ver pag. 119,120) y las de anaquel, que a partir de un listado del número de lotes fabricados en 1991 (ver pag. 121) se realizó el plan de muestreo, y de acuerdo a las pruebas indicadoras de estabilidad se obtuvo las cantidades a muestrear (pag 116) y así estos datos se recopilaron en un listado (pag.122) y por producto (ver pag 123,124).

También se deben elaborar formatos para recopilar los datos obtenidos de los estudios de estabilidad tanto de las Pruebas Aceleradas (ver pag.125) como de las de Anaquel (ver pag.126).

Es conveniente agregar al expediente de cada producto las especificaciones de su envase primario. (ver pag. 127).

VIII. En el Area de Estabilidades; para los estudios de anaquel se puede llevar un control

de Entrega/Recepción de muestras (ver pag. 128); dichos lotes de muestras se identifican mediante letreros visibles (ver pag. 129) y se acomodan en los anaqueles ya sea en orden alfabético ó de cualquier forma mediante la cual se tenga fácil acceso a ellas. La mitad de cada lote de muestras se colocan en forma invertida y se identifican (con una "I" en cada producto, por ejemplo).

Se debe llevar un control de fechas de salidas de las muestras en condiciones aceleradas y de anaquel, que puede realizarse mediante un programa mensual (ver pag. 130) en donde podemos visualizar los días en que las muestras terminarán su período de almacenamiento para luego ser enviadas debidamente identificadas con una etiqueta (ver pag. 131) al Laboratorio de Análisis.

Se debe de llevar un control diario de la Temperatura y Humedad Relativa tanto del área, como del equipo destinado para la realización de los Estudios de Estabilidad, mediante formatos (ver pag. 132,133) en los cuales se anotaran las lecturas correspondientes.

P R U E B A S A C E L E R A D A S

Nombre del Producto: Código:
Nombre Genérico: Registro SSA N°:
Concentración: Forma Farmacéutica:
Envase primario: Presentación:

PERIODICIDAD:

Periodos de análisis: 1°, 2°, 3er mes.

Número de periodos de análisis: 3 (a)

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: (b)

- 1) T.A.
- 2) 37°C ± 2°C/ 75% HR
- 3) 45°C ± 2°C.

CANTIDAD DE MUESTRAS:

Piezas para análisis de estabilidad del producto: 10 cajas. (c)

Piezas a analizar para un estudio de estabilidad por lote: 90 cajas.

$$(a*b*c) = (d)$$

Piezas en exceso (X %): 18 cajas. (e)

$$(si X = 20 \quad e = 18)$$

Piezas totales por lote: 110 cajas. (f)

$$(d + e) = (f)$$

PLAN DE MUESTREO:

Número de lotes a muestrear: 3

LOTE No	EQUIPO	ALMACENAMIENTO A:	FECHA DE INICIO DEL ESTUDIO		CANTIDAD DE MUESTRA AL INICIO	FECHA DE TERMINACION DEL ESTUDIO		CANTIDAD DE MUESTRA AL FINAL	ALMACENAMIENTO PROMEDIO
			MES	FECHA		MES	FECHA		
	T.A.		1o.			1o.			
			2o.			2o.			
			3o.			3o.			
	37°C ± 2°C/ 75% HR		1o.			1o.			
			2o.			2o.			
			3o.			3o.			
	45°C ± 2°C		1o.			1o.			
			2o.			2o.			
			3o.			3o.			
	T.A.		1o.			1o.			
			2o.			2o.			
			3o.			3o.			
	37°C ± 2°C/ 75% HR		1o.			1o.			
			2o.			2o.			
			3o.			3o.			
	45°C ± 2°C		1o.			1o.			
			2o.			2o.			
			3o.			3o.			

DOCUMENTACION

CODIGO	NOMBRE DEL PRODUCTO	PRESENTACION	TIPO DE ENVASE PRIMARIO	NUMERO DE LOTES FABRICADOS EN 1991
43730	ASTREPTOL	INYECTABLE 50mg	FRASCO AMPULA	1111 111 = 8
97935	ASTREPTOLIN	CREMA VAGINAL 50mg	TUBO DE ALUMINIO	1111 = 4
45269	CARDIBEN	TABLETAS 25 mg	BLISTER/ 30's	1111 1111 1 = 11
48216	CARDIBEN	TABLETAS 50mg	BLISTER/ 15's	1111 = 5
48227	CARDIBEN	TABLETAS 50mg	BLISTER/ 30's	1111 1111 = 10
42109	CARDIBENAL	TABLETAS 25/12.5 mg	BLISTER/ 15's	1111 111 = 8
39014	CARDIBENAL	TABLETAS 50/25 mg	BLISTER/ 15's	1111 11 = 7
20719	DEPRESAN	TABLETAS 40 mg	FRASCO DE POLIETILE NO/15's	1111 = 5
24116	DEPRESAN	TABLETAS 80mg	FRASCO DE POLIETILE NO/15's	1111 11 = 7

ESTABILIDADES

1992

CODIGO	NOMBRE DEL PRODUCTO	PRESENTACION	TIPO DE ENVASE PRIMARIO	LOTES FABRICADOS EN 1991	LOTES A MUESTREAR POR AÑO	PIEZAS A MUESTREAR POR LOTE	PIEZAS A MUESTREAR PARA ESTUDIO DE ESTABILIDAD POR LOTE
43730	ASTREPTOL	INYECTABLE 50 mg	FRASCO AMPULA	8	3	34	191

P R U E B A S D E A N A Q U E L

Nombre del Producto: Código:
Nombre Genérico: Registro SSA N°:
Concentración: Forma Farmacéutica:
Envase primario: Presentación:

PERIODICIDAD:

Fecha de Caducidad: 24 meses.

Períodos de análisis: 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses.

Número de periodos de análisis: 6. (a)

CANTIDAD DE MUESTRAS:

Piezas para análisis de estabilidad del
producto: 10 cajas. (b)

Piezas a analizar en un estudio de estabilidad
por lote: 60 cajas. (c)

$$(a*b) = (c)$$

Piezas en exceso (X %): 24 cajas. (d)

(si X = 40 ú opcional, d = 24)

Piezas totales por lote: 84 cajas. (e)

$$(c + d) = (e)$$

Número de lotes para su estudio: 4

Temperatura y Humedad Relativa: de Anaqueles

FECHA DE INICIO:				FECHA DE TERMINACION:				
LOTE No.	FECHA DE CADUCIDAD (TENTATIVA)	PERIODO DE FECHA DE CADUCIDAD (TENTATIVA)	PIEZAS A DESCARGAR POR PERIODO	PIEZAS ADICIONALES	FECHAS DE DESCARGOS PARA ANALISIS		CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO PROMEDIO	
					PERIODOS (MESES)	FECHA	T°C	HR %
					3			
					6			
					9			
					12			
					18			
					24			
OBSERVACIONES:								
FECHA DE INICIO:				FECHA DE TERMINACION:				
					3			
					6			
					9			
					12			
					18			
					24			
OBSERVACIONES:								

Nombre de la Compañía
DATOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

NOMBRE GENERICO:	CODIGO	LOTE No.	REGISTRO SSA No.
NOMBRE DEL PRODUCTO:	CONCENTRACION		FORMA FARMACEUTICA: <i>SUSPENSION</i>
ENVASE PRIMARIO:	PRESENTACION:		
FECHA DE INICIO DEL ESTUDIO:		FECHA DE TERMINO DEL ESTUDIO	

DETERMINACION	ENSAYO	APARIENCIA	COLOR	OLOR				
METODO ANALITICO								
ESPECIFICACIONES								
No. DE MUESTRAS POR PRUEBA								
ANALISIS INICIAL ó TIEMPO CERO								
1er. mes	T.A.							
	POSICION MUESTRA	<i>INVERTIDA</i>						
	37°C ± 2°C/ 75 % HR							
	POSICION MUESTRA	<i>CORRECTA</i>						
	45°C ± 2°C							
	POSICION MUESTRA							

FECHA DE REALIZACION:

Observaciones y Evaluación: _____

Revisado por: _____

Aprobado por: _____

(Responsable Sanitario)

Nombre de la Compañía

DATOS DE ESTABILIDAD DE ANAQUEL

NOMBRE GENERICO:	CODIGO:	LOTE No.	REGISTRO SSA No.
NOMBRE DEL PRODUCTO	CONCENTRACION:	FORMA FARMACEUTICA: SUSPENSION	
ENVASE PRIMARIO	PRESENTACION:		
FECHA DE INICIO DEL ESTUDIO:	FECHA DE TERMINO DEL ESTUDIO:		

DETERMINACION	METODO ANALITICO	ESPECIFICACIONES	No. DE MUESTRAS POR PRUEBA	TEMPERATURA DE ANAQUEL					
				INICIO & TIEMPO CERO	3 MESES	6 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES
APARIENCIA									
				POS. MUESTRA	INVERTIDA				
ENSAYO				MUESTRA					
				MUESTRA					
				MUESTRA					
				MUESTRA					
				MUESTRA					
FECHA DE REALIZACION DE LAS PRUEBAS:				5/MAYO/92	6/AGO/92				

Observaciones y Evaluación: _____

Revisado por: _____

Aprobado por: _____

(Responsable Sanitario)

Nombre de la Compañía
• ESTABILIDADES •
ESPECIFICACIONES DEL ENVASE PRIMARIO

Fecha: _____

ENVASE PRIMARIO:	
CLAVE:	

NOMBRE DEL PRODUCTO:	CONCENTRACION:
FORMA FARMACEUTICA:	CODIGO:
PRESENTACION:	

MATERIAL:

MEDIDAS:

COLORES:

OTRAS INSTRUCCIONES:

Emitió: _____
Revisó: _____
Gerencia de Calidad: _____

Fecha: _____
Fecha: _____
Fecha: _____

PROGRAMA ANUAL DE TOMA DE MUESTRAS PARA ESTABILIDADES DE ANAQUEL

1992

CODIGO	PRODUCTO	PRESENTACION	LOTES A MUESTREAR POR AÑO	PIEZAS A MUESTREAR POR LOTE	LOTE No.	ENTREGA-DO POR	RECIBI-DO POR:	FECHA DE ENTREGA DE MUESTRAS
43730	ASTREPTOL	INYECTABLE 50 mg	3	190				
45269	CARDIBEN	TABLETAS 25 mg	4	90				
97935	ASTREPTOLIN	CREMA VAGINAL 50 g	3	96				
42109	CARDIBENAL	TABLETAS 25/12.5 mg	3	107				

FECHA DE RECEPCION: _____

PRODUCTO: _____

PRESENTACION: _____

ENVASE PRIMARIO: _____

CODIGO: _____ **LOTE No.:** _____

CANTIDAD TOTAL: _____

FECHA DE CADUCIDAD: _____

No. DE PERIODOS A MUESTREAR: _____

PERIODOS DE MUESTREO (MESES):

3 6 9 12 18 24 36 48 60

DESCARGOS POR PERIODO: _____

FECHA DE LOS DESCARGOS:

* _____
* _____
* _____

* _____
* _____
* _____

PROGRAMA MENSUAL DE ESTABILIDADES

SALIDAS DE MUESTRAS PARA ANALISIS

MES : _____

DIA	CODIGO	NOMBRE DEL PRODUCTO	PRESENTACION (FORMA FARMACEUTICA Y CONCENTRACION)	LOTE No.	PERIODO (MESES)	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Logotipo y Nombre de la compañía.

ESTABILIDAD DEL PRODUCTO

TIPO DE ESTABILIDAD:

ANAQUEL

ACELERADA

NOMBRE PRODUCTO: _____

LOTE: _____ CLAVE: _____

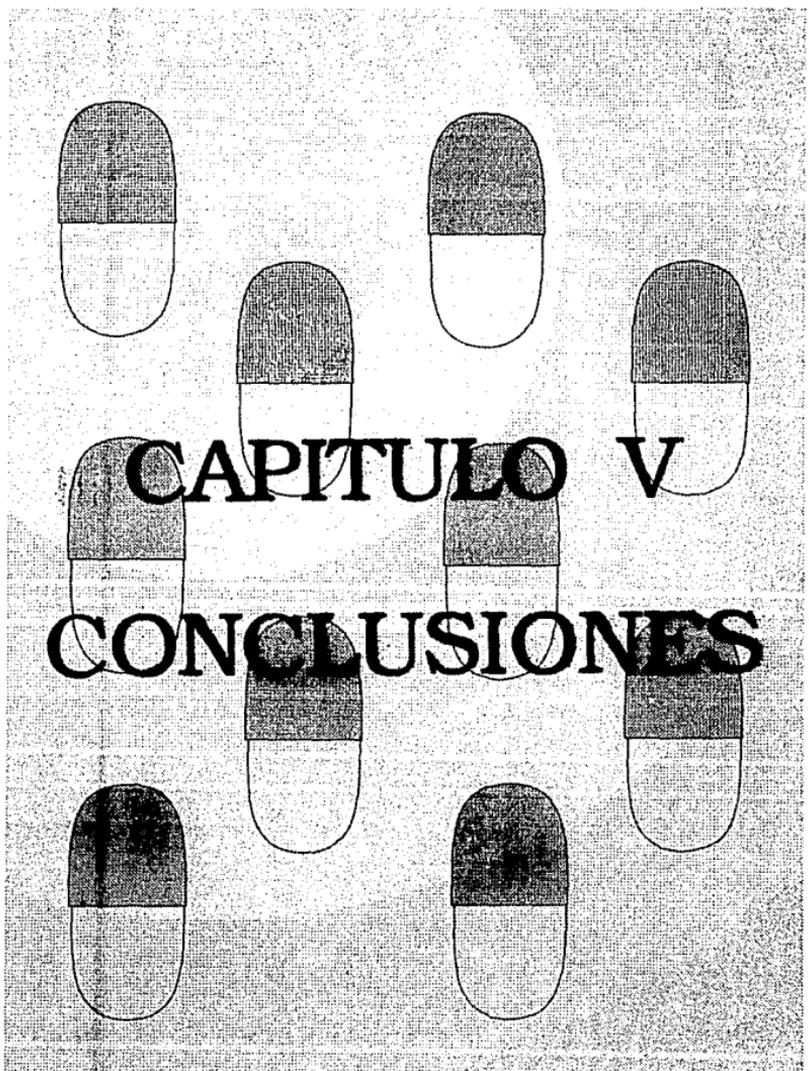
DURACION: _____ MESES MUESTRA: _____

CONDICIONES TEMPERATURA: _____ °C HUMEDAD RELATIVA: _____ %

FECHA INICIO: _____ FECHA TERMINACION: _____

CONTENEDOR PRIMARIO: _____

OBSERVACIONES: _____



CAPITULO V

CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

1. La finalidad principal de todo Programa destinado a asegurar la calidad es diseñar y poner en práctica sistemas y procedimientos que proporcionen una gran probabilidad de que cada dosis ó envase de un producto farmacéutico tenga características físicas, químicas, microbiológicas y propiedades terapéuticas homogéneas (dentro de límites razonablemente aceptables) para asegurar la eficacia clínica y la inocuidad de la formulación.

2. Los estudios de estabilidad son de gran importancia, tanto para el fabricante, el consumidor y las Autoridades Sanitarias.

3. Las pruebas de estabilidad aceleradas ahorran tiempo, trabajo y costo, y son generalmente aplicables cuando un cambio puede ser medido en función del cambio de condiciones, tales como la temperatura, humedad relativa y presencia de luz.

4. Las pruebas Aceleradas no sustituyen a las pruebas de Anaquel, en tanto no existan éstas últimas como antecedente.

5. La estabilidad deberá determinarse por métodos seguros, significativos y por pruebas específicas, determinadas en el mismo envase en que será comercializado y evaluar los datos de modo que puedan utilizarse para establecer la fecha de caducidad.

6. La esencia de un Estudio de Estabilidad será el método analítico, de ahí la necesidad que sea lo suficientemente específico para asegurar la identidad, pureza, potencia y calidad del medicamento que se suministra.

7. La fecha de caducidad que aparece en la etiqueta, debe estar justificada por estudios de estabilidad. Así mismo, la fecha de caducidad debe estar relacionada con las condiciones adecuadas de almacenamiento establecidas en la etiqueta.

8. La estabilidad es también una consecuencia de la fabricación de los medicamentos, y como tal debe verificarse, ya

que es un factor de calidad que es regulado por las Autoridades Sanitarias en el mercado.

Por eso la estabilidad de la preparación de un medicamento es algo que debe ser incorporado al producto desde los pasos iniciales de su fabricación hasta el empaque y comercialización.

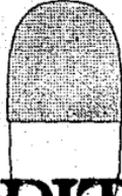
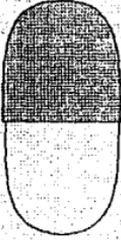
Esto comienza desde las materias primas que entran en la formulación, un almacenamiento adecuado para evitar la descomposición y pérdida de la actividad, una selección cuidadosa de las condiciones de manufactura y muchas otras decisiones concernientes a: especificaciones de materia prima, tipo de equipo, condiciones de trabajo (luz, humedad, temperatura, aire), envases y tapas, etc.

9. Las Regulaciones Sanitarias son muy específicas por el hecho de que son el reflejo de las buenas prácticas de fabricación y control en la Industria, aunque en México los Estudios de Estabilidad no son llevados a cabo como una práctica de seguimiento del producto, es necesario un documento oficial emitido por la Autoridad Sanitaria sobre éste tópico, de tal forma que la Industria Farmacéutica pueda

implementar sus programas de estabilidad tanto para productos a registrar como para hacer el seguimiento de aquellos productos que se encuentren en el mercado.

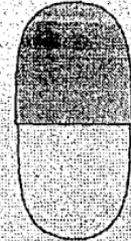
Así, un documento ya establecido puede irse actualizando ó mejorando cada cierto tiempo, de acuerdo a las necesidades del país.

10. Es muy importante que se respeten y se sigan las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta de cada medicamento, para que la calidad de éste se preserve. Por eso es necesario que existan estrictas regulaciones sobre el manejo, almacenamiento y distribución de los medicamentos.



CAPITULO VI

BIBLIOGRAFIA





BIBLIOGRAFIA

1. Anonymous; "Drug Product Quality"; J. American Pharm. Association; Vol. 10, N° 2, 107; February 1970.
2. Anonymous; "Professional Affairs"; J. American Pharm. Association; Vol. 11, N° 5, 270; May 1971.
3. "Anteproyecto de Norma de Procedimientos para Pruebas de Estabilidad"; I.M.S.S., Subdirección General de Abastecimiento, Normas y Procedimientos; México, D.F.; 1990.
4. Carstensen Jens T.; *Drug Stability, Principles and Practices*; Vol.43 Marcel Dekker, Inc.; New York, N.Y., 1990.
5. "Food and Drugs Title 21"; *Code of Federal Regulations*; U.S. Government Printing Office, Washington, 1991.
6. "Conclusiones de las Mesas Redondas sobre los Requisitos Mínimos para las Pruebas de Estabilidad para Medicamentos"; *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*; Vol. 18. N° 3, México, D.F.; Septiembre 1987.
7. Connors, K.A., Amidon G.L., Stella V.J.;

Chemical Stability of Pharmaceuticals. A handbook for pharmacists; 2^a Ed. John Wiley-Interscience Publication, U.S.A., 1986.

8. "Consumer Products Research and Development Division Stability Procedures Manual"; *Food and Drug Administration; Rockville, Maryland USA; May 1984.*

9. Cooper Murray S.; *Quality Control in the Pharmaceutical Industry; Academic Press, New York, N.Y., 1973.*

10. "The Design of Stability Trials"; *The European Organization for Quality Control, Section for Quality Control in Pharmaceutical and Cosmetic Industries; Round Table Discussion held in Zurich on April 23/24 and 24/25, 1986 chaired by A.C. Cartwright, Superintending Pharmacist Department of Health and Social Security, London, United Kingdom.*

11. *Drug Evaluations; American Medical Association (AMA); 6th. edition, U.S.A., September, 1986.*

12. "Estabilidad de Medicamentos"; *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas; Vol. 1, N°2, México, D.F., Julio 1969.*

13. "Estudios de Estabilidad"; *Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C.; Boletín Informativo, N°1; México, D.F; Enero-*

Abril, 1992.

14. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*; S.S.A.; 5ª edición; México, D.F.; 1988.

15. "Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica"; *Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura para la Ind. Farmacéutica, A.C.*; México, D.F.; 1989.

16. "Guía sobre Requisitos Mínimos para las Pruebas de Estabilidad para Medicamentos y Materias Primas"; *C.N.Q.F.B.'S México, A.C.*; México, D.F.

17. "Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics": *FDA, Center for Drugs and Biologics, Office of Drug Research and Review*; Rockville, Maryland USA; February 1987.

18. Expert Working Group (Quality) of the International Conference on Harmonisation; "Harmonisation of Stability Testing Requirements"; *The Regulatory Affairs Journal*; August 1992.

19. Haynes John D.; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; Vol. 60, N°6, Washington, D.C.; June 1971.

20. Kennon, L.; *J. Pharm. Sci.*, Vol. 53, N°7, 815; Julio 1964.

21. Lachman L., Lieberman H.A., Kanig J.L.; *The*

Theory and Practice of Industrial Pharmacy; 3^a edition; Lea & Febiger; Philadelphia, U.S.A., 1986.

22. *Ley General de Salud; Leyes y Códigos de México*; Edit. Porrúa, S.A. 7^a edición; México, D.F. 1991.

23. Pope David G.; "Accelerated Stability Testing for Prediction of Drug Product Stability"; *Drug & Cosmetic Industry*; Vol. 127 N°5, New York, N.Y.; November 1980.

24. "Pruebas de Estabilidad a largo plazo e inspección post-fabricación"; *Jefatura de Control de Calidad I.M.S.S.*; México, D.F. Noviembre, 1985.

25. Remington; *Farmacía*; 17^a edición; Edit. Panamericana; Buenos Aires, Argentina; Julio 1987.

26. *Requisitos para el Trámite de Registro Sanitario de Mediamentos en México*; Secretaría de Salud, Cámara Nacional de la Ind. Farmacéutica; México, D.F., 1990.

27. Román Fernando D.; *Innovación y Desarrollo Farmacéutico*; Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.; México, D.F., 1990.

28. Sbarbati de Nudelman N.E.; *Estabilidad de Medicamentos*; Edit. El Ateneo; Buenos Aires, Argentina, 1975.

29. *The United States Pharmacopeia XXII/ National Formulary XVII*; 22nd.revision; U.S. Pharmacopeial Convention, Inc.; Rockville, MD, U.S.A.; 1989.

30. *Validación de Métodos Analíticos*; Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, SSA.; México, D.F.