KRL-IAR.
B00150000890

Cofemer Cofemer

De: Virginia Ramirez Martinez <vramirezm@cofepris.gob.mx>
Enviado el: miércoles, 25 de marzo de 2015 06:19 p. m.
Para: Cofemer Cofemer
Asunto: Comentarios al Expediente 02/1277/290414
Datos adjuntos: NOM-072-SSA1-2015 Estabilidades DOF 2015_02_26_MAT_salud.doc

Buenas tardes,

Emito comentarios al anteproyecto regulatorio:

No. Expediente:	02/1277/290414
Titulo:	PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-073-SSA1-2014, ESTABILIDAD DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS, ASÍ COMO DE REMEDIOS HERBOLARIOS
Enviado por:	SSA
Fecha de apertura:	29/04/2014

Para los numerales 5.4.4, 7.5.6, 8.5.6.

COMISIÓN FEDERAL DE MEJORA REGULATORIA
DIRECCIÓN GENERAL
26 MAR. 2015
RECIBIDO
RUBRICA: 9:14

Saludos

Virginia Ramírez Martínez
Dictaminador Sanitario
5080-5200 Ext. 1384
vramirezm@cofepris.gob.mx
SALUD | Cofepris

Comisión de Autorización Sanitaria
Subdirección Ejecutiva de Licencias Sanitarias
Gerencia de Fármacos y Medicamentos

"Respeta el medio ambiente, evita impresiones innecesarias."

La información de este correo así como la contenida en los documentos que se adjuntan, puede ser objeto de solicitudes de acceso a la información. Este mensaje y, en su caso, los archivos adjuntos son confidenciales, especialmente en lo que respecta a datos confidenciales privilegiados legalmente, y se dirigen exclusivamente al destinatario referenciado. Si usted no lo es y lo ha recibido por error o tiene conocimiento del mismo por cualquier otro motivo, por favor comuniquelo al emisor por este medio, proceda a destruirlo o borrarlo inmediatamente, y abstengase de utilizar, reproducir, alterar, archivar o comunicar a terceros el presente mensaje y archivos adjuntos, todo ello bajo pena de incurrir en responsabilidades legales. El emisor no garantiza la integridad, rapidez o seguridad del presente correo, ni se responsabiliza de posibles perjuicios derivados de la captura, incorporaciones de virus o cualesquiera otras manipulaciones efectuadas por terceros.

"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón" "La información de este correo así como la contenida en los documentos que se adjuntan, puede ser objeto de solicitudes de acceso a la información"

SECRETARIA DE SALUD

PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-073-SSA1-2014, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.

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

MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o., fracciones XXII y XXIV, 13, apartado A, fracción I, 17 bis, 194, 194 Bis, 195, 197, 201, 210 al 214 y 257 al 261, de la Ley General de Salud; 38, fracción II, 39, fracción V, 40, fracciones I, V, XI y XII, 41, 43 y 47, fracción I, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 9, 10, 11, 15, 100, 102, 109 y 111, del Reglamento de Insumos para la Salud; 28 y 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, y 3, fracciones I, literal b) y II y 10 fracciones IV y VIII, del Reglamento de la Comisión Federal para Protección contra Riesgos Sanitarios, he tenido a bien ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación del:

PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-073-SSA1-2014, ESTABILIDAD DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS, ASÍ COMO DE REMEDIOS HERBOLARIOS

El presente proyecto se publica a efecto de que los interesados, dentro de los 60 días naturales siguientes al de la fecha de su publicación en el Diario Oficial de la Federación, presenten sus comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, ubicado en Oklahoma número 14, planta baja, colonia Nápoles, código postal 03810, México, Distrito Federal, teléfono 50805200, extensión 1333, correo electrónico rfs@cofepris.gob.mx.

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

PREFACIO

En la elaboración de la presente Norma participaron las siguientes dependencias, instituciones y organismos:

SECRETARÍA DE SALUD.
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.
Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
Coordinación de Control Técnico de Insumos.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
Facultad de Química.

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL.
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE TRANSFORMACIÓN.
Sector médico.
Sección 89, Fabricantes de farmoquímicos.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS, A.C.

ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA, A.C.

COLEGIO NACIONAL DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS MÉXICO, A.C.

PRODUCCIÓN QUÍMICO FARMACÉUTICA, A.C.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS, A.C.

ASOCIACIÓN NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS NATURALES, A.C.

LABORATORIOS DE BIOLÓGICOS Y REACTIVOS DE MÉXICO S.A. DE C.V.

ÍNDICE

0. Introducción.

1. Objetivo.

2. Campo de aplicación.

3. Referencias.

4. Definiciones, símbolos y abreviaturas.

5. Fármaco nuevo.

6. Fármaco conocido.

7. Medicamento nuevo.

8. Medicamento conocido o genérico y remedio herbolario.

9. Gases medicinales en envases metálicos.

10. Consideraciones generales.

11. Concordancia con normas internacionales.

12. Bibliografía.

13. Observancia de la Norma.

14. Vigencia.

15. Apéndice A Normativo. Modificaciones a las condiciones de registro.

0. Introducción

Los estudios de estabilidad de fármacos, medicamentos y remedios herbolarios, son la evidencia científica que demuestran el periodo de vida útil de éstos y determinan su fecha de caducidad.

Para la República Mexicana la Zona Climática reconocida para realizar estos estudios de estabilidad es la Zona Climática II (subtropical, con posible humedad elevada), conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, esta Norma contiene los requerimientos de diseño y ejecución de estos estudios para el proceso de registro de medicamentos y remedios herbolarios.

1. Objetivo

Esta Norma establece las especificaciones y los requisitos de los estudios de estabilidad que deben de efectuarse a los fármacos, medicamentos, así como a los remedios herbolarios, para uso humano, que se comercialicen en territorio nacional.

2. Campo de aplicación

Esta Norma es de observancia obligatoria para: las fábricas o laboratorios de materias primas para la elaboración de medicamentos o productos biológicos, para uso humano y fábricas o laboratorios de medicamentos o productos biológicos para uso humano o fábricas o laboratorios de remedios herbolarios, que producen fármacos, medicamentos, así como remedios herbolarios, que se comercialicen en los Estados Unidos Mexicanos.

3. Referencias

Para la correcta aplicación de esta Norma, es necesario consultar las siguientes normas oficiales mexicanas o las que la sustituyan:

3.1 Norma Oficial Mexicana NOM-008-SCFI-2002, Sistema General de Unidades de Medida.

3.2 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

3.3 Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de Medicamentos y de remedios herbolarios.

3.4 Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

3.5 Norma Oficial Mexicana NOM-248-SSA1-2011, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de remedios herbolarios.

3.6 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, edición vigente y sus Suplementos.

3.7 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1B. Stability Testing: Photo stability Testing of New Drug Substances and Products (Nov. 1996). Disponible en el enlace: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf.

3.8 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Feb. 2002). Disponible en el enlace: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1D/Step4/Q1D_Guideline.pdf.

4. Definiciones, símbolos y abreviaturas

4.1 Definiciones.

Para efectos de esta Norma, sin perjuicio de las definiciones contenidas en las disposiciones jurídicas aplicables, se entiende por:

4.1.1 Calidad: al cumplimiento de especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para garantizar la aptitud de uso de un fármaco, medicamento o remedio herbolario.

4.1.2 Condiciones de almacenamiento: a las que se indican en la etiqueta del fármaco, del medicamento o del remedio herbolario.

4.1.3 Diseño de análisis completo: al diseño de un estudio de estabilidad que contempla el análisis de los parámetros a las condiciones establecidas en el protocolo.

4.1.4 Especificaciones de estabilidad: a los requerimientos físicos, químicos, biológicos, o microbiológicos que un fármaco, medicamento o remedio herbolario debe cumplir a lo largo de su vida útil.

4.1.5 Especificaciones de liberación: a los requerimientos físicos, químicos, biológicos, o microbiológicos que determinan que un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario es adecuado para su liberación.

4.1.6 Estabilidad: a la capacidad de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario contenido en un envase de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas.

4.1.7 Estudios de estabilidad: a las pruebas que se efectúan a un fármaco, a un medicamento o a un remedio herbolario por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene, para demostrar el periodo de vida útil de éstos y determinan su fecha de caducidad.

4.1.8 Estudios de estabilidad acelerada: a los estudios diseñados bajo condiciones extremas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco, de un medicamento, o de un remedio herbolario.

4.1.9 Estudios de estabilidad a largo plazo: a los estudios diseñados bajo condiciones de almacenamiento controladas para evaluar las características físicas, químicas, biológicas, o microbiológicas del fármaco, del medicamento o de un remedio herbolario durante el periodo de reanálisis o de caducidad, respectivamente.

4.1.10 Excursión de temperatura: a la condición en que los medicamentos son expuestos a temperaturas fuera de los límites especificados en la cadena de frío, y se pone de manifiesto a través del registro continuo de temperatura, durante los procesos de producción, almacenamiento, transportación y uso.

4.1.11 Fabricante alterno: al fabricante adicional del fármaco, medicamento o remedio herbolario autorizado, que cumple con las buenas prácticas de fabricación.

4.1.12 Fármaco conocido: al fármaco que ha sido previamente autorizado en el registro sanitario de un medicamento en el país.

4.1.13 Fármaco nuevo: al fármaco que no ha sido previamente autorizado en el registro sanitario de un medicamento en el país. Una nueva sal, éster o enlace no covalente derivado de un fármaco ya utilizado se considera un fármaco nuevo.

4.1.14 Fecha de caducidad: a la que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento o remedio herbolario.

4.1.15 Fecha de reanálisis: a la fecha en la que un fármaco, ingrediente activo o un aditivo se analiza para asegurar que se mantiene dentro de especificaciones y es adecuado para su uso.

4.1.16 Lote de producción: al lote destinado para comercialización.

4.1.17 Lote piloto: al lote elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción. En el caso de formas farmacéuticas sólidas deberá corresponder al menos al 10% del lote de producción o 100,000 tabletas o cápsulas; en el caso de otras formas farmacéuticas se presentará justificación técnica de su tamaño.

4.1.18 Medicamento conocido: al medicamento que cuenta con registro sanitario en el país.

4.1.19 Medicamento nuevo: al medicamento que no ha sido registrado previamente en el país.

4.1.20 Método analítico indicativo de estabilidad: al método analítico validado por el fabricante o por quien éste designe, que puede detectar cambios en el tiempo de las propiedades químicas o biológicas del fármaco o medicamento; son específicos para el contenido del fármaco, productos de degradación y otros compuestos de interés que pueden ser medidos con exactitud.

4.1.21 Modificaciones mayores: a aquellas que producen un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivalen al Nivel 3 del Apéndice A Normativo, de esta Norma.

4.1.22 Modificaciones menores, a aquellas que no producen un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivalen al Nivel 1 del Apéndice A Normativo, de esta Norma.

4.1.23 Modificaciones moderadas: a aquéllas que pueden producir un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivalen al Nivel 2 del Apéndice A Normativo, de esta Norma.

4.1.24 Periodo de caducidad: al tiempo durante el cual un medicamento o un remedio herbolario contenido en su envase de comercialización y conservado en las condiciones indicadas en su etiqueta permanece dentro de las especificaciones establecidas.

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

4.1.26 Periodo de reanálisis: al tiempo durante el cual un fármaco, ingrediente activo o un aditivo permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo condiciones de almacenamiento definidas y después del cual se debe reanalizar para confirmar que cumple con las especificaciones y es apto para su uso.

4.1.27 Programa anual de estabilidad: a los estudios diseñados para verificar anualmente, como se indica en el punto 10.14 de esta Norma, la estabilidad del fármaco, del medicamento o remedio herbolario a partir de lotes de producción, bajo las condiciones de estabilidad a largo plazo.

4.1.28 Protocolo de estabilidad: al diseño del estudio relativo a pruebas y criterios de aceptación, características del lote, manejo de las muestras, condiciones del estudio, métodos analíticos y materiales de envase primario y secundario.

4.1.29 Pruebas de fotoestabilidad: a las que sirven para demostrar que las características intrínsecas de fotoestabilidad de nuevos fármacos y medicamentos no sufren cambio alguno en caso de exposición a la luz.

4.1.30 Resultado fuera de tendencia: al dato obtenido del análisis de la muestra de un lote de estabilidad que no sigue la tendencia esperada, en comparación con los resultados analíticos de otras muestras de otros lotes de estabilidad o con respecto a resultados anteriores del mismo lote obtenidos durante el estudio de estabilidad.

4.1.31 Sistema contenedor-cierre: al conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen a la forma farmacéutica. Incluye tanto al envase primario como al secundario, si este último cumple la función de proporcionar protección adicional al producto.

4.1.32 Sitio de fabricación: al área total del proceso de fabricación de insumos donde se ubican todas las instalaciones y servicios, que cumple con las buenas prácticas de fabricación.

4.1.33 Vida útil: al intervalo de tiempo en el que un fármaco, medicamento o remedio herbolario permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, en el envase de comercialización.

4.1.34 Zona climática: al área geográfica clasificada por sus condiciones climáticas que prevalecen anualmente. Los Estados Unidos Mexicanos se consideran dentro de la Zona Climática II (subtropical, con posible humedad elevada), conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

4.2 Símbolos y Abreviaturas.

4.2.1 ±	más menos.
4.2.2 %	por ciento.
4.2.3 ºC	grados centígrados.
4.2.4 ANDAs	Solicitudes Abreviadas de Nuevos Medicamentos (por sus siglas en inglés, Abbreviated New Drug Application).
4.2.5 F.F.	Forma farmacéutica.
4.2.6 FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

4.2.7 FHEUM Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos.

4.2.8 HR humedad relativa.

4.2.9 m/m masa sobre masa.

4.2.10 mL mililitro

5. Fármaco nuevo

5.1 Selección de lotes. Previo al inicio del estudio de estabilidad se debe realizar un análisis completo del fármaco. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes piloto del fármaco fabricados por la misma ruta de síntesis y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción.

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

5.2 Sistema contenedor-cierre. Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su almacenamiento y distribución.

5.3 Parámetros a evaluar y metodología analítica. El protocolo del estudio de estabilidad debe incluir los parámetros o especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad o eficacia e incluir la descripción de los métodos analíticos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad.

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

5.4.1 Caso general:

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR.

**Si 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

5.4.1.1 Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25°C ± 2°C/60% ± 5% HR, y ocurren cambios significativos durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo pruebas adicionales a la condición intermedia y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, a menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio bajo esta condición al momento de solicitar el registro sanitario del medicamento, y continuar el estudio hasta 12 meses.

5.4.1.2 Se considerará cambio significativo a cualquier resultado fuera de especificación o de tendencia.

5.4.1.3 Para un fármaco con un periodo de reanálisis propuesto, de al menos 12 meses, el estudio de estabilidad a largo plazo debe realizarse con una frecuencia de análisis de cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo año y después anualmente al menos hasta cubrir el periodo de caducidad/reanálisis para el fármaco.

5.4.2 Fármacos para almacenarse bajo condiciones de refrigeración:

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

Tabla con formato

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

5.4.3 Fármacos para almacenarse bajo condiciones de congelación:

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

5.4.4 Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a ~~5°C ± 3°C para congelación o a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR para refrigeración, durante un periodo probado, según sea el caso.~~:

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad por excursiones de temperatura para fármacos que se almacenan en condiciones de congelación	Tres ciclos de 1 semana a condición en etiqueta seguida de 1 día a 5°C ± 3°C seguido de almacenamiento a condición de etiqueta hasta completar el estudio.	12 meses	Inicio del estudio, al final de cada ciclo, y a los 3, 6, 9 y 12 meses de iniciado el estudio.
Estabilidad por excursiones de temperatura para fármacos que se almacenen en condiciones de refrigeración	Tres ciclos de 1 semana a 5°C ± 3°C seguida de 1 día a 15°C ó 20°C ó 25°C ± 3°C/ 60% ± 5% HR seguido de almacenamiento a 5°C ± 3°C hasta completar el estudio.** Tres ciclos de 1 semana a 5°C ± 3°C seguido de 1 día a 0°C ± 2°C seguido de almacenamiento a 5°C ± 3°C hasta completar el estudio ***	12 meses	Inicio del estudio, al final de cada ciclo, y a los 3, 6, 9 y 12 meses de iniciado el estudio.

Tabla con formato

** La selección de la temperatura (15°C ó 20°C ó 25°C) debe determinarse acorde a la sensibilidad térmica del fármaco, pudiendo ser distinta si se justifica científicamente.

***En caso de estar en presentación líquida que no se afecta con la congelación. Para los casos que si se afectan con la congelación sólo requiere reportarse la temperatura de congelación.

5.4.5 Las características intrínsecas de la fotoestabilidad de un fármaco nuevo deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no modifica alguna de sus características. Las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en al menos un lote conforme a lo indicado en la guía mencionada en el punto 3.7 de esta Norma.

6. Fármaco conocido

6.1 Selección de lotes. Previo al inicio del estudio de estabilidad se debe realizar un análisis completo del fármaco. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo de acuerdo a alguna de las dos opciones siguientes:

6.1.1 Opción 1: En al menos 2 lotes de producción fabricados por la misma ruta de síntesis y bajo las condiciones de estudio indicadas en el punto 6.5, de esta Norma y someter un tercer lote de producción una vez que ésta sea continua.

6.1.2 Opción 2: En 3 lotes piloto fabricados por la misma ruta de síntesis, bajo las condiciones de estudio indicadas en el punto 6.5, de esta Norma. En esta opción los tres primeros lotes de producción deben ser sometidos a estudios de estabilidad a largo plazo utilizando el mismo protocolo.

6.2 Análisis inicial del fármaco. Conforme a lo establecido en el punto 5.1.1, de esta Norma.

6.3 Sistema contenedor-cierre. Conforme a lo establecido en el punto 5.2, de esta Norma.

6.4 Parámetros a evaluar y metodología analítica. Conforme a lo establecido en el punto 5.3, de esta Norma.

6.5 Condiciones del estudio. Conforme a lo establecido en el punto 5.4, de esta Norma.

6.5.1 Caso general:

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	3 meses	0, 1 y 3 meses
Estabilidad a condición intermedia **	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses (opción 1) 12 meses (opción 2)	0, 3 y 6 meses 0, 3, 6, 9 y 12 meses

*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR.

**Si 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

6.5.1.1 Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25°C ± 2°C/ 60% ± 5% HR, y ocurren cambios significativos, conforme a lo indicado en el punto 5.4.1.2 de esta Norma, durante los 3 meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben evaluar los parámetros indicados en el punto 10.1, de esta Norma, a la condición intermedia según su forma farmacéutica. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, a menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio bajo esta condición al momento de solicitar el registro sanitario, y continuar el estudio hasta 12 meses.

6.5.1.2 Cambio significativo. Conforme a lo establecido en el punto 5.4.1.2, de esta Norma.

6.5.1.3 Periodo de reanálisis. Conforme a lo establecido en el punto 5.4.1.3, de esta Norma.

6.5.2 Fármacos sensibles a la temperatura. Aplicar las condiciones de refrigeración y/o congelación indicadas en fármaco nuevo. Conforme a lo establecido en los puntos 5.4.2, 5.4.2.1 y 5.4.3, de esta Norma.

7. Medicamento nuevo

7.1 Selección de lotes. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes de producción; o lotes piloto del medicamento, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa utilizada en los estudios clínicos fase III, y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. 1 de los 3 lotes del estudio puede ser de menor tamaño si se justifica conforme al punto 4.1.17, de esta Norma. Cuando sea posible, los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del ingrediente activo.

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

7.3 Parámetros a evaluar y metodología analítica. El protocolo del estudio debe incluir los parámetros o especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad o eficacia e incluir la descripción de los métodos analíticos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad.

7.4 Someter los datos obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a lo indicado en el punto 7.5, de esta Norma, según corresponda y los datos de la estabilidad a largo plazo disponibles mínimo 6 meses al tiempo de hacer el trámite de solicitud de registro.

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

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

7.5.1 Caso general:

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR.

**Si 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

7.5.1.1 Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25°C ± 2°C / 60% HR ± 5%, y ocurren cambios significativos durante el estudio de estabilidad acelerada, se debe llevar a cabo el estudio a condición intermedia y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo indicados en el punto 7.5.1.2, de esta Norma. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, a menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio al momento de solicitar el registro sanitario y continuarlo hasta 12 meses.

7.5.1.2 Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada a:

7.5.1.2.1 5% de variación de la potencia inicial; o bien, el no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos.

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

7.5.1.2.3 Cuando se excedan los límites de pH, de acuerdo a la forma farmacéutica.

7.5.1.2.4 Cuando se excedan los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación, de acuerdo a la forma farmacéutica.

7.5.1.2.5 Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas y pruebas de funcionalidad.

7.5.2 Para medicamentos contenidos en envases semipermeables, como bolsas de plástico, contenedores de plástico semirrígidos, ampolletas de plástico, frascos ámpula y frascos de plástico con o sin gotero, los cuales pueden ser susceptibles a la pérdida de peso, seguir el siguiente esquema:

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C / no más de 25% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / 40% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 40% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR.

**Si 30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

7.5.2.1 En el caso de que exista una pérdida de peso de más de 5% del valor inicial, durante los 3 primeros meses del estudio de estabilidad acelerada, presentar los datos de estabilidad a largo plazo.

7.5.2.2 Para contenedores menores o iguales a 1 mL o unidosis, una pérdida de peso de más de 5% del valor inicial, durante los 3 primeros meses del estudio de estabilidad acelerada, es aceptable si se justifica.

7.5.3 Para medicamentos contenidos en envases impermeables, como frascos de vidrio, frascos ámpula o ampolletas de vidrio selladas, los cuales proveen una barrera a la pérdida de peso, seguir el siguiente esquema:

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C / humedad ambiente o 75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C / humedad ambiente o 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / humedad ambiente o 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / humedad ambiente o 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / humedad ambiente o 60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C / humedad ambiente o 65% ± 5% HR.

**Si 30°C ± 2°C/ humedad ambiente o 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

7.5.4 Para medicamentos a almacenarse en condiciones de refrigeración, seguir el siguiente esquema:

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

7.5.5 Para medicamentos a almacenarse en condiciones de congelación seguir el siguiente esquema:

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

7.5.6 Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a: ~~5°C ± 3°C para congelación o a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR para refrigeración, durante un periodo probado, según sea el caso.~~

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad por excursiones de temperatura para medicamentos que se almacenan en condiciones de congelación	Tres ciclos de 1 semana a condición en etiqueta seguida de 1 día a 5°C ± 3°C seguido de almacenamiento a condición de etiqueta hasta completar el estudio.	12 meses	Inicio del estudio, al final de cada ciclo, y a los 3, 6, 9 y 12 meses de iniciado el estudio.
Estabilidad por excursiones de temperatura para medicamentos que se almacenen en condiciones de refrigeración	Tres ciclos de 1 semana a 5°C ± 3°C seguida de 1 día a 15°C ó 20°C ó 25°C ± 3°C/ 60% ± 5% HR seguido de almacenamiento a 5°C ± 3°C hasta completar el estudio.** Tres ciclos de 1 semana a 5°C ± 3°C seguido de 1 día a 0°C ± 2°C seguido de almacenamiento a 5°C ± 3°C hasta completar el estudio ***	12 meses	Inicio del estudio, al final de cada ciclo, y a los 3, 6, 9 y 12 meses de iniciado el estudio.

** La selección de la temperatura (15°C ó 20°C ó 25°C) debe determinarse acorde a la sensibilidad térmica del medicamento, pudiendo ser distinta si se justifica científicamente.

***En caso de ser formas farmacéuticas líquidas que no se afectan con la congelación. Para los casos que si se afectan con la congelación sólo requiere reportarse la temperatura de congelación.

7.5.7 Las características intrínsecas de la fotoestabilidad de un medicamento nuevo deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no modifica alguna de sus características. Las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en al menos un lote conforme a lo indicado en la guía mencionada en el punto 3.7 de esta Norma.

8. Medicamento conocido o genérico y remedio herbolario

8.1 Selección de lotes. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes de producción; o lotes piloto del medicamento o remedio herbolario, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa utilizada en el estudio de intercambiabilidad para medicamentos genéricos, y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. 1 de los 3 lotes del estudio puede ser de menor tamaño si se justifica conforme al punto 4.1.17, de esta Norma. Cuando sea posible los lotes del medicamento o remedio herbolario deben ser producidos utilizando diferentes lotes del ingrediente activo.

8.2 Sistema contenedor-cierre. Conforme a lo establecido en el punto 7.2, de esta Norma.

8.3 Parámetros a evaluar y metodología analítica. Conforme a lo establecido en el punto 7.3, de esta Norma.

8.4 Someter los datos obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a lo indicado en el punto 8.5, de esta Norma y los datos de la estabilidad a largo plazo disponibles, mínimo 3 meses al tiempo de hacer el trámite de solicitud de registro sanitario o de clave alfanumérica.

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

8.5 Condiciones del estudio. Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento o del remedio herbolario; aplicar cualquiera de las condiciones siguientes:

8.5.1 Caso general:

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	3 meses	0, 1 y 3 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

***Es** decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR.

****Si** 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

8.5.1.1 Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25°C ± 2°C/60% HR ± 5%, y ocurren cambios significativos durante el estudio de estabilidad acelerada, se debe llevar a cabo el estudio a condición intermedia y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo indicados en el punto 8.5.1.2, de esta Norma. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, a menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio al momento de solicitar el registro sanitario o clave alfanumérica continuarlo hasta 12 meses.

8.5.1.2 Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada a:

8.5.1.2.1 5% de variación de la potencia inicial; o bien el no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos. Excepto para el caso de medicamentos vitamínicos.

8.5.1.2.2 10% de variación de la potencia inicial para los medicamentos herbolarios que tienen marcadores químicos que no tienen actividad terapéutica.

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

8.5.1.2.4 Cuando se excedan los límites de pH, de acuerdo a la forma farmacéutica.

8.5.1.2.5 Cuando se excedan los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación, de acuerdo a la forma farmacéutica.

8.5.1.2.6 Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas y pruebas de funcionalidad.

8.5.2 Para medicamentos o remedios herbolarios contenidos en envases semipermeables, se estará a los puntos 7.5.2, 7.5.2.1 y 7.5.2.2, de esta Norma. Para este caso, el periodo mínimo del estudio de estabilidad acelerada es de 3 meses y la frecuencia de análisis es 0, 1 y 3 meses.

8.5.3 Para medicamentos o remedios herbolarios contenidos en envases impermeables, se estará al punto 7.5.3, de esta Norma. Para este caso, el periodo mínimo del estudio de estabilidad acelerada es de 3 meses y la frecuencia de análisis es 0, 1 y 3 meses.

8.5.4 Para medicamentos o remedios herbolarios a almacenarse en condiciones de refrigeración, se estará al punto 7.5.4, de esta Norma. Para este caso, el periodo mínimo del estudio de estabilidad acelerada es de 3 meses y la frecuencia de análisis es 0, 1 y 3 meses.

8.5.5 Para medicamentos o remedios herbolarios a almacenarse en condiciones de congelación, se estará al punto 7.5.5, de esta Norma. Para este caso, el periodo mínimo del estudio de estabilidad a largo plazo es de 6 meses y la frecuencia de análisis es 0, 3 y 6 meses.

8.5.6 Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a: ~~5°C ± 3°C para congelación o a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR para refrigeración, durante un periodo probado, según sea el caso.~~

Tipo de estudio	**Condiciones de almacenamiento**	**Periodo mínimo**	**Frecuencia de análisis**
Estabilidad por excursiones de temperatura para medicamentos o remedios herbolarios que se almacenan en condiciones de congelación	Tres ciclos de 1 semana a condición en etiqueta seguida de 1 día a 5°C ± 3°C seguido de almacenamiento a condición de etiqueta hasta completar el estudio.	12 meses	Inicio del estudio, al final de cada ciclo, y a los 3, 6, 9 y 12 meses de iniciado el estudio.
Estabilidad por excursiones de temperatura para medicamentos o remedios herbolarios que se almacenen en condiciones de refrigeración	Tres ciclos de 1 semana a 5°C ± 3°C seguida de 1 día a 15°C ó 20°C ó 25°C ± 3°C/ 60% ± 5% HR seguido de almacenamiento a 5°C ± 3°C hasta completar el estudio.** Tres ciclos de 1 semana a 5°C ± 3°C seguido de 1 día a 0°C ± 2°C seguido de almacenamiento a 5°C ± 3°C hasta completar el estudio ***	12 meses	Inicio del estudio, al final de cada ciclo, y a los 3, 6, 9 y 12 meses de iniciado el estudio.

** La selección de la temperatura (15°C ó 20°C ó 25°C) debe determinarse acorde a la sensibilidad térmica del medicamento o remedio herbolario, pudiendo ser distinta si se justifica científicamente.

***En caso de ser formas farmacéuticas líquidas que no se afectan con la congelación. Para los casos que si se afectan con la congelación sólo requiere reportarse la temperatura de congelación.

8.5.7 Las características intrínsecas de la fotoestabilidad de un medicamento o remedio herbolario deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no modifica alguna de sus características. Las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en al menos 1 lote conforme a lo indicado en la guía mencionada en el punto 3.7 de esta Norma.

9. Gases medicinales en envases metálicos

9.1 Los gases: aire, argón, helio, nitrógeno, óxido nitroso, oxígeno, no requieren de estudios de estabilidad, sus moléculas son muy estables, su pureza, concentración y características, no se modifican, durante los procesos de obtención y envasado. Tampoco requieren estudios de estabilidad los gases que se obtienen por la separación fraccionada del aire.

9.2 Los envases que contienen gases medicinales deben demostrar su compatibilidad por medio de pruebas físicas y/o fisicoquímicas adecuadas en al menos 3 lotes.

9.3 Los envases o cilindros que contienen gases como dióxido de carbono, monóxido de carbono, óxido nítrico y sus mezclas, deben ser sometidos a estudios de estabilidad acelerada y determinar sus productos de degradación.

9.3.1 Realizar el estudio de estabilidad acelerada con 3 lotes y determinar la vida de anaquel del envase o cilindro, excepto para óxido nítrico, que deberá cumplir con lo establecido en el punto 10.6, de esta Norma.

9.3.2 El protocolo y el informe del estudio deberán cumplir con lo establecido en los puntos 10.25 y 10.26, de esta Norma.

9.4 El efecto de la temperatura se podrá evaluar en cilindros pequeños, que se sometan a estudios de estabilidad acelerada, siempre y cuando el cilindro sea de la misma composición y estén equipados con las mismas válvulas, de acuerdo a la tabla del punto 7.5.3, de esta Norma.

9.5 En caso de mezclas de gases medicinales, los estudios de estabilidad incluyen:

9.5.1 Ensayo de cada uno de los gases y de las impurezas, de acuerdo con la FEUM.

9.5.2 El punto anterior aplica también en el caso de mezclas de gases licuados.

9.5.3 Se debe evaluar la estabilidad de la mezcla de gases a temperaturas extremas, dependiendo del comportamiento de cada uno de los gases, dentro de un rango de temperatura de trabajo seguro para los cilindros.

9.5.4 Durante el tiempo que se utilice el cilindro debe ser evaluada la homogeneidad de la mezcla mediante un método analítico validado por el fabricante o por quien éste designe.

10. Consideraciones generales

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

10.1.1 PRUEBAS PARA SÓLIDOS.

	Tableta glóbulo, pastilla	**Cápsula**	**Polvo para reconstituir de uso oral, triturados**	**Polvo para reconstituir de uso parenteral**	**Polvo de uso tópico**	**Polvo para inhalación**
Apariencia/ Descripción/Aspecto	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Olor	✓2	✓2	✓2	NA	✓2	NA
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
pH	NA	✓1	✓2	✓2	NA	NA

Desintegración	✓3, 5	✓3	NA	NA	NA	NA
Disolución	✓2, 5	✓2	NA	NA	NA	NA
Dureza	✓4	NA	NA	NA	NA	NA
Humedad	✓	✓2	✓	✓	✓	✓
Resuspendibilidad	NA	NA	✓2	✓	NA	NA
Tiempo de reconstitución	NA	NA	✓2	✓	NA	NA
Contenido de conservadores	NA	NA	✓2	✓2	✓2	✓2
Límite microbiano (inicial y final)	✓6	✓	✓	NA	✓	✓
Esterilidad/Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial y final)	NA	NA	NA	✓	NA	NA
Identidad (inicial y final)	✓7	✓7	✓7	NA	✓7	NA

1. Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido.
2. Cuando aplique.
3. Cuando la disolución no es requerida.
4. Sólo para tableta sin recubrimiento.
5. Excepto glóbulos.
6. Sólo para remedios y medicamentos herbolarios.
7. Sólo para remedios herbolarios.

10.1.2 PRUEBAS PARA SEMISÓLIDOS.

	Supositorio y óvulo	**Gel, crema, ungüento tópico, jalea**	**Gel, crema y ungüento ótico u oftálmico**
Apariencia/ Descripción/Aspecto (incluyendo consistencia)	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓
Olor	✓1	✓1	✓1
Ensayo	✓	✓	✓
pH	NA	✓1	✓1
Material particulado	NA	NA	✓
Pérdida de peso	✓2	✓2	✓2
Viscosidad	NA	✓	✓
Contenido de conservadores	✓1	✓1	✓1
Esterilidad (inicial y final)	NA	NA	✓
Límite microbiano (inicial y final)	✓	✓	NA
Identidad (inicial y final)	NA	✓3	NA

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

10.1.3 PRUEBAS PARA LÍQUIDOS.

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

1. Cuando aplique.

2. Cuando el envase primario sea semipermeable.

3. Cuando sea de uso parenteral.

4. Sólo para medicamentos multidosis.

5. Sólo para remedios herbolarios.

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

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

Contenido de conservadores	✓1	NA	NA	✓1	✓1	NA
Adhesividad	NA	✓	NA	NA	NA	NA
Velocidad de liberación	NA	✓1	NA	NA	NA	✓
Pérdida de peso	✓	✓1	NA	✓2	✓	NA
Tamaño de partícula	✓	NA	NA	✓1	✓1	NA
Límite microbiano (inicial y final)	✓	✓1	NA	✓	✓	✓1
Esterilidad (inicial y final)	NA	✓1	NA	NA	NA	✓1
Identidad (inicial y final)	NA	✓3	NA	NA	NA	NA

1. Cuando aplique.

2. Cuando el envase primario sea semipermeable.

3. Sólo para remedio herbolario.

10.1.5 La prueba de ensayo no aplica para medicamentos homeopáticos y remedios herbolarios. Para la identidad en el caso de remedios herbolarios remitirse a las generalidades de la FHEUM.

10.2 Para fármacos y medicamentos, debe vigilarse que los productos de degradación que se observen durante los estudios de estabilidad, no rebasen los límites establecidos en la FEUM y sus suplementos. Cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente. Cuando no exista en ninguno de los casos anteriores debe evaluarse que los productos de degradación no representan un riesgo en la seguridad del fármaco o medicamento.

10.3 Cualesquiera otros parámetro físicos, químicos o biológicos del medicamento o remedio herbolario no mencionados en esta Norma que se vean afectados durante el estudio de estabilidad, se deben de determinar de acuerdo a lo que establece la FEUM y sus suplementos. Cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

10.4 Para las formas farmacéuticas no incluidas en esta Norma, las pruebas físicas, fisicoquímicas, químicas, microbiológicas y biológicas que se deben efectuar durante un estudio de estabilidad son aquellas que sean indicativas de estabilidad y que estén incluidas en la FEUM y sus suplementos. Cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

10.5 En el caso de medicamentos en los que el fabricante indique que para su administración pueden o deben ser mezclados con otro medicamento u otra sustancia, se debe llevar a cabo el estudio de estabilidad de la mezcla obtenida, de acuerdo a las condiciones de conservación indicadas en la etiqueta.

10.6 Estabilidades en uso, el propósito de las pruebas de estabilidad en uso es para establecer el periodo de tiempo propuesto y la consideración de almacenamiento, ambos indicados en su etiqueta, durante el cual un medicamento para su uso en multidosis, reconstituido o diluido, puede ser usado mientras cumpla con las especificaciones, una vez abierto el envase primario y haya sido administrada la primera dosis.

10.6.1 Se requiere un mínimo de 2 lotes, los cuales podrán ser al menos 1 lote piloto, conforme al punto 4.1.17, de esta Norma. Al menos 1 de éstos debe haber sido sometido a los estudios de estabilidad de largo

plazo. Incluir protocolo de estabilidad en uso, las pruebas se realizarán en muestras del estudio a largo a plazo al inicio, al tercero, sexto mes y al periodo de conclusión del estudio o de caducidad propuesta.

10.7 Tratándose de productos biológicos, deberá cumplirse con lo indicado por la FEUM para estudios de estabilidad, incluyendo en los casos que proceda su potencia como actividad biológica. Cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

10.8 Si los estudios de estabilidad presentados para la obtención del registro sanitario o clave alfanumérica, bajo las condiciones establecidas en esta Norma son satisfactorios, se otorgará un período de caducidad tentativo de 24 meses.

10.8.1 Cuando el estudio de estabilidad a largo plazo de al menos 3 lotes comerciales demuestren un plazo mayor a 24 meses, se otorgará el período de caducidad correspondiente a la vida útil soportada.

10.9 Si los estudios de estabilidad a largo plazo presentados para la obtención del registro sanitario o clave alfanumérica, fueron realizados en lotes escalados o comerciales bajo las condiciones establecidas en este documento son satisfactorios y demuestren un plazo mayor a 24 meses, se otorgará la vida útil soportada.

10.10 Para aquellos casos en que las estabilidades se hayan realizado en el extranjero, aplicará lo correspondiente al punto 10.17, de la presente Norma.

10.11 Cuando por las características del fármaco, del medicamento o del remedio herbolario se requieran condiciones diferentes a las indicadas en los puntos 5.4, 6.5, 7.5 y 8.5, de esta Norma, para llevar a cabo el estudio de estabilidad, se deberán sustentar técnicamente.

10.12 La estabilidad a largo plazo de los lotes sometidos en el expediente de registro sanitario o clave alfanumérica debe continuar hasta cubrir el periodo de caducidad otorgado en el registro sanitario del medicamento o clave alfanumérica del remedio herbolario. El análisis de las muestras deberá ser cada 3 meses el primer año y cada 6 meses el segundo año y reportar los resultados a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

10.13 Si los lotes sometidos en el expediente de registro sanitario o clave alfanumérica fueron lotes piloto; después de otorgado éste, los 3 primeros lotes de producción, deberán ser sometidos a los periodos y condiciones de estabilidad a largo plazo. El análisis de las muestras deberá realizarse al menos al periodo autorizado y hasta un máximo de 5 años.

10.14 Programa anual de estabilidades. 1 año después de haber fabricado los 3 primeros lotes de producción, debe implementarse un programa anual para los medicamentos registrados y comercializados para monitorear las características de estabilidad. Someter 1 lote de cada concentración en cada sistema contenedor-cierre aprobado bajo el esquema de estabilidad a largo plazo, en todos los años subsecuentes en los que se fabriquen o comercialicen en territorio nacional.

10.15 En los casos de estabilidad a largo plazo y programa anual, se pueden aplicar diseños de análisis reducido si se justifica, de acuerdo a lo indicado en la guía mencionada en el punto 3.8 de esta Norma; entendiéndose por diseños de análisis reducidos al:

10.15.1 Diseño por categoría, al diseño de un estudio de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo: concentración del fármaco, tamaño del contenedor cierre, cantidad de unidades), se analizan en todos los tiempos establecidos en un diseño completo. Se asume que la estabilidad del medicamento o del remedio herbolario en los factores de diseño intermedios está representada por la de los extremos de los mismos.

10.15.2 Diseño factorial fraccionado, al diseño de un estudio de estabilidad en el que sólo un grupo de muestras seleccionadas del total del número de muestras, se analizan a un punto de muestreo especificado. En los subsecuentes puntos de muestreo se seleccionan otros grupos de muestras y se lleva a cabo el análisis de éstas. Se asume que la estabilidad de las muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras a un punto de muestreo dado.

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

10.16.1 Cuando el titular del registro sanitario tiene un fabricante alterno del medicamento, con la misma fórmula cualicuantitativa en el mismo material de envase, mismo proceso de manufactura, mismas presentaciones y concentraciones del fármaco, mismo fabricante de fármaco, se deben presentar los resultados del estudio de estabilidad acelerada y de largo plazo de 3 lotes escalados o de producción.

10.16.2 Cuando un medicamento tiene más de un fabricante de fármaco debe cumplir con lo establecido en el Apéndice A Normativo, conforme al punto 10.21.3, de la presente Norma.

10.17 Para medicamentos o remedios herbolarios de importación el periodo de caducidad tentativo debe ser confirmado con estudios de estabilidad a largo plazo, de muestras comercializadas en territorio nacional, conservadas y analizadas ya sea en el país de origen o en territorio nacional. No confirman aquellos medicamentos o remedios herbolarios que hayan presentado todos los resultados con evidencia analítica en el informe de estabilidad a largo plazo realizado en el país de origen abarcando el periodo solicitado, con las condiciones y frecuencia de análisis de la presente Norma.

10.18 Se aceptan los estudios de estabilidad realizados en condiciones más severas que la Zona Climática II (subtropical, con posible humedad elevada), conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

10.19 Los datos de estabilidad obtenidos de los estudios de largo plazo de los 3 primeros lotes de producción o del programa anual, pueden ser utilizados para solicitar modificación de la vida útil del medicamento.

10.20 Si un fármaco o un aditivo permanece almacenado de acuerdo a las condiciones indicadas en la etiqueta, después de la fecha de reanálisis establecida, puede ser analizado con métodos indicativos de estabilidad para comprobar que cumple con sus especificaciones, y utilizarse durante un periodo no mayor a los 30 días después del análisis. Esto no aplica para antibióticos o fármacos cuya vía útil sea determinada por potencia.

10.21 Estudios de estabilidad para modificaciones a las condiciones de registro sanitario. Las modificaciones que requieren presentar estudios de estabilidad son:

10.21.1 Cambio de aditivos sin cambios en la forma farmacéutica o fármacos.

10.21.1.1 Esta modalidad contempla los siguientes niveles de modificación:

Nivel 1 **MODIFICACIONES MENORES**	**Nivel 2** **MODIFICACIONES MODERADAS**	**Nivel 3** **MODIFICACIONES MAYORES**
- Eliminación parcial o total de un componente que afecta el color o sabor del medicamento. - Cambio o eliminación del ingrediente de la tinta para impresión sobre el medicamento por otro ingrediente aprobado. - Cambio de aditivos, expresado en porcentaje (m/m) de la formulación total, menor o igual que los siguientes rangos: Aditivo — % Aditivo (m/m) del peso total de la F.F. Diluyente — ± 5 Desintegrante - Almidón — ± 3	- Cambio en el grado técnico de un aditivo. - Cambio de aditivos, expresado en porcentaje (m/m) de la formulación total, menor o igual que los siguientes rangos: Aditivo — % Aditivo (m/m) del peso total de la F.F. Diluyente — ± 10 Desintegrante - Almidón — ± 6 -Otro — ± 2 Aglutinante — ± 1 Lubricante -Estearato de Mg o Ca — ± 0.5	- Cualquier cambio cualitativo o cuantitativo en los aditivos que estén fuera de los niveles 1 y 2. - Para el caso de medicamentos biotecnológicos o biológicos, cualquier cambio cualitativo o cuantitativo en los aditivos que provoquen cambios en las propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del mismo.

-Otro ± 1 Aglutinante ± 0.5 Lubricante ± 0.25 -Estearato de Mg o Ca -Otro ± 1 Deslizante ± 1 -Talco -Otro ± 0.1 Recubrimiento ± 1 El efecto total del cambio de todos los aditivos no debe de ser más de un total de 5%.	-Otro ± 2 Deslizante ± 2 -Talco -Otro ± 0.2 Recubrimiento ± 2 El efecto total del cambio de todos los aditivos no debe de ser más de un total de 10%.	

10.21.1.2 Véase Apéndice A Normativo.

10.21.2 Cambio en los procesos de fabricación que impacten en las especificaciones y/o calidad del medicamento.

10.21.2.1 Esta modalidad contempla los siguientes niveles de modificación:

Nivel 1 MODIFICACIONES MENORES	Nivel 2 MODIFICACIONES MODERADAS	Nivel 3 MODIFICACIONES MAYORES
No aplica.	- Cambio en el tamaño de lote de más de 10 veces el tamaño del lote piloto o del lote utilizado para estudios clínicos. - Cambio a un equipo de diferente diseño y/o diferente principio de operación. - Cambios en los parámetros del proceso tales como tiempo de mezclado, velocidad de operación fuera de los rangos establecidos en la validación contenidos en el expediente de registro.	- Cambios en el tipo de proceso, tal como de granulación húmeda a compresión directa de 1 polvo seco. - Para el caso de medicamentos biotecnológicos o biológicos, cualquier cambio en el proceso de fabricación que provoquen cambios en las propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del mismo.

10.21.2.2 Ver Apéndice A Normativo.

10.21.3 Cambio del fabricante del fármaco o inclusión de un fabricante alterno o cambio en el proceso de fabricación del fármaco.

10.21.3.1 Esta modalidad contempla los siguientes niveles de modificación:

Nivel 1 MODIFICACIONES MENORES	Nivel 2 MODIFICACIONES MODERADAS	Nivel 3 MODIFICACIONES MAYORES
- Cambio del sitio de fabricación, dentro del establecimiento previamente autorizado, donde se utilizan los mismos equipos, procedimientos normalizados de operación, condiciones ambientales y controles.	- Cambio del sitio de fabricación o adición de fabricante alterno del fármaco. Con modificaciones moderadas en donde las especificaciones y datos de los parámetros de calidad son esencialmente los mismos a los previamente autorizados.	- Cambio del sitio de fabricación o adición de un fabricante alterno del fármaco. Con modificaciones mayores con probabilidad de tener un impacto significativo en la calidad y la farmacocinética. Estos cambios son por ejemplo, proceso de fabricación, procedimientos normalizados de operación, equipo, condiciones ambientales y controles, entre otros que modifiquen las especificaciones o los parámetros de calidad.

		- Cualquier cambio o inclusión del fabricante del biofármaco de los medicamentos biotecnológicos o biológicos.

10.21.3.2 Véase Apéndice A Normativo.

10.21.4 Cambio del sitio de fabricación del medicamento, sin cambio en el proceso de fabricación. De extranjero a nacional. De nacional a extranjero. De nacional a nacional. De extranjero a extranjero. Inclusión de fabricante alterno nacional o extranjero.

10.21.4.1 Véase Apéndice A Normativo.

10.21.5 Cambio en el envase primario o inclusión de un alterno.

10.21.5.1 Esta modalidad contempla los siguientes niveles de modificación:

Nivel 1 **MODIFICACIONES MENORES**	Nivel 2 **MODIFICACIONES MODERADAS**	Nivel 3 **MODIFICACIONES MAYORES**
- Cambio en el tamaño del envase primario fuera del rango aprobado. - Adición o cambio de un componente para aumentar la protección dentro del mismo sistema (desecante o sello de la tapa).	- Cambio en las especificaciones del envase primario que tengan impacto en la estabilidad del medicamento.	- Cambio o inclusión de envase primario.

10.21.5.2 Véase Apéndice A Normativo.

10.21.6 Cambio al periodo de caducidad autorizado.

10.21.6.1 Véase Apéndice A Normativo.

10.21.7 Cambio del sitio de acondicionado primario o inclusión de un sitio de acondicionado primario alterno (sin cambio en el material de envase primario previamente autorizado).

10.21.7.1 Esta modalidad contempla los siguientes niveles de modificación:

Nivel 1 **MODIFICACIONES MENORES**	Nivel 2 **MODIFICACIONES MODERADAS**
- Sin cambio en el proceso de acondicionamiento.	- Con cambio en el proceso de acondicionamiento.

10.21.7.2 Véase Apéndice A Normativo.

10.21.8 Inclusión de Combo. A la presentación de dos o más medicamentos con registro sanitario vigente, que se comercializan en un mismo envase secundario, bajo una nueva denominación distintiva, que están destinados a tratar un padecimiento específico.

10.21.8.1 Véase Apéndice A Normativo.

10.21.9 Inclusión de nuevas concentraciones, conservando el mismo fármaco, forma farmacéutica, la clasificación conforme al artículo 226, de la Ley General de Salud, consideración de uso, vía de administración e indicación terapéutica.

10.21.9.1 Véase Apéndice A Normativo.

10.21.10 Cambio en el diluyente. Este apartado contempla las modificaciones en el fabricante del diluyente (por cambio del previamente autorizado o adición de uno alterno), cambio en el envase primario o en la formulación del mismo.

10.21.10.1 Véase Apéndice A Normativo.

10.21.11 Cambio en las condiciones de almacenamiento y conservación.

10.21.11.1 Véase Apéndice A Normativo.

10.21.12 Realizar el estudio de estabilidad correspondiente, de acuerdo a lo indicado en el Apéndice A Normativo, y presentar los datos conjuntamente con la solicitud de modificación a las condiciones de registro sanitario.

10.22 Cuando un lote de fármaco, medicamento o remedio herbolario sea reprocesado o retrabajado, según sea el caso, desde las etapas de producción hasta producto semiterminado e implique cambios significativos respecto al proceso original, se debe someter el lote a estabilidad acelerada y analizar la muestra al tiempo máximo de esta condición, los resultados deberán demostrar que el producto cumple con las especificaciones de liberación establecidas en el expediente sometido ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para obtener el registro sanitario.

10.23 Cuando se cambie el método analítico durante el estudio de estabilidad, se debe demostrar que los 2 métodos son equivalentes mediante el proceso de validación.

10.24 Todos los análisis que se lleven a cabo durante el estudio de estabilidad, deben hacerse conforme a las Buenas Prácticas de Laboratorio incluidas como Apéndice V de la FEUM y reportarse con métodos indicativos de estabilidad.

10.25 Protocolo del estudio. Debe contener la siguiente información:

10.25.1 Nombre del fármaco y fabricante;

10.25.2 En el caso de medicamentos: fabricante, forma farmacéutica, presentación y concentración; y en el caso de remedios herbolarios: fabricante, forma farmacéutica, presentación

10.25.3 Tipo, tamaño, número de lotes y fecha de fabricación;

10.25.4 Descripción sistema contenedor-cierre;

10.25.5 Condiciones del estudio;

10.25.6 Tiempos de muestreo y análisis;

10.25.7 Parámetros de prueba;

10.25.8 Especificaciones de estabilidad;

10.25.9 Referencia de los métodos analíticos por parámetro;

10.25.10 Diseño reducido de análisis, cuando se justifique, y

10.25.11 Nombre y firma del responsable sanitario.

10.26 Informe del estudio. Debe contener la siguiente información:

10.26.1 Nombre del fabricante del (los) fármaco(s), del medicamento o del remedio herbolario y del sitio donde se realizó el estudio de estabilidad;

10.26.2 Nombre del fármaco, medicamento o remedio herbolario, forma farmacéutica, presentación y concentración;

10.26.3 Número(s) y tamaño(s) del (los) lote(s) y fecha(s) de fabricación;

10.26.4 Descripción del sistema contenedor-cierre;

10.26.5 Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento y fecha de inicio y término del estudio;

10.26.6 Cromatogramas, espectrogramas tipo o representativos o evidencia analítica gráfica generada de los lotes montados en estabilidad al inicio y fin del estudio;

10.26.7 Conclusiones;

10.26.8 Propuesta del periodo de caducidad y

10.26.9 Nombre y firma del responsable sanitario.

10.27 Para medicamentos con fármacos nuevos, durante los estudios clínicos de fases I, II y III el fabricante debe demostrar la estabilidad del material clínico hasta el tiempo máximo de duración del estudio.

10.28 Cuando por cualquier circunstancia se requiere tener almacenada alguna materia prima surtida, granel o producto semiterminado, sin continuar con el paso siguiente de su proceso de manera inmediata, los tiempos no deberán exceder de los indicados en la tabla siguiente, así como las pruebas mínimas que se requieren sean ejecutadas para comprobar que tales insumos se mantienen dentro de las especificaciones de calidad establecidas. En caso de exceder el periodo máximo de almacenamiento deberá justificarse con estudios de estabilidad en las condiciones de almacenamiento que se establezcan.

Etapa del proceso.	Periodo máximo de almacenamiento.	Pruebas mínimas.

Materias primas fraccionadas (almacenadas en envases similares a los del envase original del fabricante y bajo las mismas condiciones controladas establecidas en la etiqueta).	30 días.	Apariencia y límites microbianos.
Soluciones preparadas, pastas, soluciones y suspensiones para recubrimiento.	24 horas.	Aspecto, viscosidad, sedimentación, pH y límites microbianos.
Granulados.	30 días.	Aspecto, humedad, densidad aparente y densidad compactada.
Mezclas (secas y húmedas).	2 días.	Apariencia, límites microbianos, humedad, uniformidad de contenido.
Tabletas sin recubrir (almacenadas en contenedores adecuados).	30 días.	Apariencia, dureza, desintegración, disolución (si alguno de los anteriores se modifica), límites microbianos.
Tabletas recubiertas (almacenadas en contenedores adecuados).	30 días.	Apariencia, dureza, desintegración, disolución (si alguno de los anteriores se modifica).

11. Concordancia con normas internacionales

Esta Norma es equivalente a los siguientes estándares internacionales.

11.1 European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use & Committee for medicinal products for veterinary use. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, 2006.

11.2 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (Feb. 2003)

11.3 Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Guidance for Industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Draft, June 1998).

11.4 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms (Nov. 1996).

11.5 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Feb. 2002).

11.6 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH ICH Harmonised Tripartite Guideline 5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.

12. Bibliografía

12.1 Ley General de Salud.

12.2 Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

12.3 Reglamento de Insumos para la Salud.

12.4 Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

12.5 Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

12.6 Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Draft, June 1998).

12.7 European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use & Committee for medicinal products for veterinary use. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, 2006.

12.8 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (Feb. 2003).

12.9 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms (Nov. 1996).

12.10 Health Canada. Guidance for Industry: Stability Testing of Existing Drug Substances and Products, 2003.

12.11 Health Canada. Guidance for Industry: Identification, Qualification, and Control of related impurities in Existing Drugs (April 1999, Draft No. 4).

12.12 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline 5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.

12.13 Scale-up and Post-Approval Changes (SUPAC) Guidance, Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro 1 Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation.

12.14 Drug Stability: Principles and Practices, Carstensen and Rhodes, Third Edition, USA 2000.

12.15 International Pharmaceutical Product Registration: Stability Data, Cartwright & Matthews, USA 1995.

12.16 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q3A(R): Impurities in New Drug Substances (Feb. 2002).

12.17 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q3B(R): Impurities in New Drug Products (Feb. 2003).

12.18 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q3C: Impurities Residual Solvents (Dec. 1997).

12.19 Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry (:

12.19.1 ANDAs: Impurities in Drug Products (Dec. 1998).

12.19.2 ANDAs: Impurities in Drug Substances (Nov. 1999).

13. Observancia de la norma

La vigilancia del cumplimiento de la presente Norma corresponde a la Secretaría de Salud y a las entidades federativas, en sus respectivos ámbitos de competencia.

14. Vigencia

Esta Norma entrará en vigor a los 180 días naturales posteriores al de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

TRANSITORIO

PRIMERO.- La entrada en vigor de la presente Norma, deja sin efectos la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos (modifica a la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos, publicada el 3 de agosto de 1996), publicada en el Diario Oficial de la Federación el 4 de enero de 2006

SEGUNDO.- La entrada en vigor de la presente Norma, deja sin efectos el punto 9.8.6, de la Norma Oficial Mexicana NOM-248-SSA1-2011, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de remedios herbolarios, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 22 de marzo de 2012.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 10 de febrero de 2015.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Mikel Andoni Arriola Peñalosa**.- Rúbrica.

Apéndice A Normativo.

Modificaciones a las Condiciones de Registro.

Tipo de Modificación	Nivel 1 MODIFICACIONES MENORES	Nivel 2 MODIFICACIONES MODERADAS	Nivel 3 MODIFICACIONES MAYORES
Cambio de aditivos sin cambio en la forma farmacéutica o fármacos.	NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.

Cambio en la fabricación que impacten en las especificaciones y/o calidad del medicamento.	Tamaño de lote.	NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.	NO APLICA
	Equipo.	NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.	NO APLICA
	Proceso.	NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.
Cambio o inclusión de fabricante del fármaco.		NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.
Cambio o inclusión de fabricante del medicamento.		NO APLICA	NO APLICA	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.
Cambio en el envase primario o inclusión de un alterno.		NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Cambio en el periodo de caducidad		NO APLICA		3 Lotes a estabilidad a largo plazo completo.
Cambio o inclusión de acondicionador primario		NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	NO APLICA
Inclusión de combo		NO APLICA	NO APLICA	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Inclusión de nueva concentración.		NO APLICA	NO APLICA	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Cambio en el diluyente		NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	NO APLICA
Cambio en las condiciones de almacenamiento y conservación		NO APLICA	NO APLICA	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo

---