

SECRETARIA DE SALUD

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).

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

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-2005, ESTABILIDAD DE FARMACOS Y MEDICAMENTOS (MODIFICA A LA NOM-073-SSA1-1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS, PUBLICADA EL 3 DE AGOSTO DE 1996).

ERNESTO ENRIQUEZ RUBIO, Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3 fracción XXIV, 13 Apartado A fracción I, 17 bis, 194, 194 Bis, 195, 197, 201, 210 al 214, 257 al 261 y demás aplicables de la Ley General de Salud; 3 fracción XI, 38 fracción II, 40 fracciones I, V, XI y XII; 41, 43, 47, 51 y 52 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 9, 10, 11, 15, 100, 102, 109, 111 y demás aplicables del Reglamento de Insumos para la Salud; 28 y 39 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, 2 literal C fracción II, y 34 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y 3o. fracciones I y II del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, me permito ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación de 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).

CONSIDERANDO

Que con fecha 27 de noviembre de 2002, en cumplimiento con lo previsto en el artículo 46 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, la Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud presentó al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el anteproyecto de la presente Norma Oficial Mexicana.

Que con fecha del 20 de agosto de 2003, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de la presente Norma Oficial Mexicana, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentarán sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

Que con fecha previa, fueron publicadas en el Diario Oficial de la Federación, las respuestas a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, en los términos del artículo 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

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

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-2005. ESTABILIDAD DE FARMACOS Y MEDICAMENTOS (MODIFICA A LA NOM-073-SSA1-1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS, PUBLICADA EL 3 DE AGOSTO DE 1996)

PREFACIO

En la elaboración de la presente Norma Oficial Mexicana participaron los siguientes organismos e instituciones:

SECRETARIA DE SALUD

Dirección General de Asuntos Jurídicos

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS

Comisión de Autorización Sanitaria

Comisión de Evidencia y Análisis de Riesgos

Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Escuela Superior de Medicina
Centro de Investigación y Estudios Avanzados
CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA
CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA TRANSFORMACION
Sección 89
COLEGIO NACIONAL DE QUIMICOS FARMACEUTICOS BIOLOGOS, MEXICO, A.C.
COMISION INTERINSTITUCIONAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, A.C.
PRODUCCION QUIMICO FARMACEUTICA, A.C.
ASOCIACION MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACEUTICOS, A.C.
ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACEUTICAS
CENTRO A.F. DE ESTUDIOS TECNOLOGICOS, S.A.
BAYER DE MEXICO, S.A. DE C.V.
GRUPO ROCHE SYNTEX DE MEXICO, S.A. DE C.V.
LABORATORIOS KENER, S.A. DE C.V.
LABORATORIOS PISA, S.A. DE C.V.
LABORATORIOS SILANES, S.A. DE C.V.
MERCK SHARP AND DOHME DE MEXICO, S.A. DE C.V.
SANOFI-SYNTHELABO DE MEXICO, S.A. DE C.V.
NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.

INDICE

0. Introducción
 1. Objetivo
 2. Campo de aplicación
 3. Referencias
 4. Definiciones, símbolos y abreviaturas
 5. Fármaco nuevo
 6. Fármaco conocido
 7. Medicamento nuevo
 8. Medicamento conocido
 9. Consideraciones generales
 10. Concordancia con normas internacionales
 11. Bibliografía
 12. Observancia de la Norma
 13. Vigencia
- Apéndices

0. Introducción

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

1. Objetivo

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

2. Campo de aplicación

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

3. Referencias

3.1. Norma Oficial Mexicana NOM-008-SCFI-1993, Sistema General de Unidades de Medida.

3.2. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de Medicamentos.

3.3. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

3.4. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

4. Definiciones, símbolos y abreviaturas

Para efectos de la presente Norma se entiende por:

4.1. Definiciones.

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

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

4.1.3. **Diseño de análisis completo.** Diseño de un estudio de estabilidad que contempla el análisis de todos los parámetros a todas las condiciones establecidas en el protocolo.

4.1.4. Diseños de análisis reducidos

4.1.4.1. **Diseño por categoría.** 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 en los factores de diseño intermedios está representada por la de los extremos de los mismos.

4.1.4.2. **Diseño factorial fraccionado.** 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.

4.1.5. **Envase primario.** Elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto con el fármaco o el medicamento.

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

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

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

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

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

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

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

4.1.13. **Programa Anual de Estabilidad.** Estudios diseñados para verificar la estabilidad del fármaco o del medicamento a partir de lotes de producción, bajo las condiciones de estabilidad a largo plazo.

4.1.14. **Fármaco.** Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se

presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

4.1.15. Fármaco conocido. Al fármaco que ha sido utilizado previamente en el país.

4.1.16. Fármaco nuevo. Al fármaco que no ha sido utilizado previamente en el país.

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

4.1.18. Fecha de reanálisis. Fecha en la que un fármaco o un aditivo se analiza para asegurar que sigue siendo adecuado para su uso.

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

4.1.20. Lote. A La cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

4.1.21. Lote de producción. Lote destinado para comercialización.

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

4.1.23. Medicamento. Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

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

4.1.25. Medicamento nuevo. Al medicamento que no ha sido registrado previamente en el país.

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

4.1.27. Modificación mayor. A aquella que produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 3 de la Clasificación de Modificaciones.

4.1.28. Modificación menor. A aquella que no produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 1 de la Clasificación de Modificaciones.

4.1.29. Modificación moderada. A aquella que puede producir un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 2 de la clasificación de Modificaciones.

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

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

4.1.32. Protocolo de estabilidad. Diseño del estudio relativo a pruebas y criterios de aceptación, características del lote, manejo de las muestras, condiciones del estudio, métodos analíticos y materiales de envase.

4.1.33. Periodo de reanálisis. Es el tiempo durante el cual un fármaco o un aditivo permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo condiciones de almacenamiento definidas.

4.1.34. 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.

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

4.1.36. Vida útil. Es el intervalo de tiempo en el que un medicamento o fármaco permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, en el envase de comercialización.

4.1.37. Zona climática. Area geográfica clasificada por sus condiciones climáticas que prevalecen anualmente. Los Estados Unidos Mexicanos se consideran dentro de la Zona Climática II.

4.2. Símbolos y Abreviaturas.

± más menos

% por ciento

°C grados centígrados

HR humedad relativa

5. Fármaco nuevo

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

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

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

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

5.4.1. Caso general:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C/75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a 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 del medicamento, y continuar el estudio hasta 12 meses.

5.4.1.2. En este caso, se considera cambio significativo a cualquier no cumplimiento de las especificaciones de estabilidad establecidas.

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

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

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

5.4.3.1. Para evaluar el impacto de las excursiones cortas, fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a 5°C ± 3°C o a 25°C ± 2°C, durante un periodo apropiado, según sea el caso.

6. Fármaco conocido

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

Opción 1: En al menos dos lotes de producción fabricados por la misma ruta de síntesis y bajo las condiciones de estudio indicadas en 6.4, y someter un tercer lote de producción una vez que ésta sea continúa.

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

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

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

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

6.4.1. Caso general:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	40°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.

6.4.1.1. 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 3 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, y continuar el estudio hasta 12 meses.

6.4.1.2. En este caso, se considera cambio significativo a cualquier no cumplimiento de las especificaciones de estabilidad.

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

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

7. Medicamento nuevo

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

7.2. Sistema contenedor-cierre. 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 y especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento. Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

7.4. Someter los datos obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a lo indicado en el cuadro correspondiente y los datos de la estabilidad a largo plazo disponibles al tiempo de hacer el trámite de solicitud de registro.

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. 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 y continuarlo hasta 12 meses.

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

- 5 por ciento de variación de la potencia inicial, o bien el no cumplimiento del criterio de aceptación por potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos.
- Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación
- Cuando se excedan los límites de pH, cuando aplique.
- Cuando se excedan los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación, cuando aplique.

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

7.5.2. Medicamentos contenidos en envases permeables y semipermeables.

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

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	40°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.

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

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	40°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.

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

7.5.3.2. Para contenedores menores o igual a 1 mL, una pérdida de agua de más de 5% del valor inicial, durante los tres primeros meses del estudio de estabilidad acelerada, es aceptable si se justifica.

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

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

8. Medicamento conocido

8.1. Selección de lotes. Ver numeral 7.1.

8.2. Sistema contenedor-cierre. Ver numeral 7.2.

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

8.4. Someter los datos obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a lo indicado en el cuadro correspondiente y los datos de la estabilidad a largo plazo disponibles al tiempo de hacer el trámite de solicitud de registro.

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

8.5.1. Caso general:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$	3 meses	0, 1 y 3 meses
Estabilidad a condición intermedia**	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$	6 meses	0, 3, y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$ o $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$ o a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$

**Si $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$ es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

8.5.1.1. Cambios significativos. Ver numerales 7.5.1.1 y 7.5.1.2.

8.5.2. Casos particulares. Ver numerales 7.5.2, 7.5.3, 7.5.4 y 7.5.5.

Para estos casos, el periodo mínimo del estudio de estabilidad acelerada es de 3 meses y la frecuencia de análisis es 0, 1 y 3 meses.

9. Consideraciones generales

9.1. El estudio de estabilidad de un medicamento debe incluir las pruebas para las características mencionadas a continuación en cada una de las formas farmacéuticas. Cuando el medicamento no requiere de alguna de las pruebas indicadas, se deberá sustentar técnicamente su eliminación.

PRUEBAS PARA SOLIDOS

	Tableta y Gragea	Cápsula	Polvo para reconstituir de uso oral	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Polvo de uso tópico	Polvo para inhalación
Apariencia	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Olor	✓2	✓2	✓2	NA	NA	NA
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
pH	NA	✓1	NA	NA	NA	NA
Desintegración	✓3	✓3	NA	NA	NA	NA
Disolución	✓2	✓2	NA	NA	NA	NA
Dureza	✓4	NA	NA	NA	NA	NA
Humedad	✓	✓2	✓	✓	✓	✓

Resuspendibilidad	NA	NA	✓	✓	NA	NA
Tiempo de reconstitución	NA	NA	✓	✓	NA	NA
Contenido de Conservadores	NA	NA	✓2	✓2	✓2	✓2
Límite microbiano (inicio y final)	NA	✓	✓	NA	✓	✓
Esterilidad/Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial y final)	NA	NA	NA	✓	NA	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

Nota: En el caso de polvos para reconstituir, una vez reconstituidos, se deberán realizar las pruebas correspondientes a soluciones o suspensiones, según sea el caso, durante el periodo y condiciones de uso indicados en la etiqueta.

PRUEBAS PARA SEMISOLIDOS

	Supositorio y óvulo	Gel, crema y ungüento tópico	Gel, crema y ungüento óptico u oftálmico
Apariencia (incluyendo consistencia)	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓
Olor	✓	✓	✓
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 (inicio y final)	✓	✓	NA

- 1 Cuando aplique
- 2 Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable

PRUEBAS PARA LIQUIDOS

	Solución oral, tópica y Nasal	Solución, oftálmica, ótica y parenteral	Emulsión oral y tópica	Emulsión parenteral	Suspensión oral, tópica, y nasal	Suspensión oftálmica y parenteral
Apariencia	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Olor	✓	✓1	✓	✓1	✓	✓1
Claridad de la solución	✓	✓	NA	NA	NA	NA
pH	✓	✓	✓1	✓1	✓1	✓1
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenido de conservadores (Inicio y final)	✓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	✓	✓

- 1 Cuando aplique.
- 2 Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable.
- 3 Cuando sea de uso parenteral.
- 4 Sólo para medicamentos multidosis.

OTRAS FORMAS FARMACEUTICAS

	Aerosol para inhalación	Spray nasal: solución o suspensión	Aerosol tópico	Transdérmicos	Implantes de aplicación subcutánea, dispositivos vaginales e intrauterinos que liberan fármaco
Apariencia	✓	✓	✓	✓	✓
pH	NA	✓1	NA	NA	NA
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓
Contenido de agua	✓	NA	✓	NA	NA
Contenido de conservadores	✓1	✓1	✓1	NA	NA
Adhesividad	NA	NA	NA	✓	NA
Velocidad de liberación	NA	NA	NA	✓1	✓
Ensayo para cosolventes	NA	NA	✓1	NA	NA
Pérdida de peso	✓	✓2	✓	✓1	NA
Tamaño de partícula	✓	✓1	✓1	NA	NA
Límite microbiano (inicial y final)	✓	✓	✓	✓	✓1
Esterilidad (inicial y final)	NA	NA	NA	NA	✓1

1. Cuando aplique
2. Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable

9.2. 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 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 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.

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

9.4. 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 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 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.

9.5. 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.

9.6. Tratándose de productos biológicos, además de los parámetros en la forma farmacéutica descrita, se requiere de evaluar su potencia como actividad biológica, de acuerdo a lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus Suplementos. 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.

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

9.7.1. Cuando por las características del fármaco o del medicamento se requieran condiciones diferentes a las indicadas en los numerales 5.4, 6.4, 7.5 y 8.5, para llevar a cabo el estudio de estabilidad, se deberán sustentar técnicamente y concertar previamente el protocolo con la autoridad sanitaria.

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

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

9.10. Programa anual de estabilidades. Un año después de haber fabricado los tres primeros lotes de producción, debe implementarse un programa anual para los medicamentos registrados y comercializados para monitorear las características de estabilidad. Someter un lote de cada concentración en cada sistema contenedor-cierre aprobado bajo las condiciones de estabilidad a largo plazo, en todos los años subsecuentes en los que se fabrique.

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

9.12. 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.

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

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

9.15. Si un fármaco o un aditivo permanece almacenado de acuerdo a las condiciones indicadas en la etiqueta, después de la fecha de análisis establecida puede ser reanalizado para comprobar que cumple con sus especificaciones, y utilizarse durante un periodo no mayor a los 30 días después del análisis. El fármaco o aditivo puede analizarse varias veces y utilizarse mientras cumpla con las especificaciones establecidas. Esto no aplica para antibióticos.

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

9.16.1. Los cambios contemplados en esta norma son:

9.16.1.1. Componentes o composición de la formulación.

9.16.1.2. Tamaño de lote.

9.16.1.3. Fabricación.

9.16.1.3.1. Equipo.

9.16.1.3.2. Proceso.

9.16.1.4. Cambios en el fármaco.

9.16.1.5. Sistema contenedor-cierre.

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

9.17. Cuando un lote de fármaco o medicamento sea reprocesado o retrabajado, según sea el caso, se debe tener toda la información firmada por el responsable sanitario. Cuando el reproceso o retrabajo implique cambios significativos respecto al proceso original, se debe de confirmar la estabilidad del lote con un análisis adicional al tiempo máximo de la condición de estabilidad acelerada, que demuestre que no se modifican las especificaciones del producto.

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

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

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

9.20.1. Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica, presentación y concentración.

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

9.20.3. Tipo, tamaño y número de lotes.

9.20.4. Descripción sistema contenedor-cierre.

9.20.5. Condiciones del estudio.

9.20.6. Tiempos de muestreo y análisis.

9.20.7. Parámetros de prueba.

9.20.8. Especificaciones de estabilidad.

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

9.20.10. Diseño reducido de análisis, cuando se justifique.

9.20.11. Nombre y firma del responsable sanitario.

9.21. Informe del Estudio. Debe contener la siguiente información:

9.21.1 Nombre del fabricante del (los) fármaco(s) y/o del medicamento.

9.21.2. Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica, presentación y concentración.

9.21.3. Número y tamaño del (los) lote(s) y fecha de fabricación.

9.21.4. Descripción del sistema contenedor-cierre.

9.21.5. Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento y fecha de inicio y término del estudio.

9.21.6. Cromatogramas o espectrogramas representativos de los lotes montados en estabilidad al inicio y fin del estudio, si procede.

9.21.7. Conclusiones.

9.21.8. Propuesta del periodo de caducidad.

9.21.9. Nombre y firma del responsable sanitario.

9.22. 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. Concordancia con normas internacionales

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

11. Bibliografía

11.1. Ley General de Salud.- México: Diario Oficial de la Federación, 7 de febrero de 1984 y sus reformas y adiciones hasta el 28 de junio de 2005.

11.2. Ley Federal sobre Metrología y Normalización.- México: Diario Oficial de la Federación, 1 de julio de 1992 y sus reformas y adiciones hasta el 19 de mayo de 1999.

11.3. Reglamento de Insumos para la Salud.- México: Diario Oficial de la Federación, 4 de febrero de 1988 y su reforma del 19 de septiembre de 2003.

11.4. Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.- México: Diario Oficial de la Federación, 14 de enero de 1999.

11.5. Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.- México: Diario Oficial de la Federación, 13 de abril de 2004.

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

11.7. FDA/CDER Guidance for Industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Draft, June 1998)

11.8. ICH Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (Feb. 2003)

11.9. ICH Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms (Nov. 1996)

11.10. ICH Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Feb. 2002)

11.11. Canada/TPP Guidance for Industry: Stability Testing of Existing Drug Substances and Products (Sept. 1997 / Draft 02)

11.12. ICH5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.

11.13. SUPAC, Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro 1Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation.

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

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

11.16. ICH Q3A(R): Impurities in New Drug Substances (Feb. 2002)

11.17. ICH Q3B(R): Impurities in New Drug Products (Feb. 2003)

11.18. ICH Q3C: Impurities Residual Solvents (Dec. 1997)

11.19. Guidance for Industry (FDA/CDER):

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

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

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

12. Observancia de la norma

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

13. Vigencia

Esta Norma Oficial Mexicana entrará en vigor a los 120 días naturales posteriores al de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

México, D.F., a 20 de octubre de 2005.- El Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Ernesto Enríquez Rubio**.- Rúbrica.

APENDICES

Apéndice A Normativo

Modificaciones a las Condiciones de Registro

Tipo de Modificación		Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Componentes o Composición de la Formulación		Un lote a largo plazo	Un lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	Si hay estudios previos*: un lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
				Si no existen estudios previos*: tres lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Tamaño de Lote		Un lote a largo plazo	Un lote a 3 meses de estabilidad acelerada, y a largo plazo	
Fabricación	Equipo	Un lote a largo plazo	Si hay estudios previos*: un lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	
			Si no existen estudios previos*: tres lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	
	Proceso		Un lote a 3 meses de estabilidad acelerada, y a largo plazo	Si hay estudios previos*: un lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
				Si no existen estudios previos*: tres lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Fármaco				Tres lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Sistema Contenedor-Cierre		Un lote a largo plazo	Un lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	Tres lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo

*Estudios previos respecto a la estabilidad del medicamento, significa que existen datos de cinco años de experiencia comercial para medicamentos nuevos, o bien, tres años para medicamentos conocidos.