



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

"ARMONIZACIÓN DE FARMACOPEAS DE AMÉRICA, UN
CASO PRÁCTICO: MONOGRAFÍA CLORHIDRATO DE
AMIODARONA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

MONTESINOS SANTIAGO LUIS ANTONIO



MEXICO, D. F.

2005

0350554



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Sitio donde se desarrolla el tema:

FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



JURADO:

Presidente: QFB. Felipe A. Pérez Vega



Vocal: QFB. Antonio Hernández Cardoso

Secretario: Dra. Patricia Parra Cervantes

Suplente: QFB. Domitila Burgos Jara

Suplente: QFB. Francisca Robles López

SUSTENTANTE Luis Antonio Montesinos Santiago

DEDICATORIAS

Con todo mi amor a mis padres: Guadalupe y Laurentino.
Las personas más importantes en mi vida y el motivo de mis triunfos.
Gracias por su incondicional cariño y apoyo.

A mis hermanos: Verónica y Laurent.
Que han sido siempre un espejo en el que su hermano pequeño ha tratado de mirarse. En reconocimiento a su fortaleza.

A mis sobrinos: Laurent, Julieta y Samantha.
Un motivo más de perseverancia.

Y sobre todo a Dios: que me brinda la oportunidad de vivir y continuar en el camino correcto. Gracias por permitirme compartir mis alegrías con mis seres queridos.

AGRADECIMIENTOS

Al QFB. Antonio Hernández Cardoso.

Por haberme dado la posibilidad de realizar este trabajo y, al mismo tiempo, concederme la oportunidad de desempeñarme profesionalmente. Por sus consejos brindados, gracias.

A la Dra. Patricia Parra Cervantes.

Por su asesoría durante la realización de este trabajo, por compartir conmigo sus conocimientos y por recordarme lo importante que es la actitud personal.

A la Q. Ma. del Carmen Becerril Martínez, Directora de Farmacopea y Farmacovigilancia.

Por sus facilidades brindadas para la realización de este trabajo y concederme la oportunidad de desempeñarme profesionalmente.

A mis profesores.

Por transmitirme sus conocimientos, por dedicar parte de su vida en pos de la enseñanza y formarnos como profesionistas y mejores seres humanos.

A mis mejores amigos:

Erika García, Rafael Herrera, Juan C. Gallegos, Pedro Alaín, Juan C. Reyes Morales, Margarita Estrada y Salvador Cervantes. Por su amistad brindada en todo momento y su confianza.

“Hay hombres que luchan un día y son buenos.
Hay otros que luchan un año y son mejores.
Hay quienes luchan muchos años y son muy buenos.
Pero hay los que luchan toda la vida: esos son los imprescindibles.”

Bertolt Brecht



ÍNDICE

PRÓLOGO	1
INTRODUCCIÓN	2
I. MARCO TEÓRICO	
1. Las Farmacopeas, herramientas en la regulación sanitaria	3
1.1. La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)	3
1.2. La United States Pharmacopeial (USP)	5
1.3. La Farmacopea Argentina	5
1.4. La Farmacopea Brasileña	6
2. La Globalización	6
2.1. La Globalización y la Salud	8
3. Tratados de Libre Comercio firmados por México	9
3.1. Panorama comercial de México	11
4. Acuerdos Comerciales de las Américas en la Armonización	12
4.1. Tratado de Libre Comercio de América del Norte	12
4.2. Mercado Común del Sur	12
4.3. Grupo Andino	13
4.4. Comunidad del Caribe	13
4.5. Sistema de Integración Centroamericana	14
5. La Armonización, consecuencia de la Globalización	14
5.1. Armonización mundial: la Organización Mundial de la Salud a través de la Conferencia Internacional de Autoridades de Reglamentación Farmacéutica	15
5.2. Armonización Europea	16
5.3. ICH, Conferencia Internacional sobre Armonización	16
5.3.1. Los inicios	16
5.3.2. La concepción	17
5.3.3. El nacimiento y bautizo	17
5.3.4. Las primeras reuniones	17



5.3.5.	El Documento Técnico Común (DTC)	18
5.3.6.	Conferencias Realizadas	19
5.3.7.	Estado actual del ICH	19
5.3.8.	Futuro inmediato del ICH	19
5.3.9.	Impacto de las guías ICH para los no miembros	20
5.4.	Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RED PARF)	21
5.4.1.	La Conferencia Panamericana	23
5.4.2.	El Comité Directivo	24
5.4.3.	Los Grupos de Trabajo (GT)	25
5.4.4.	Líder de Expertos y Miembros	25
5.4.5.	El Grupo de Trabajo Farmacopea	27
5.5.	El Concepto de Armonización entre Farmacopeas	28
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
III.	OBJETIVOS	31
IV.	METODOLOGÍA	32
V.	RESULTADOS	33
VI.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	38
VII.	CONCLUSIONES	40
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
IX.	ANEXOS	47
Anexo 1.	Proceso de edición de monografías de la FEUM	47
Anexo 2.	Proceso de edición de monografías de la USP	48
Anexo 3.	Tratados de Libre Comercio firmados por México	49
Anexo 4.	El Clorhidrato de Amiodarona	50
Anexo 5.	Minutas del GT Farmacopea para el Clorhidrato de Amiodarona	57
Anexo 6.	Clorhidrato de Amiodarona publicada en la 8ª ed. de la FEUM	69
Anexo 7.	Formato estandarizado para la armonización de monografías	74
Anexo 8.	Propuestas de monografía de las Farmacopeas del GT, RED PARF	75



PRÓLOGO

El trabajo que a continuación se presenta, propone un protocolo para la armonización de nuevas monografías para el grupo de trabajo de Farmacopeas de América, dentro de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RED PARF) auspiciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

Dicho trabajo da a conocer la importancia de las farmacopeas en la regulación sanitaria dentro y fuera de nuestro país; el proceso de armonización de estas normas como consecuencia de la globalización que cada vez se acentúa más en todos los ámbitos, económico, político, cultural, etc. y los movimientos de armonización más importantes a nivel mundial.

El contenido del documento se ha organizado en tres secciones importantes: en el primero se ubica al marco teórico que presenta un resumen del sustento para llevar a cabo la armonización, que dicho sea, es de gran importancia para el área de la salud. En segundo lugar se exhibe el trabajo realizado por el comité de expertos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) en colaboración con la Industria Farmacéutica Nacional para la armonización de la primer monografía (clorhidrato de amiodarona) y el trabajo realizado por el grupo de las Farmacopeas de América (United States Pharmacopeial, Farmacopea Brasileña, Farmacopea Argentina y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos) en la RED PARF.

Por último, se presenta la propuesta de procedimiento para la armonización de las Farmacopeas de América, así como las sugerencias para agilizar éste proceso a través de un intercambio más eficiente de comunicación y una mejor elección de la siguiente monografía a armonizar, entre otras propuestas.

Se espera que la información sea de gran utilidad para el Grupo de Trabajo de las Farmacopeas de América, así como para los lectores que se interesen en el ámbito de la regulación sanitaria nacional e internacional.



INTRODUCCIÓN

La posibilidad de tener acceso a los productos farmacéuticos (medicamentos alopáticos y productos biológicos) se fundamenta en la necesidad de contar con políticas nacionales de medicamentos como parte de las políticas de salud.

La finalidad de los medicamentos es prevenir o tratar enfermedades y/o padecimientos de los seres humanos, por lo que están estrechamente vinculados a los adelantos producidos por las investigaciones y las políticas nacionales sobre investigación y reglamentación.

La industria farmacéutica, aún buscando ser multinacional, está obligada a cumplir requisitos nacionales. De ahí que la armonización de los requisitos técnicos para el desarrollo y registro de productos farmacéuticos en los países de la región presentan múltiples ventajas: reduce los requisitos para el registro de medicamentos que se identifiquen como innecesarios y repetidos sin perjuicio de aquellos que garantizan su inocuidad y eficacia; al mismo tiempo que permite el desarrollo de los productos farmacéuticos a menor costo y que su comercialización se realice más rápidamente. Esto influye directamente en la calidad del producto en el mercado nacional e internacional y agiliza la ampliación del mercado internacional. Ello en razón de los organismos de integración e intercambios económicos, salvaguardando así las consideraciones sanitarias a productos de gran valor comercial pero fundamentalmente de extraordinario valor sanitario como son los medicamentos.



I. MARCO TEÓRICO

1. Las Farmacopeas, herramientas en la regulación sanitaria

Hablando en materia de regulación de fármacos y medicamentos, existen órganos gubernamentales alrededor del mundo dedicados a la elaboración de normas de calidad para controlar la entrada y salida de éstos productos en cada país, este tipo de normas son conocidas como Farmacopeas (ver anexo 1 y 2).

1.1. La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)

En nuestro país, por definición de acuerdo al Reglamento de Insumos para la Salud (Título primero, Artículo 2, IX), “la FEUM es el documento expedido por la Secretaría de Salud (SSA) que consigna los métodos generales de análisis y los requisitos sobre la identidad, pureza y calidad de los fármacos, aditivos, medicamentos y productos biológicos”.

La Ley General de Salud establece en su Título Décimosegundo, Capítulo 1, Art. 195 que los medicamentos serán normados por la FEUM; por lo tanto, su alcance es en todo el territorio nacional e incide en toda la población mexicana.

Su uso es obligatorio para los establecimientos donde se realice alguna de las actividades relativas a la obtención, elaboración, fabricación, preparación, conservación, mezclado, acondicionamiento, envasado, manipulación, distribución, almacenamiento y expendio o suministro al público de medicamentos, materias primas para la elaboración de éstos y colorantes de medicamentos, así como laboratorios de control químico, biológico, farmacéuticos o de toxicología, para el estudio y experimentación de medicamentos y materias primas (Ley General de Salud, Art. 258, Diario Oficial de la Federación 25-jun-2003).

Su incidencia en la actividad Farmacéutica es en diversas y amplias áreas de impacto nacional; por ejemplo, en los registros sanitarios de productos farmacéuticos y en los procesos de verificación sanitaria de acuerdo al Reglamento de Insumos para la Salud en su Capítulo III, Art. 167, inciso (a), “para obtener el registro sanitario de un medicamento alopático se deberá presentar,



exclusivamente: La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la FEUM y sus suplementos".¹⁻²

El Laboratorio Nacional de Salud Pública rutinariamente analiza muestras utilizando los métodos de análisis indicados en la misma publicación como parte de la vigilancia de los medicamentos. También, los productores, importadores, almacenadores, distribuidores, expendedores de medicamentos alopáticos, homeopáticos y/o herbolarios deben poseer y utilizar las publicaciones especializadas de la FEUM, según su giro para asegurar que los productos que lleguen a los consumidores (público en general) cumplan con los requisitos mínimos de calidad que aseguren su eficacia y seguridad.

Las instituciones del sector salud consideran los requisitos de calidad que establecen las publicaciones de la FEUM para la adquisición, distribución y almacenamiento de medicamentos, para el suministro a los derecho-habientes; así como las instituciones de educación superior que en sus procesos de formación utilizan a la FEUM como el instrumento de control de calidad, razón por la cual es consultada en múltiples ocasiones en las aulas de docencia.

La FEUM, desde 1988 año en que se publicó la quinta edición, su enfoque ha sido fundamentalmente dirigida hacia la industria. Con éste cambio las empresas trasnacionales solicitaron la inclusión de nuevas moléculas, las cuales se evaluaron terapéuticamente. Sin embargo, diversos factores como el importante incremento de la presencia de industria farmacéutica transnacional en nuestro país, el incremento en la población, así como en la utilización de medicamentos de patente incentivó una mayor atención por la autoridad regulatoria nacional. Es decir, se dio un importante giro hacia el desarrollo de empresas que dieran respuesta a las necesidades de medicamentos de calidad.

Los tratados comerciales firmados por México establecen que todos los productos motivo de comercio exterior que se importen, deberán ser regulados y controlados de acuerdo a las leyes del país en el que se van a comercializar. Por lo tanto, cada país conservará su derecho a adoptar, aplicar y hacer cumplir sus propias normas.



1.2. La United States Pharmacopeial (USP)

La United States Pharmacopeial (Farmacopea de los Estados Unidos) es el estándar que fija la autoridad oficial para toda prescripción y medicamentos sin recetas, suplementos dietéticos, y otros productos del cuidado de la salud fabricados y vendidos en los Estados Unidos. La USP fija los estándares de calidad para estos productos y trabaja con los abastecedores del cuidado de la salud para ayudarles a alcanzar dichos estándares. USP es una organización independiente, basada en la ciencia de la salud pública; como organización no lucrativa independiente económicamente se financia a través de réditos de la venta de los productos y de los servicios que ayudan a asegurar el buen cuidado farmacéutico. Las contribuciones de USP a la salud pública son enriquecidas por la participación y vigilancia de los voluntarios que representan la farmacia, la medicina y otras profesiones del cuidado de la salud así como la academia, el gobierno, la industria farmacéutica y los planes de la salud. Su misión es promover la salud pública desarrollando y diseminando estándares e información de calidad para los medicamentos.³

1.3. La Farmacopea Argentina

La Farmacopea Argentina es el libro oficial donde se publican los fármacos, medicamentos y productos médicos necesarios o útiles para el ejercicio de la medicina y la farmacia, especificando lo concerniente al origen, preparación, identificación, pureza, valoración y demás condiciones que aseguran la uniformidad y calidad de las propiedades de los mismos.

Es de uso obligatorio para todas las farmacias, droguerías, empresas elaboradoras e importadoras; establecimientos comercializadores y/o distribuidores de drogas y medicamentos, así como de productos médicos que por sus características deban responder a especificaciones de la Farmacopea Argentina.

Como el medicamento se ha convertido en un producto de la industria farmacéutica, las Farmacopeas llegan a ser verdaderos códigos de normas de calidad indispensables para normalizar el mercado farmacéutico y establecer condiciones de calidad para que puedan distribuirse legalmente en el mercado, al resguardo de la Salud Pública.⁴



1.4. La Farmacopea Brasileña

La Farmacopea Brasileña es el código oficial farmacéutico para ese país, donde se establece la calidad de los medicamentos de uso en el Brasil. Su elaboración está a cargo de la Comisión Permanente de Revisión de la Farmacopea Brasileña (CPRFB), que es una comisión oficial nombrada por el Director-Presidente de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) y fue instituido junto a la dirección de medicamentos y productos; se constituyó por lo tanto, en una entidad propia de ANVISA. La Farmacopea Brasileña recibe actualmente la ayuda financiera directamente de ANVISA como resultado de los acuerdos para la realización de proyectos específicos tales como: elaboración de los fascículos de la Farmacopea y de las sustancias químicas de referencia entre otros. Por medio de la Universidad Federal de Santa María (UFSM) bajo la supervisión de la Fundación de Ayuda a la Tecnología y a la Ciencia (FATEC) realiza dichas tareas. La Farmacopea brasileña es responsable del establecimiento de las normas necesarias para la evaluación de la calidad de los medicamentos que están a disposición de la población brasileña y es de carácter obligatorio.⁵

2. Globalización

Se entiende por globalización “el proceso por el cual dos o más países deciden estrechar sus relaciones, creando mecanismos para la integración gradual de sus economías” (Simón L, 2000).

La globalización surge como consecuencia de la internacionalización cada vez más acentuada de los procesos económicos, los conflictos sociales y los fenómenos político-culturales, es un fenómeno nuevo y aún resulta difícil calcular sus consecuencias para el siglo XXI. Los ámbitos en los que mejor se refleja la globalización son la economía (sobre todo en los niveles comercial, financiero y organizativo) y la innovación tecnológica.

En sus inicios, el concepto de globalización se utilizó para describir los cambios en las economías nacionales, cada vez más integradas en sistemas sociales abiertos e interdependientes, sujetos a los efectos de la libertad de los mercados, las fluctuaciones monetarias y los movimientos especulativos de capital.



Pero en la actualidad el término se aplica en múltiples sentidos, se utiliza para reflejar la consideración del mundo como un gran hipermercado global en el cual se producen, se adquieren y se comercializan productos en cualquier parte del planeta. La palabra no se usa sólo referida a la globalización económica o financiera, sino que abarca muchos más aspectos. Se trata de un proceso que parece integrar o englobar todas las actividades de nuestro planeta, tanto las actividades económicas, como las actividades sociales, culturales, laborales, ambientales, etc.

Actualmente las empresas se encuentran organizadas de un modo muy flexible para que tengan mejor acceso a los mercados globales.

En los últimos años, la reestructuración industrial ha provocado la globalización de los procesos productivos.

La estructura del comercio internacional, la asignación del capital y la pericia son características de la globalización. Tomando en cuenta éstas consideraciones, la Industria Farmacéutica no es particularmente diferente a cualquier otra industria. Actualmente el desarrollo de fármacos o productos biológicos puede ocurrir en México, los Estados Unidos, Europa o en combinación de naciones y no una nación puede ser evidente como el innovador de un fármaco en particular.

También las compañías internacionales pueden preferir el mercado y el número mínimo de formulaciones en todo el mundo. Pero el registro de productos o formulaciones es un área muy compleja, y las farmacopeas son una evidencia de la información de las diferentes formulaciones que pueden requerir varios métodos de análisis.⁶

Los requerimientos para la aprobación de un medicamento varían de un país a otro, se necesitan hacer pruebas clínicas adicionales para satisfacer las necesidades de las agencias regulatorias, y usar diferentes pruebas analíticas en laboratorios de control de calidad para cumplir así los diferentes requerimientos regulatorios entre farmacopeas.

La Armonización de requerimientos regulatorios y farmacopeicos para la aprobación y comercialización de medicamentos se vuelve más importante con la globalización de la industria



farmacéutica y la necesidad de reducir el tiempo entre el desarrollo y la comercialización del medicamento.⁷

2.1. Globalización y Salud

La globalización ha dado origen a la introducción de nuevos bienes y servicios, a la diseminación de nuevos conocimientos y a cambios en los patrones de comportamiento y de consumo de la población. Estos desarrollos pueden tener repercusiones tanto positivas como negativas sobre los perfiles de salud. Se pueden observar ejemplos de impacto positivo en el caso de los alimentos y productos para el consumo humano, componentes importantes del comercio internacional de los estados miembros de la OPS. El mejoramiento progresivo de la higiene de esos alimentos y productos puede acarrear beneficios económicos y sanitarios tanto para los países exportadores como para los países importadores. Los países exportadores se benefician del acceso a nuevos mercados y de una protección más efectiva de la salud de su propia población; y los países importadores, de nuevas posibilidades para conseguir bienes de igual o mejor calidad que pueden tener precios más bajos.

Otras repercusiones positivas de la globalización residen en la innovación tecnológica que da lugar a nuevos y más eficaces productos farmacéuticos, medios de diagnóstico y dispositivos médicos, así como el mayor comercio de los mismos, que los hace disponibles a escala mundial. También en este caso, tanto los países exportadores como los importadores pueden obtener ventajas sanitarias y beneficios económicos de esta situación. La protección de la propiedad intelectual en los países en desarrollo ha permitido a la industria farmacéutica (basada en la investigación) desplazar sus actividades de fabricación, investigación y desarrollo de países desarrollados a países en desarrollo. Este cambio ha conllevado beneficios económicos obvios para los países anfitriones, como el empleo y los ingresos tributarios. También ha contribuido a la capacidad de la industria de ajustar los precios de los medicamentos de acuerdo con el poder adquisitivo de los países en desarrollo y de bajos ingresos.⁸



3. Tratados de Libre Comercio firmados por México

Los acuerdos comerciales como son el Tratado de Libre Comercio (TLC), así como los acuerdos de la Organización Mundial de Comercio (OMC) son importantes para el comercio farmacéutico y para el ámbito de la salud. Eliminan aranceles sobre los productos farmacéuticos y sus ingredientes, lo cual ayuda a controlar los costos médicos. De la misma manera, fortalecen la propiedad intelectual, situación que alienta la innovación.

Este tipo de acuerdos alientan la armonizar de requisitos, la participación en actividades de normatividad internacional y a considerar si otros países cuentan con sistemas reguladores equivalentes. En otras palabras, los tratados comerciales permiten la diferenciación de los requisitos entre los países, pero impulsan a éstos hacia la convergencia internacional de los requisitos de regulación.

Por el contrario, si cada país (o incluso algunas docenas de países) ideara su propio sistema de regulación de productos farmacéuticos, con requisitos de producción y pruebas únicas, los costos de la industria serían enormes. Estos costos se trasladarían a los consumidores, ya sea a través de las facturas de gastos médicos o bien a través de los impuestos. Si cada país prescribe un conjunto separado de pruebas de productos y un método de buenas prácticas de manufactura distinto, no sólo aumentaría el costo de los servicios de la salud, sino que retrasaría la introducción de productos que podrían salvar vidas.

Al mismo tiempo, los costos debidos a regulaciones también se multiplicarían, ya que cada país aplicaría sus propias leyes.⁹

Un claro ejemplo de lo anterior es el caso de México; que es el país con la más extensa red de TLC's en el mundo. México cuenta con una red de 11 TLC's con 32 países en tres continentes, lo cual representa una oportunidad única para inversionistas y hombres de negocios al tener acceso referencial a un mercado potencial de 870 millones de personas (ver anexo 3).

El Tratado de Libre Comercio de América del Norte entre México, EUA y Canadá (uno de los principales acuerdos que ha firmado México) define claramente el cumplimiento de normas nacionales en cada uno de los tres países, es decir, establece que todos los productos motivo de



comercio exterior que se importen, deberán ser regulados y controlados de acuerdo a las leyes del país en el que se van a comercializar. Por lo tanto, cada país conservará su derecho de adoptar y hacer cumplir sus propias normas.

Las disposiciones generales en materia de normalización convenidas en el TLC, consideran que:

- Cada país conserve su derecho de adoptar, aplicar y hacer cumplir sus propias normas.
- Las diferentes normas no se utilicen para impedir el acceso de productos entre los tres países.
- Se procure hacer compatibles las normas, tomando como base las disposiciones internacionales.
- Se establezcan procedimientos para comprobar que las normas se estén aplicando correctamente y evitar obstáculos a las exportaciones.

Ante la apertura de este tratado las autoridades regulatorias de los insumos que se comercializan en Estados Unidos, Canadá y México dirigieron sus esfuerzos al intercambio de información acerca de leyes, reglamentos y normas existentes en cada uno de los países. Así surgió la necesidad de buscar un sistema entre gobiernos para Armonizar los conceptos y las normas con el propósito de optimizar el comercio entre los países.

Es importante recordar que en nuestro país y en Estados Unidos los medicamentos son normados de acuerdo a las especificaciones establecidas en sus farmacopeas, Canadá ha aceptado la normatividad de la USP, por lo que en este rubro las instancias involucradas han iniciado un proceso de armonización y de colaboración con el fin de que los medicamentos que se comercialicen en los tres países puedan cumplir las especificaciones.



3.1. Panorama Comercial de México

Ventas Mundiales en Farmacias del Mercado Privado (doce meses a enero 2005)

- *Norteamérica* \$185.5 mil millones, subió 7%
 - Estados Unidos \$175.3 mil millones, subió 7%
 - Canadá \$10.2 mil millones, subió 10%
- *Europa (5 líderes)* \$87.0 mil millones, subió 4%
 - Alemania \$25.1 mil millones, subió 3%
 - Francia \$21.4 mil millones, subió 5%
 - Reino Unido \$15.7 mil millones, subió 7%
 - Italia \$14.5 mil millones, subió 3 %
 - España \$10.3 mil millones, subió 6%
- *Japón (incluyendo hospitales)* \$57.8 mil millones , subió 1%
- *Latinoamérica (3 líderes)* \$13.4 mil millones, subió 13%
 - México** \$6.5 mil millones, subió 6%
 - Brasil \$5.1 mil millones, subió 19%
 - Argentina \$1.8 mil millones, subió 14%

Fuente: IMS Health. Re: World Pharmaceutical Market Summary - Issue 2/2005 (Yahoo mail) [en línea]. London UK, Viernes, 01 de abril de 2005 21:52:02 [citado el 20 de abril de 2005].

El Panorama Comercial nos permite dilucidar la importancia de armonizar dentro de un proceso de globalización; en general, la venta en el mercado latinoamericano sube considerablemente un 13% y para el mercado mexicano sólo un 6 %, pero de esta manera se mantiene como líder de ventas en Latinoamérica debido a que:

- México es el país con más socios comerciales ya que ha firmado 11 tratados internacionales con 32 países.
- Cuenta con una Industria Farmacéutica multinacional desarrollada.



- Las cinco empresas farmacéuticas líderes del mercado mundial tienen presencia en México.
- Tiene un programa de medicamentos genéricos.
- Una población aproximada a 100 millones de habitantes.

4. Acuerdos Comerciales de las Américas en la Armonización

4.1. Tratado de libre comercio de América del norte

El Tratado de Libre Comercio de América del Norte (TLCAN) que se estableció en 1994 y el tema de la reglamentación de los productos farmacéuticos ha girado en torno al intercambio de información; entre éstos, los asuntos relativos a la reglamentación, las prácticas clínicas adecuadas, la vigilancia posterior al registro y la notificación de reacciones adversas, la aprobación de los productos nuevos y los exámenes conjuntos. De esta manera se pretende apoyar el logro de la armonización en el marco normativo de los requisitos vigentes en cada uno de los tres países del TLCAN (Estados Unidos, Canadá y México).

4.2. Mercado común del sur

El Mercado Común del Sur (MERCOSUR), que establecieron Argentina, Brasil, Uruguay y Paraguay en 1991, constituye el proceso más estructurado de los grupos de comercio para armonizar la reglamentación farmacéutica. El trabajo técnico se lleva a cabo en subgrupos de trabajo, uno de los cuales se dedica a las normas técnicas. La OPS⁺ asiste a las reuniones de este grupo en calidad de asesor oficial, con lo cual se han logrado adelantos considerables, como el establecimiento del mecanismo de trabajo a nivel técnico, la definición de los temas principales y la aceptación de ciertas normas comunes, algunas de las cuales se basan en las recomendaciones de la OMS⁺; por ejemplo, las buenas prácticas de fabricación. Entre las prioridades actuales identificadas por el grupo técnico de estos países está el desarrollo de una política común de

⁺ OPS o PAHO, es una Organización Internacional de Salud Pública con 100 años de experiencia dedicados a mejorar la salud y las condiciones de vida de los pueblos de las Américas, actúa como oficina regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud, actualmente cuenta con 35 países miembros.

⁺ OMS o WHO, se crea el 7 de abril de 1948, su principal objetivo es que todos los pueblos puedan gozar del grado máximo de salud que se pueda lograr, actualmente está conformado por 192 países miembros; divididos en grupos de acuerdo a zonas geográficas.



medicamentos. La dificultad más significativa que ha observado el grupo estriba en las dificultades que los países participantes tienen en internalizar los acuerdos, convenios y resoluciones del MERCOSUR en las legislaciones nacionales.

4.3. Grupo Andino

El Grupo Andino, establecido en 1969 e integrado por Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela, desde los años setenta ha estado intentando establecer un mercado común, sin lograr resultados concretos pese a que se han aprobado varias propuestas. La política farmacéutica, la reglamentación de fármacos y el registro común han sido los temas que han tratado abierta y ampliamente los organismos nacionales de reglamentación farmacéutica. Organizaciones como el Convenio Hipólito Unanue y la Secretaría de la Comunidad Andina (anteriormente, Convenio de Cartagena) promueven y auspician el proceso de armonización a través de reuniones y talleres técnicos en los que, en algunas oportunidades, participa también de la industria farmacéutica. Es de significación el carácter supranacional de los acuerdos que se alcanzan en el mercado de la Comunidad Andina. La OPS/OMS desde hace tiempo brinda apoyo técnico y financiero a este proceso a través de varias actividades en esta subregión y muchos de los acuerdos técnicos son utilizados para las discusiones que se auspician en el mercado de los otros organismos. En esta subregión los acuerdos bilaterales entre países, por ejemplo, entre Colombia y Venezuela sobre las buenas prácticas de fabricación, revisten un interés particular.

4.4. Comunidad del Caribe

En la Comunidad del Caribe (CARICOM), establecida en 1973, aún no se ha establecido un marco jurídico o administrativo para la armonización de la reglamentación farmacéutica. Sin embargo, el Laboratorio Regional del Caribe para el Análisis de Medicamentos, entidad encargada de comprobar la calidad de los fármacos en la subregión, y su comité técnico se reúnen dos veces al año. En años pasados (1999), CARICOM fue anfitrión de una reunión sobre temas reglamentarios, que patrocinó la OPS. Este año, también con el auspicio y financiamiento de la OPS, se le dará seguimiento a los acuerdos de la primera reunión y se estima preparar una propuesta de política de medicamentos común a los países del área.



4.5. Sistema de Integración Centroamericana

La integración económica es el objetivo del Sistema de Integración Centroamericana (SICA), establecido en 1961, cuyos miembros son Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras y Nicaragua. Se han realizado varios intentos infructuosos por establecer el libre comercio en materia de productos farmacéuticos. La armonización de la reglamentación farmacéutica en esta subregión empezó en 1985 como parte de varios proyectos sobre medicamentos esenciales. En 1993, en el Protocolo de Integración Económica que firmaron los Presidentes de Centroamérica se reconoció la necesidad de la armonización y la protección de la salud del consumidor. Sin embargo, como no hay un marco subregional jurídico o administrativo para que los países participantes adopten las decisiones de las reuniones técnicas subregionales, la aplicación de dichos convenios depende del interés y la capacidad política de los organismos de la reglamentación. OPS/OMS generalmente apoya los procesos de armonización de la reglamentación farmacéutica; en años recientes, algunas actividades han estado recibiendo además el apoyo de la industria farmacéutica. Las actividades de armonización giran en torno al registro de productos, la inspección de las buenas prácticas de fabricación y el control de calidad.¹⁰

5. La Armonización, consecuencia de la Globalización

Las Autoridades de la Reglamentación farmacéutica en el mundo, han visto la necesidad de armonizar sus normas para permitir el intercambio de productos entre países, expedidos de menor costo y mayor tecnología. Hablando de registro de medicamentos, el menor costo de los medicamentos se da porque no tendrían que elaborar diferentes pruebas de un país a otro para poder registrar su producto, a la vez que si armonizan sus requerimientos mínimos de calidad para los mismos tendrían que armonizar sus pruebas lo que traería como consecuencia homologar las pruebas con alta tecnología sin perder la sensibilidad y la precisión de las mismas que demandan las grandes empresas y los medicamentos innovadores, es por eso que se presentan a continuación los procesos de armonización que se dan en el mundo.

Existen tres movimientos de armonización internacional de gran influencia para la armonización en la región de las Américas: la armonización que propone la OMS y la Conferencia Internacional de



Autoridades de Reglamentación Farmacéutica (CIARF)[▲], la armonización Europea y la International Conference on Harmonisation (ICH).

5.1. Armonización mundial: la Organización Mundial de la Salud a través de la Conferencia Internacional de Autoridades de Reglamentación Farmacéutica.



La constitución de la OMS describe explícitamente que una de las funciones de esta será “desarrollar, establecer y promover normas internacionales con respecto a productos alimenticios, biológicos, farmacéuticos y similares”. Este cometido se cumple mediante la labor de los diferentes comités de expertos, que formulan recomendaciones sobre normas, políticas, estándares y material de referencia aceptados internacionalmente. En la formulación de dichas normas y estándares participan expertos tanto de países desarrollados como de países en vías de desarrollo. Además, incluyen medicamentos esenciales, no necesariamente novedosos, de interés sanitario para países en vía de desarrollo, así como productos cuya eficacia terapéutica y costo aún no han sido sustituidos por productos más nuevos.

La OMS convoca a la CIARF cada dos años (desde 1980) con objeto de promover la armonización, el intercambio de información y criterios para la búsqueda de solución de problemas comunes de todos los organismos que reglamentan los medicamentos y productos biológicos en el mundo. Estas reuniones constituyen la única oportunidad que comparten autoridades reguladoras tanto de países industrializados como de países en vías de desarrollo.

[▲] CIARF o ICDRA por sus siglas en inglés “International Conference of Drug Regulatory Authorities”



5.2. Armonización en la Unión Europea



La Unión Europea, que a la fecha cuenta con la participación plena de 15 países europeos y la de otros en calidad de observadores, creó una estructura y un sistema para armonizar las leyes y los reglamentos de sus países miembros, destinadas a promover la salud pública y la libre circulación de las preparaciones farmacéuticas dentro de las zonas europeas de comercio. El Reglamento del Consejo Europeo (CEE No. 2309/93, del 22 de julio de 1993) estableció la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) concretamente para que supervisara, coordinara y facilitara la armonización en Europa de los requisitos farmacéuticos. La creación de la EMA fue el resultado, en parte, del interés multinacional de la industria farmacéutica y del aumento en costos y tiempo dedicados a desarrollar nuevos fármacos. Las empresas farmacéuticas necesitaban depender de un ambiente reglamentario eficaz y eficiente en la Unión Europea a fin de ser plenamente competitivas en el desarrollo de productos para promover la salud pública.

Esta agencia ofrece una alternativa centralizada para el registro de productos que las empresas farmacéuticas quieran comercializar en los países miembros de la Unión, mientras que, en aquellos casos en que se desea solo comercializar el producto en un país determinado, la empresa puede seleccionar la modalidad de registro sanitario en el país de particular interés.¹⁰

5.3. ICH, Conferencia Internacional sobre Armonización

5.3.1. Los inicios

El éxito alcanzado en Europa demostró que la armonización era factible. Posteriormente, hubo una discusión bilateral entre Europa, Japón y los Estados Unidos sobre las posibilidades para armonizar, pero fue de cualquier modo, que las autoridades de la OMS y la CIARF en París en 1989, especificaron los planes de acción a seguir para la armonización.



5.3.2. La concepción

Las autoridades de estos países se acercaron a International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA) para discutir la iniciativa regulación-industria sobre la armonización internacional, de esta manera fue concebida la “International Conference on Harmonization” (ICH) a fin de mejorar mediante la armonización, la eficacia del proceso de desarrollo y registro de nuevos fármacos en las tres regiones.

5.3.3. El nacimiento y bautizo

La European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) fue anfitrión en la reunión de Abril de 1990 en Bruselas, en la cual tuvo lugar el nacimiento del ICH. Ahí, los representantes de las agencias reguladoras y de las asociaciones de la industria de Europa, Japón y de los Estados Unidos se reunieron principalmente para planear una Conferencia Internacional de Armonización, de ahí surgió el nombre de la iniciativa, en esa misma reunión se habló de las implicaciones y términos de referencia del ICH. Así mismo se estableció su Comité Ejecutivo, el cual debía reunirse alternadamente por lo menos dos veces al año con sede en las tres diferentes regiones.

5.3.4. Las primeras reuniones

En la primera reunión del Comité Ejecutivo del ICH “términos de referencia”, se decidió que los tópicos seleccionados para la armonización fueran divididos en Seguridad, Calidad y Eficacia que son las bases para aprobar y autorizar un nuevo medicamento. También se acordó que la sexta parte del grupo de expertos de trabajo (EWGs) se fijaría para la discusión de aspectos científicos y técnicos sobre asuntos de la armonización.

El “patrón” de trabajo del Comité Ejecutivo del ICH, fue establecido en esa primera reunión; y el grupo de expertos de trabajo se reunió en la misma semana que el Comité Ejecutivo y además reportaron su progreso al comité.¹¹

La finalidad del ICH es velar por el desarrollo y registro más eficientes y económicos de productos farmacéuticos de buena calidad, inocuos y eficaces. Estas actividades, según las atribuciones de



1990 del ICH, "...se persiguen en pro del consumidor y la salud pública para prevenir la repetición innecesaria de ensayos clínicos en seres humanos y reducir al mínimo el uso de pruebas en animales, sin detrimento de las obligaciones reglamentarias de inocuidad y eficacia".

Los patrocinadores del ICH querían lograr la transparencia de su proceso de armonización y reconocieron la importancia de la presencia de observadores de otros organismos de reglamentación como garantía de que se aprovecharía en el mundo los beneficios de la armonización. Para tal fin, representantes de la OMS, Canadá y la Asociación Europea de Libre Comercio (AELC) se convirtieron en "observadores" permanentes del Comité Ejecutivo. Se encomendó a los grupos especiales de expertos del ICH, incluidos los observadores, la tarea de armonizar los requisitos técnicos de mayor importancia para los patrocinadores del ICH.

Reconociendo el uso y la adopción cada vez mayor de las más de 40 normas elaboradas en el primer decenio de actividades de armonización del ICH, en marzo de 1992 el Comité Ejecutivo de la conferencia creó un subcomité encargado exclusivamente de la cooperación mundial. Es de suma importancia que los patrocinadores del ICH reconozcan que la estrecha cooperación con la OMS y el apoyo a sus actividades son imprescindibles para tener la certeza de que los logros del ICH estén al alcance de todos.¹²

5.3.5. Documento Técnico Común (DTC)

Es un formato común para los miembros del ICH en donde se presenta la documentación técnica (Dossier, presentación de resúmenes, informes y datos) para el registro de medicamentos. Este formato significará una reducción de tiempo y recursos necesarios para completar las solicitudes de medicamentos de uso humano y facilitará la preparación de suministros electrónicos. Las revisiones regulatorias y la comunicación con el solicitante serán facilitadas por un documento base con elementos comunes. En suma, el intercambio de información entre las Autoridades regulatorias se simplificará.

Dentro de los elementos que han sido armonizados en materia de registro de productos farmacéuticos (DTC) para uso humano se encuentran:

- a) Los documentos necesarios para el registro de un medicamento para uso humano y que componen el dossier.



- b) La administración de la información y prescripción de la información, en relación con documentos específicos de la región, por ejemplo: formas de solicitud o etiquetado de productos para uso exclusivo en la región.
- c) Resúmenes del Documento Técnico Común: introducción al producto farmacéutico, incluyendo clase farmacológica, modo de acción y uso clínico propuesto. Proporciona información de la calidad clínica y no clínica.
- d) Calidad. En este rubro la información sobre la calidad está descrito en un formato específico en otra guía.
- e) Reportes de estudios no clínicos.
- f) Reportes de estudios clínicos e información relacionada. ¹³

5.3.6. Conferencias Realizadas

- ICH 1 Noviembre 1991. Bruselas Bélgica.
- ICH 2 Octubre 1993. Orlando, EU.
- ICH 3 Noviembre 1995. Yokohama, Japón.
- ICH 4 Julio 1997. Bruselas Bélgica
- ICH 5 Noviembre 2000. San Diego, EU.
- ICH 6 Noviembre 2003, Osaka, Japón.

5.3.7. Estado Actual de la ICH

- 55 Guías Armonizadas ICH.
- Diccionario Médico para la terminología de las Actividades Regulatorias MEDRA.
- El Documento Técnico Común (DTC).
- Decenas de guías armonizadas en proyecto.

5.3.8. El Futuro Inmediato del ICH

- Continuará incrementando su influencia dentro de las regiones miembros y fuera de ellas.
- Pretende resolver los retos que plantean los nuevos medicamentos innovadores.



- Sentará las bases para que el proceso de registro se adecue a estas nuevas tecnologías (nuevas tecnologías demanda nuevas regulaciones).
- Continuará monitoreando el proceso de implementación del DTC e impulsará el empleo de su versión electrónica.
- Ampliará su acción a nuevos campos: genéricos, pre-registro, post-registro.
- Mayor representatividad de los pacientes y otros sectores.
- Incorporará requisitos adicionales de seguridad en las etapas de desarrollo clínico: inmunotoxicidad, farmacogenómica.
- Continuará sus esfuerzos de armonización de las farmacopeas.
- Profundizará en los temas asociados a los sistemas de calidad: comparabilidad, buenas prácticas de fabricación, calidad en el diseño, análisis de riesgos.
- Continuará impulsando la “Cooperación Global”.

5.3.9. Impacto de las guías ICH para los no miembros

1. Las guías ICH reflejan el nivel regulatorio actual que las transnacionales de medicamentos pueden alcanzar y las grandes agencias regulatorias demandan.
2. Constituyen un cuerpo claro y preciso de regulaciones de indiscutible valor científico.
3. No será posible exportar medicamentos a los países miembros sino se cumplen los requerimientos de ICH.
4. Existe una percepción creciente de que las guías ICH constituyan normas internacionales, aunque no lo sean. La participación de la OMS en ICH no significa una aprobación de las guías y procedimientos de ICH.
5. Los países miembros de ICH consumen el 80% de los medicamentos del mundo con un 20% de su población. Solamente el 5% de la población fuera de ICH puede tratarse con medicamentos aprobados por las guías de ICH.
6. Solamente la 3ª parte de los países no miembros del ICH cuentan con agencias regulatorias catalogadas como buenas.



7. Las agencias regulatorias de los países no miembros deben tener en cuenta en su implementación el nivel de desarrollo y posibilidades de su industria, sus agencias regulatorias, propósitos, misiones, etc. ¹²

5.4. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RED PARF)

El desarrollo político y económico de las Américas ha dado lugar a un interés renovado en la integración económica regional. La reglamentación de los productos farmacéuticos y la armonización de las normas técnicas han surgido como un componente importante del debate sobre la integración económica. El progreso en materia de armonización de las normas técnicas varía de una subregión a otra. De ahí la necesidad de fomentar la armonización en las Américas y por ende, coadyuvar a mejorar la situación sanitaria de la región facilitando el acceso a productos farmacéuticos inocuos, eficaces y de buena calidad.

La OPS ha convocado a dos conferencias relacionadas con la armonización de la reglamentación farmacéutica en las Américas. La Primer Conferencia realizada en Washington, D.C. del 17 al 20 de noviembre de 1997 y la Segunda Conferencia en el mismo lugar, los días 2 al 5 de noviembre de 1999. Estas conferencias constituyeron un foro abierto al que asistieron representantes de organismos de reglamentación de medicamentos, de la industria farmacéutica, de grupos de consumidores, académicos, representantes de asociaciones profesionales regionales y de otros grupos interesados de todas las subregiones del continente que facilitaron la comunicación y el intercambio de información sobre este tema de interés común.

Como resultado de estas conferencias, se reconoció la importancia de prestar especial atención a las actividades de armonización, con objeto de velar para que los organismos nacionales de la región tengan acceso a la información más reciente.

Durante el pasado 42º Consejo Directivo de la OPS (52ª Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas), llevado a cabo del 25 al 29 de septiembre de 2000, fue aprobada la Resolución



CD42.R11 que apoya el establecimiento de la RED PARF; la cual está constituida por la Conferencia Panamericana, un Comité Directivo, los Grupos de Trabajo técnico y el Secretariado (ver figura 1).

RED PANAMERICANA DE ARMONIZACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA

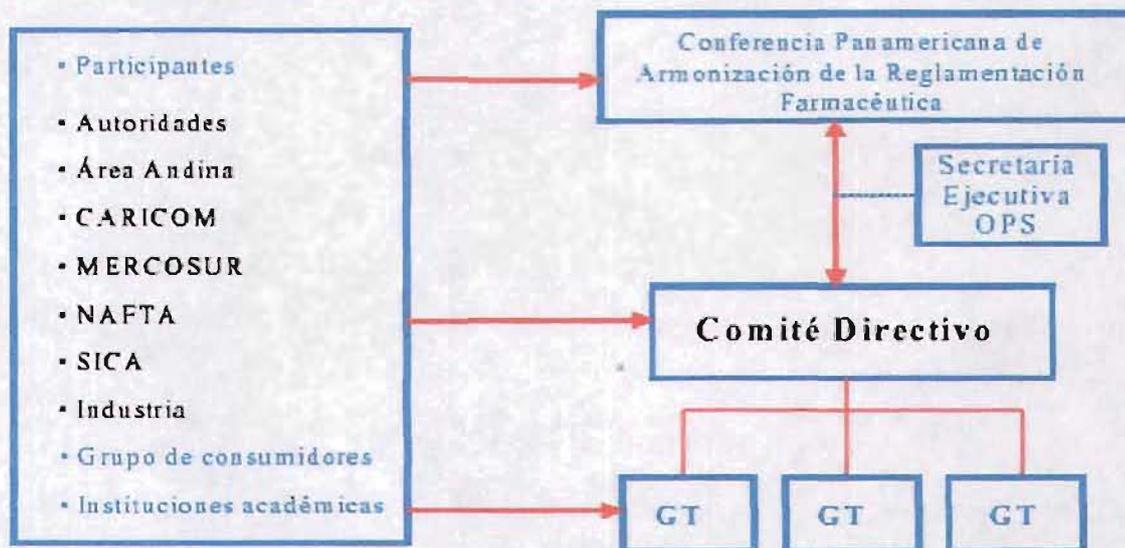


Figura 1. Organigrama RED PARF



5.4.1. La Conferencia Panamericana

Tiene como misión promover la armonización de la reglamentación farmacéutica que cubre todos los aspectos de calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos como una contribución a la calidad de vida y a la atención de salud de los ciudadanos de los Países Miembros de las Américas.

Sus principales objetivos son:

- Promover y mantener un diálogo constructivo entre las entidades de reglamentación, la industria farmacéutica y otros sectores, por medio de Conferencias periódicas.
- Fomentar la convergencia de los sistemas de reglamentación farmacéutica en la Región de las Américas.
- Adoptar recomendaciones para su puesta en práctica tanto al nivel nacional como regional.
- Fomentar y facilitar la cooperación técnica entre países.
- Promover la armonización de los requisitos de la reglamentación farmacéutica, y de los documentos de orientación para problemas especiales de reglamentación.

Metas

- Examinar los sistemas mundiales de reglamentación.
- Formular y adoptar propuestas para la armonización técnica y reglamentaria.
- Revisar los requisitos existentes sobre reglamentación farmacéutica y las guías de orientación para problemas especiales.
- Identificar y analizar los problemas de aplicación de la reglamentación farmacéutica.

Funciones

- Promover la participación en las Conferencias de todas las partes interesadas en las Américas y de las que invite el Comité Directivo. Se insistirá a las autoridades nacionales y regionales de reglamentación farmacéutica, a organismos de integración subregional, a la industria farmacéutica, a grupos farmacéuticos, a instituciones académicas y a asociaciones de consumidores a que asistan a las conferencias.
- Las Conferencias se realizarán cada dos años en la fecha y lugar que determine el Comité Directivo.



- Se adoptarán todas las recomendaciones y conclusiones por consenso en las sesiones plenarias. De no lograrse el consenso, los diferentes puntos de vista se harán constar en los informes.

5.4.2. EL Comité Directivo

El Comité Directivo deberá permitir el avance durante el intervalo entre las Conferencias al coordinar, promover, facilitar y monitorear los procesos de armonización en las Américas. Sus objetivos son:

- Velar por la eficacia de la Conferencia y la relevancia de los temas abordados por la misma.
- Facilitar y monitorear la ejecución de las recomendaciones de la Conferencia.
- Velar por la continuidad de las actividades de armonización farmacéutica entre las Conferencias.
- Facilitar el consenso y la resolución de problemas durante el intervalo entre las Conferencias y durante ellas.

Funciones

- Organizar reuniones, talleres y otras actividades afines con miras a llevar a la práctica las recomendaciones de las Conferencias.
- Crear grupos de estudio sobre temas de reglamentación que las Conferencias hayan identificado como los más pertinentes.
- Determinar cuáles serán las actividades preparatorias necesarias para las conferencias subsiguientes.
- Determinar cuáles son los mejores métodos para resolver problemas con miras a lograr el consenso.
- Convocar reuniones en las cuales haya un quórum de dos terceras partes de los miembros.

La primera reunión del Comité Directivo se realizó en Puerto Rico, los días 2 y 3 de abril de 2000. El objetivo principal de esta reunión fue elaborar un plan de trabajo de dos años según las recomendaciones de la Segunda Conferencia Panamericana.

Los principales temas de este plan fueron:



- ❖ Prácticas adecuadas de fabricación (PAF)
- ❖ Bioequivalencia
- ❖ Prácticas clínicas adecuadas (PCA)
- ❖ Clasificaciones
- ❖ Medicamentos falsificados
- ❖ Organismo de reglamentación farmacéutica
- ❖ Farmacopea
- ❖ Buenas prácticas de farmacia
- ❖ Entidad regional

5.4.3. Grupos de Trabajo (GT)

Cada Grupo de Trabajo (GT) será establecido por el Comité Directivo según las recomendaciones de la Conferencia Panamericana.

5.4.4. Líder de Expertos y Miembros

- Cada GT tendrá un líder de expertos o un Coordinador y un Coordinador Alterno.
- Los líderes de expertos, los coordinadores y los miembros serán nombrados o bien designados por el CD y representarán a oficinas nacionales de regulación de medicamentos. El Comité Directivo puede establecer excepciones a esta regla.
- Los ministros de salud de los países participantes en los Grupos de Trabajo deberán confirmar la selección de los miembros hechas por el Comité Directivo que representan instituciones gubernamentales.
- Los miembros de los GT deben ser expertos en el tema del grupo. Un experto se define como una persona que posea profundos conocimientos técnicos y pueda demostrar amplia experiencia en el área de especialidad del grupo.
- El Secretariado mantendrá un archivo con los currícula vitae de los miembros de los GT
- El número de miembros de cada GT dependerá del tema. Es recomendable mantener el número al mínimo y recurrir a consultas fuera del grupo tanto como sean necesarias de



acuerdo con los miembros del grupo. Se recomienda que cada grupo no tenga más de nueve miembros.

- No es recomendable que un país tenga miembros en todos los grupos de trabajo.
- Un miembro no puede participar como tal en más de dos grupos de trabajo.
- Cualquier miembro puede, en cualquier momento, renunciar a su membresía del Grupo de Trabajo, mediante nota escrita al Secretariado.
- Cada GT desarrollará estudios diagnósticos, identificará diferencias técnicas entre países y formulará propuestas armonizadas en su área y planes de cooperación entre países.
- Los GT darán seguimiento a las recomendaciones y conclusiones de la Conferencia en su área técnica a nivel regional y nacional.
- Los miembros que no puedan asistir a dos reuniones consecutivas del Grupo perderán su membresía de forma indefinida en el Grupo.
- Cuando un profesional representa a un miembro del grupo en dos reuniones consecutivas, ese profesional sustituye al Miembro en forma indefinida.
- La representación en los GT será flexible y variará según los temas o especialidad de los grupos. La representación debe incluir a grupos de interés y expertos reconocidos en los sectores público y privado. El Comité Directivo promoverá la representación de los grupos subregionales en los GT.
- Para asegurar la eficacia de los GT, se promoverá hasta donde sea posible la continuidad de los miembros de los Grupos de Trabajo.
- Para promover una amplia participación se equilibrará la representatividad en cada grupo y entre los grupos.
- Las propuestas de conformación de nuevos Grupos de Trabajo deben ser apoyadas y adoptadas por la Conferencia.

Plan de Trabajo

- Cada Grupo de Trabajo debe elaborar un plan de trabajo y con objetivos bien definidos.
- Todos los planes de trabajo de los GT serán apoyados y aprobados por el CD o por la Conferencia. ¹⁴



5.4.5. Grupo de Trabajo Farmacopea

El grupo de trabajo de farmacopeas (Pharmacopeial Working Group, PWG) esta conformado por representantes de las farmacopeas de Argentina, Brasil, EUA y México (ver figura 2).

Este grupo pretende iniciar trabajos de colaboración mutua en la unificación de los siguientes criterios:

- Establecimiento de procedimientos de trabajo
- Comparación de contenido de las diferentes propuestas de la monografía
- Búsqueda y comprobación experimental de información relacionada
- Comunicación permanente
- Justificación requerida para la versión final nacional (incluyendo los contextos legales, técnico, económico, social, etc.)

En un acuerdo mutuo, se seleccionó el fármaco Clorhidrato de Amiodarona (ver anexo 4) como la primera monografía para iniciar el trabajo de armonización para las Farmacopeas de América; dado que la Farmacopea Brasileña y la USP no cuentan con esta monografía, en Argentina se encuentra en proceso de revisión y la Farmacopea Mexicana es la única que tiene la publicación de la monografía. Por lo cual se facilita la Planeación de Armonización.

Dentro de las actividades del PWG se encuentran:

- ❖ Intercambio de programas de trabajo
- ❖ Identificación de monografías de interés (clorhidrato de Amiodarona será la primera)
- ❖ Propuesta de monografía (La Farmacopea líder será la Argentina)
- ❖ Revisión por parte de las farmacopeas
- ❖ Verificación analítica por las farmacopeas
- ❖ Base de datos de:
 - Fármacos (principios activos)
 - Capítulos generales (métodos generales de análisis)
 - Sustancias de referencia



Figura 2. Organigrama del Grupo de Trabajo de Farmacopeas, PWG

5.5. El Concepto de Armonización entre Farmacopeas

En términos generales, se entiende por Armonización al proceso mediante el cual las normas se establecen de tal manera que faciliten el comercio internacional de productos.

La Conferencia Internacional de Armonización (ICH), define a la Armonización de Farmacopeas de la siguiente manera: “Un capítulo general o específico en materia de regulación se considera armonizado cuando un fármaco o medicamento es aprobado por el procedimiento, produciendo los mismos resultados y llegando a la misma decisión de aceptación o rechazo” (Parra P, 2001)

“El punto final de la armonización debe ser las monografías que son aceptadas por las autoridades encargadas del registro de medicamentos en diferentes regiones. Las diferencias en los estándares farmacopeicos pueden detener o crear barreras técnicas a la industria” (Grady L, 2002). Una farmacopea que está armonizada con otra no ocasiona problemas o limitaciones a la industria, produce los mismos resultados y rendimientos para comercializar sus productos.

Es por ello que las monografías de medicamentos y fármacos incluidas en las farmacopeas involucradas en la armonización no necesariamente deben ser idénticas, por ejemplo, un



requerimiento adicional en una de ellas que no se contempla en la otra, no indica que no esté armonizada. Si se va a vender un producto al país que tiene alguna prueba de más, la compañía que la haga debe cumplir con esta prueba y si lo va a vender en un país donde no lo pida, entonces no se hace. Para solucionar esta situación se está manejando el concepto de **monografías totalmente armonizadas** y **monografías armonizadas por atributo**. Esta última indica cuál es la prueba o pruebas que son diferentes.

La Armonización por atributos se define como la monografía armonizada en la cuál una o dos especificaciones (pruebas) no cumplen con el criterio de las otras farmacopeas, la cual se indica en la propia monografía.

Por otra parte el grupo de discusión de farmacopeas (Pharmacopeial Discusión Group, PDG) dentro de la ICH, adopta dos estrategias de armonización: **la armonización retrospectiva**, en donde la meta es resolver las diferencias existentes en estándares para excipientes, pruebas y ensayos (métodos generales de análisis); y **la armonización prospectiva**, en donde la meta es establecer una prueba o una monografía armonizada antes de que los estándares individuales se desarrollen, los cuales deben armonizarse posteriormente con productos biotecnológicamente derivados, además de otros puntos.

Otro término que se maneja durante la armonización de farmacopeas es el **reconocimiento mutuo de requerimientos** que es una expectativa común aunque poco razonable. El reconocimiento mutuo puede aplicarse sólo cuando diferentes estándares o métodos analíticos son equivalentes para evaluar el mismo punto final con la misma exactitud y precisión, pero con diferentes tecnologías. Por ejemplo, la prueba de Residuo de la Ignición en la USP y el examen de Cenizas Sulfatadas en la Farmacopea Europea produjeron resultados equivalentes.⁷



II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Armonización de requerimientos regulatorios y farmacopeicos para la aprobación y comercialización de medicamentos; se vuelve cada vez más importante con la globalización de la industria farmacéutica y la necesidad de reducir el tiempo entre el desarrollo y la comercialización del medicamento.

Los requisitos específicos de cada país para la aprobación de un medicamento, provocan muchas complicaciones a la Industria Farmacéutica, ya que han tenido que formular un mismo producto de manera diferente de un país a otro, hacer pruebas clínicas adicionales para satisfacer las necesidades de las agencias regulatorias, además de usar diferentes pruebas analíticas en los laboratorios de control de calidad para cumplir así los diferentes requerimientos entre farmacopeas. Es ahí donde la armonización es determinada por la necesidad de un desarrollo de medicamentos más eficientes y rápido, que conduzca a una difusión más eficaz de tecnología de nuevos medicamentos, con beneficios para la salud pública.

La FEUM ha visto la necesidad de cubrir este tipo de problemas que ataca a la industria farmacéutica de nuestro país y por ello ha tomado la decisión de armonizar monografías de medicamentos con otras Farmacopeas.

A tal fin la OPS, crea el grupo de trabajo “The Pharmacopeial Working Group” con representantes de las Farmacopeas activas de América (USP, Farmacopea Argentina, Farmacopea Brasileña y FEUM).

Por esta razón el presente trabajo, se presenta como una necesidad para establecer vínculos con otros países, para armonizar el proceso de regulación y control de medicamentos desde su registro hasta su comercialización, incluyendo el aseguramiento de la calidad de éstos.

De esta manera se tendrá una trascendencia internacional, pues establecerá el procedimiento a seguir para lograr un trabajo conjunto, continuo y permanente entre las cuatro Farmacopeas activas de América, dentro del programa auspiciado por la OMS, a través de la OPS denominado “Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica”.



III. OBJETIVOS

General

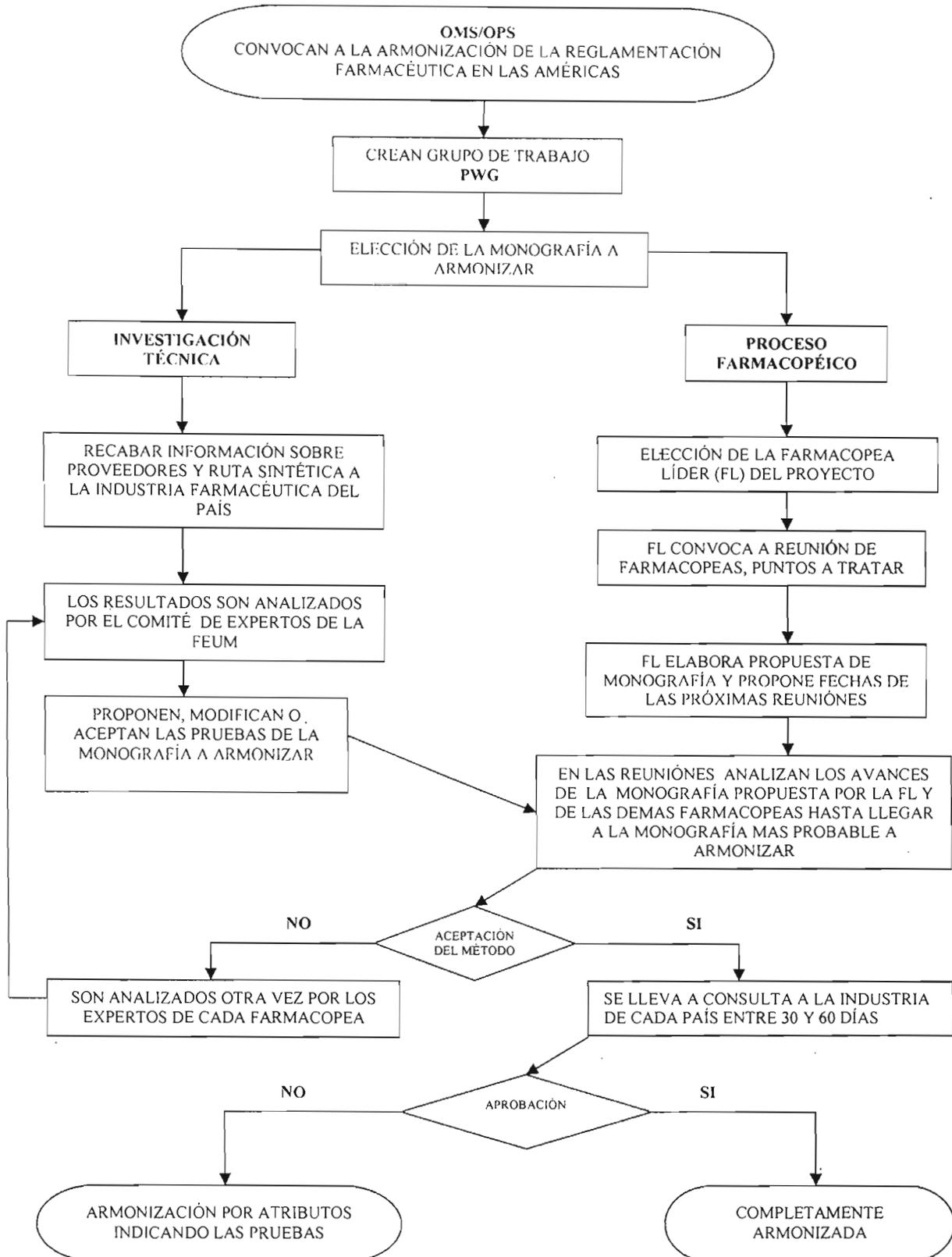
- Obtener un procedimiento general de armonización para las subsecuentes monografías del PWG a partir de los resultados que se generen con la primera monografía (Clorhidrato de Amiodarona), con el fin de facilitar la armonización de la reglamentación farmacéutica en las Américas en el área de Farmacopeas, para que ésta se lleve con mayor rapidez en la medida de lo posible; así como para obtener beneficios en el intercambio de información y tecnologías de los medicamentos entre los países miembros del grupo de trabajo farmacopeico.

Particulares

- Recabar información para el proceso de armonización de la primera monografía.
- Cotejar los métodos de síntesis que utiliza la Industria Farmacéutica del país para obtener el clorhidrato de amiodarona, o en su caso a los distribuidores de la materia prima para establecer los límites de aceptación y las pruebas para su análisis.
- Examinar las propuestas de monografía de los países miembros del PWG, para observar la aplicabilidad de éstas a la industria farmacéutica de nuestro país.
- Analizar el tiempo que requiere cada proceso de revisión de la monografía hasta su armonización.
- Observar las ventajas y desventajas en los tipos de intercambio de la información



IV. METODOLOGÍA





V. RESULTADOS

Durante el proceso de armonización se llevaron a cabo ocho reuniones y tres teleconferencias (ver anexo 5) de las cuales los puntos más importantes a destacar de cada reunión son:

CATEGORIAS				
REUNIONES DEL PWG	TIEMPO DE ENTREGA	ACUERDOS	TRABAJO E INVESTIGACIÓN TÉCNICA	RESULTADOS
1ª Reunión, 14 de abril de 2000. Washington, DC. USA		Observan diferencias en capacidades técnicas de laboratorios entre Estados Unidos y los países Latinoamericanos. Estos últimos concluyen que pueden utilizar los métodos de HPLC y Cromatografía de gases	De cada acuerdo se tomó los puntos más importantes y se analizó cuales les llevó más tiempo concretar. Para que de esta manera se detectara que tipo de problemas se presentaron durante todo el proceso de armonización. Por otra parte se apoyó en el trabajo interno que realizó la farmacopea mexicana durante el proceso de armonización de la monografía, la cual consistió en realizar una investigación hacia la industria farmacéutica nacional que elabora la materia prima y el producto terminado del clorhidrato de	Se realizó un protocolo de trabajo para el PWG con base a los resultados de tiempo entre reunión y reunión y la información proporcionada por la Industria. Además de una comparación con el propuesto por el grupo de trabajo.
2ª Reunión, 1º de mayo de 2000. Sao Paulo, Brasil	17 días	No tocaron el punto sobre armonización de la monografía		
3ª reunión, 1º de agosto de 2000. Porto Alegre, Brasil	109 días	Proponen establecer un sitio en Internet para el comité directivo y para la comunicación entre los grupos de trabajo, entre estos está la armonización de la monografía de		



4ª reunión, 4 de marzo de 2001. Orlando Florida, USA	215 días	Amiodarona Proponen intercambio de información y de publicaciones entre farmacopeas. Existe interés en que la USP proporcione el Pharmacopeial Forum y que las otras farmacopeas entreguen sus monografías a medida que se publiquen.	Amiodarona para conocer que método sintético utiliza y poder determinar las especificaciones de la prueba “sustancias relacionadas” así como el de “impurezas orgánicas volátiles”. También se hizo una petición a la industria de su método de valoración así como la validación del mismo, para determinar que discrepancia hay con el que se está armonizando. De los cuales solamente se tuvo respuesta a la petición de las siguientes industrias y proveedores. Laboratorios Kendrick Laboratorios Armstrong Laboratorios Sanofi Proveedores de materia Prima: Megafarma S.A y De Graff S.A.	
5ª Reunión, 20 de noviembre de 2001. Washington, DC. USA	261 días	Acordaron formar varios equipos de proyecto, tales como: una extranet para los miembros del PWG, Formato para la base de datos de la extranet, y el formato general estandarizado para la monografía.		
6ª Reunión, 25 de junio de 2002. Buenos Aires, Argentina	217 días	En base a la monografía publicada en el Pharmacopeial Forum Vol. 28 (3) en Pharmacopeial Previews, las farmacopeas deberán emitir un informe con los comentarios y enviarlos antes del 01 de septiembre de 2002 a la farmacoepa líder		



		en este caso a la farmacopea argentina		
7ª Reunión, 19 de diciembre de 2002. Washington, DC. USA	177 días	La farmacopea argentina informó sobre problemas específicos, como el caso del método analítico para la detección de impurezas. Los miembros del PWG acordaron trabajar colectivamente para elaborar un protocolo que establezca los procedimientos y las fechas de entrega.		
1ª Teleconferencia 22 de julio de 2003	215 días	Se elaboró una propuesta de protocolo de acuerdo al nuevo procedimiento del PDG.		
2ª Teleconferencia 07 de Octubre de 2003	77 días	La USP informó que ha recibido una sugerencia para adoptar el método de impurezas de la European Pharmacopoeia. La FEUM propuso agregar la prueba de Impurezas Orgánicas Volátiles.		
8ª Reunión, 4 de noviembre de 2003. Cancún,	28 días	La farmacopea líder proporcionó material técnico		



Quintana Roo. México		acerca de la identificación, valoración y determinación de sustancias relacionadas específicamente acerca de la descripción del método analítico y el protocolo de validación. La farmacopea Brasileña informó que en brasil no se encuentra fácilmente la columna cromatográfica (CN)		
3ª Teleconferencia 28 de abril de 2004	176 días	Proponen mecanismos para el aviso público sobre la armonización		
4ª Teleconferencia 15 de diciembre de 2004	231 días	No tocaron el punto sobre armonización de la monografía		

El GT Farmacopea observando las necesidades de trabajar organizadamente, elaboró un protocolo para la armonización de monografías, el cual quedó de la siguiente manera:



Protocolo de armonización para monografías, realizada por el Grupo de Trabajo de Farmacopeas (Pharmacopeial Working Group, PWG)

Paso 1. Se selecciona, por consenso, una monografía a armonizar de acuerdo a los planes de trabajo y prioridades de las cuatro farmacopeas. Se selecciona la Farmacopea Líder (FL)

Paso 2. La FL prepara un borrador inicial de la monografía acuerdo a sus procedimientos internos y envía a sus contrapartes con los datos que, de acuerdo a sus reglamentos, puede compartir.

Paso 3. Las farmacopeas someten a revisión la propuesta de monografía, en sus respectivos comités de expertos y envían sus comentarios a la FL dentro de los 45 días de su recepción

Paso 4. La FL revisa comentarios y envía un segundo borrador que incluya todos los comentarios y un reporte a sus contrapartes indicando consensos y discrepancias dentro los 30 días de haber recibido los comentarios

Paso 5. El comité de expertos de cada farmacopea revisa el informe y sugiere si se continúa con una armonización completa o por atributos o si se suspende la armonización. Se envía respuesta a FL en un plazo no mayor de 45 días.

Paso 6. La FL recibe comentarios y si alguna de las farmacopeas decide que la armonización completa o por atributos no es factible, el proceso se cancela. Si la respuesta a la armonización es positiva, la farmacopea líder prepara un tercer borrador y se envía a sus contrapartes para comentarios públicos, indicando las pruebas o especificaciones en donde pudieran existir diferencias.

Paso 7. Cada farmacopea escribe la propuesta en su estilo e idioma y somete a proceso de revisión pública, para dejar en claro el intento de armonización, el grado de consenso al que se llegó y las diferencias; así mismo revisa bajo procedimientos internos los comentarios recibidos durante 60 días y envía informe a FL.

Paso 8. La FL analiza los informes y envía resultados a sus contrapartes junto con un tercer borrador. Si es necesario se repiten los pasos 5, 6 y 7.

Paso 9. De acuerdo a resultados obtenidos, luego de no más de dos ciclos de revisión las farmacopeas deciden oficializar la monografía en cuestión, continuar la revisión o cancelar la armonización según sea el caso. Se firma el acuerdo sobre la monografía seleccionada.



VI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los principales problemas que se detectaron para la armonización y el desarrollo de la monografía fueron: el tiempo para la entrega de observaciones entre reuniones; algunos fueron muy prolongados por ejemplo, la más larga fue de 261 días en la cual acordaron realizar una página de extranet, la base de datos para ésta y un formato estandarizado para la monografía; y la reunión en la que se llevó menos tiempo de entrega fue de 17 días aunque no se habló de la armonización de la misma.

El método de comunicación también resultó ser un problema, ya que las reuniones vía teleconferencias presentaban problemas técnicos en cuanto al enlace y no todos los miembros presentes escuchaban los acuerdos o asuntos que se trataban en el comité o grupo de trabajo.

El Idioma, fue otro factor que limitó la comunicación en las reuniones de trabajo, principalmente en las teleconferencias dado que el portugués, aunque es muy similar al español, dificultaba el entendimiento de los acuerdos para los que no estamos habituados a este idioma.

En las teleconferencias al no contar con los mismos representantes de cada Farmacopea, se afectó la resolución de los acuerdos, ya que los nuevos representantes desconocían el proceso de armonización y no podían opinar objetivamente.

En cuanto a la monografía, las discrepancias entre las farmacopeas fueron con respecto al método de valoración por HPLC, específicamente a la selección de la columna, ya que la farmacopea Brasileña no logró conseguir la columna CN en su país, así que propuso un esquema más simple: una valoración volumétrica para la cuantificación del clorhidrato de amiodarona y un análisis por cromatografía en capa delgada o HPLC en fase reversa para la prueba de impurezas.

Por otra parte aún se analizan las propuestas de México en cuanto a incluir las siguientes pruebas:

- Impurezas Orgánicas Volátiles
- Aspecto de la solución y color de la solución (en el caso de que la materia prima se utilice en la elaboración de inyectables)

Así como adecuar las siguientes pruebas:

- Residuo de la ignición: el límite deberá ser, no más de 0,2 (la USP propone no más de 0,1% al igual que Argentina, Brasil no propone la prueba)



- Pureza Cromatográfica: en la replicación de inyecciones deberá ser “no más de 1,0 por ciento”.

Por otra parte la USP analiza los comentarios de una compañía europea y una compañía de genéricos estadounidense que solicitan la revisión de la prueba HPLC para impurezas. Estas compañías sugieren la adopción de la prueba que figura en la Farmacopea Europea y que representa un reemplazo de la columna de fase normal por una de fase reversa. Por otra parte, la Farmacopea Argentina sugirió modificaciones sobre el procedimiento de trabajo publicado en Pharmacopeial Forum por USP y lo revalidó. Todas estas sugerencias están en proceso de revisión por los comités de expertos de cada farmacopea.

A la fecha, la FEUM ha publicado su 8ª edición, en la cual aparece la monografía clorhidrato de Amiodarona (ver anexo 6) con el método de valoración potenciométrica, ya que en el período de consulta que hizo la FEUM en su página web, la industria opinó que el método que utiliza ha sido, por varios años, el método potenciométrico; y el método por CLAR lo utilizan para el producto terminado, así como los métodos de aspecto de la solución, color de la solución e impurezas orgánicas volátiles.



VII. CONCLUSIONES

El tiempo estimado para la armonización de esta monografía fue de aproximadamente cuatro años con un promedio de entrega de observaciones de 160 días y un promedio de un año y medio por ciclo, con una alta probabilidad de que la armonización sea por atributos. De aquí que el procedimiento que a continuación se presenta pretende establecer una reducción en los tiempos de entrega de las observaciones (30 días) y de los resultados de la monografía en cuestión, así como del tiempo de reunión para cada ciclo (87 días, entendiéndose como ciclo el período de revisión de la monografía completa por parte del grupo de trabajo). Así pues, para agilizar la armonización de las farmacopeas de América se propone trabajar bajo el siguiente protocolo:

Propuesta de procedimiento para la armonización de las Farmacopeas de América.

1. Realizar un estudio comparativo de las monografías con que cuenta cada farmacopea, de éstas las que se encuentren en las cuatro farmacopeas analizar su contenido (pruebas) y empezar a trabajar con las que estén idénticas en un porcentaje mayor al 80%. Este trabajo será coordinado por la FL del proyecto, misma que solicitará el material que crea pertinente utilizar.
2. La FL prepara la lista de fármacos y convoca a reunión para hacer analizados de acuerdo a las prioridades de las farmacopeas (elección de la monografía) para posteriormente ser analizada por sus respectivos comités de expertos.
3. Acordar la siguiente junta, teleconferencia o entrega de observaciones de acuerdo al calendario de reunión de expertos de cada farmacopea. Esperando que ésta no sea mayor a 30 días, si el método de entrega de observaciones es vía e-mail, se corroborará la recepción por la misma vía o en caso contrario vía telefónica en un plazo no mayor a 7 días. Cuando sea captura de datos u observaciones y envío de resultados por parte de la FL, ésta tendrá un plazo de 10 días para enviarlo a los demás integrantes del grupo de trabajo.
4. La FL revisa las observaciones y envía el informe de respuesta al grupo de trabajo incluyendo todos los comentarios y discrepancias dentro del plazo de tiempo de acuerdo con el punto 3.



5. Los comités de expertos de cada farmacopea revisan el informe y sugieren una posible armonización por atributos, total o cancelación de la armonización si así lo requiere.
6. En caso que se sugiera por atributos se continúa con la armonización; la FL elabora un documento con los acuerdos y las discrepancias (propuesta de monografía) para la consulta de la industria o pública, de acuerdo a los tiempos y procedimientos internos de cada farmacopea; pero respetando los tiempos de entrega con lo referido al punto 3.
7. Cada farmacopea escribe en su idioma correspondiente, la propuesta de monografía de acuerdo al formato estandarizado (ver anexo 7) y se especifica que la monografía está dentro del trabajo de armonización de la REDPARF. Los resultados que genera la consulta serán revisados por los propios expertos de cada farmacopea de acuerdo a sus procedimientos internos y elaborarán sus observaciones o propuestas para la FL dentro del plazo establecido después de recibidos los comentarios.
8. La FL analiza los informes y envía los resultados a los demás miembros del grupo de trabajo para su conocimiento y para el análisis en sus respectivos comités de expertos en un período de 10 días. Además establece la fecha de la próxima reunión o teleconferencia para analizar el avance de la armonización. En caso de ser necesario otra consulta se repite el procedimiento a partir del punto 6 y se afirma que se empezó un nuevo ciclo de consulta y análisis; por cada cierre de ciclo una teleconferencia y por cada dos ciclos una reunión de los integrantes de cada farmacopea. Se espera que el trabajo de armonización no requiera más de tres ciclos, si no fuera el caso, la armonización será por atributos.
9. Para la armonización por atributos se especifican los métodos que cumplen con este criterio en la monografía a publicar y en un documento realizado por la FL (donde firman los principales miembros del grupo de trabajo) quienes asientan este tipo de armonización.
10. Si se llega al acuerdo de la armonización total de la monografía se elabora el documento correspondiente y lo firman los principales miembros del grupo de trabajo que aceptaron la armonización; de igual manera se realiza el documento para la cancelación de la armonización, si es el caso.



Sugerencias

- Crear un grupo que se dedique a dar seguimiento al trabajo de armonización de cada Farmacopea e informar sobre el estado de armonización a los miembros de éstas entidades → esto ayudará a expandir la información con respecto a este tema así como a mejorar el proceso de comunicación entre el grupo de trabajo del PWG.
- Comprometerse con los tiempos de entrega de las observaciones y de los resultados en el período establecido → reducirá el tiempo de armonización de la monografía y el trabajo continuo del proyecto en la RED PARF.
- Establecer un proceso de elaboración de minutas y orden del día exclusivos de la monografía a armonizar, así como un secretario o personal encargado de la publicación de éstas en los tres idiomas en formato PDF (que no se puede modificar por otro usuario) → mejorará la comunicación y el entendimiento del proceso, agilizará el trabajo y se llevará un mejor control de cada reunión con el fin de no perder la continuidad del mismo y generar un historial de cada proceso de armonización que será de gran utilidad cuando se reporten los avances al comité directivo de la RED PARF (las traducciones de estas minutas las podrá realizar cada farmacopea).
- Tener una página de libre acceso a la industria farmacéutica nacional y mundial → ayudará al avance de la monografía que se armoniza, así como dar a conocer el trabajo que se realiza para su conocimiento objetivo y propositivo de la armonización.
- Establecer internamente (cada farmacopea) un procedimiento normalizado de documentación → para poder generar un expediente de cada trabajo realizado, así como un archivo de los acuerdos firmados y establecidos para consulta interna.

Es bien sabido que el proceso de armonización requiere de mucho esfuerzo y tiempo, si se hace una comparación con un coro musical, nos damos cuenta que es difícil llevar este coro a un solo tono, ya que muchos grupos intervienen en este tipo de trabajo (como es la industria farmacéutica, instituciones gubernamentales, agencias regulatorias de medicamentos y farmacopeas; la complejidad aumenta con las agencias regulatorias ya que existen diferencias en su base legislativa



y cultural entre los centros de evaluación e investigación de medicamentos (SSA, FDA, ANMAT, ANVISA) en cuanto a los requerimientos para la aprobación de fármacos; a pesar de esto las farmacopeas están contribuyendo y redoblando esfuerzos en torno a la armonía de este coro, pero si una de las partes en este proceso insiste en la armonización completa o total (es decir el unísono en lugar de la armonía) el proceso puede detenerse.

Al ser la primera monografía a armonizar en la RED PARF es importante que la postura de los miembros no sea “a mi manera”, sino diplomáticamente como se ha llevado hasta el momento.

A pesar de todas las dificultades que se presentan en la armonización de esta monografía, se puede decir que vale la pena el esfuerzo, ya que es el primer paso para romper con las barreras de solicitudes y de comercialización y como se ha venido diciendo, la armonización es determinada por la necesidad de un desarrollo de medicamentos más eficiente y rápido, que conduzcan a una difusión más eficaz de tecnología de nuevos medicamentos con beneficios para la salud pública.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Secretaria de Salud. *Reglamento de Insumos para la Salud*. México: Diario Oficial de la Federación, 4 de febrero de 1998.
2. Secretaria de Salud. *Ley General de Salud*. México: Diario Oficial de la Federación y su reforma o adición del 25 de junio de 2005.
3. U.S. Pharmacopeia. About USP. [en línea]: <http://www.usp.org/aboutUSP/> [Consulta: 11 de marzo de 2005]
4. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Farmacopea Argentina, Presentación. [en línea]: <http://www.anmat.gov.ar/principal.htm> [Consulta: 11 de marzo de 2005]
5. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, Comisión Permanente de Revisión de la Farmacopea Brasileña. Saber más sobre la Farmacopea Brasileña. [en línea]: <http://www.farmacopeia.org.br/geral/saibamais.php#saibamais> [Consulta: 11 de marzo de 2005]
6. Grady L, Halperin J. Harmonization of pharmacopeial standards. En: Swarbrick J, Boylan J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 2a. ed. New York: Marcel Dekker, 2002: vol. 2: 1415-1427.
7. Halperin J. Armonización internacional de productos farmacéuticos: expectativas y realidades. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas* 1996; 27: 38-42.
8. Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud. 132ª Sesión del Comité Ejecutivo, Globalización y Salud CE132/15 [en línea]: Washington, D.C., EUA del 23 al 27 de junio de 2003. <http://www.paho.org/spanish/gov/ce/ce132-15-s.pdf> [Consulta: 8 de febrero de 2005]
9. Horton L. Armonización, regulación y comercio: ¿De aquí a donde vamos?. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas* 1995, 26: 32-37.



10. Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud. 42º Consejo Directivo, 52ª Sesión del Comité Regional, Armonización de la Reglamentación Farmacéutica en las Américas CD42/13 [en línea]: Washington, D.C., EUA del 25 al 29 de septiembre de 2000. <http://www.paho.org/Spanish/Gov/CD/cd42_13-s.pdf> [Consulta: 8 de febrero de 2005]
11. International Conference on Harmonization. History and Future, Structure of ICH, Process for Harmonization [en línea]:
http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=254 [Consulta: 8 de febrero de 2005]
12. Lemur L. Trinchet. *Memorias de la conferencia "Panel Regulatorio Internacional: Tendencias Nacionales, OMS (América Latina), FDA y EMEA"* realizadas en el Centro de Desarrollo CANIFARMA. México, D.F., 19, 20 y 21 de mayo de 2004.
13. Parra P, Hernández A, Macías E, Soto R. Armonización Internacional y reconocimiento mutuo de acuerdos en materia de regulación. *Informacéutico* 2001, 8: 15-16.
14. Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud. Red Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica(Normas y Procedimientos) [en línea]: <<http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/Normas-redparf.pdf>> [Consulta: 12 de febrero de 2005]
15. Beck U. *¿Qué es la globalización?*. Argentina: Paidós. 1998: 15-212.
16. Dabat A. *México y la globalización*. México: Centro regional de investigaciones multidiciplinarias, 1994.
17. Pineda O. *Principales enfoques sobre la globalización: un análisis comparativo*. México: Instituto Politécnico Nacional, 1998.
18. Mercedes J. La regulación sanitaria en México y el Tratado de Libre Comercio. *Salud Pública de México* 1994. 36: 617-623.
19. Sánchez J. Normalización en la globalización. *Administrate hoy* 1995. 15: 43-45.
20. Idänpään-Heikkilä J. World Health Organization (WHO) Continues global harmonization of requirements for medicinal. En: Swarbrick J, Boylan J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 2a. ed. New York: Marcel Dekker, 2002: vol. 3: 3001-3004.

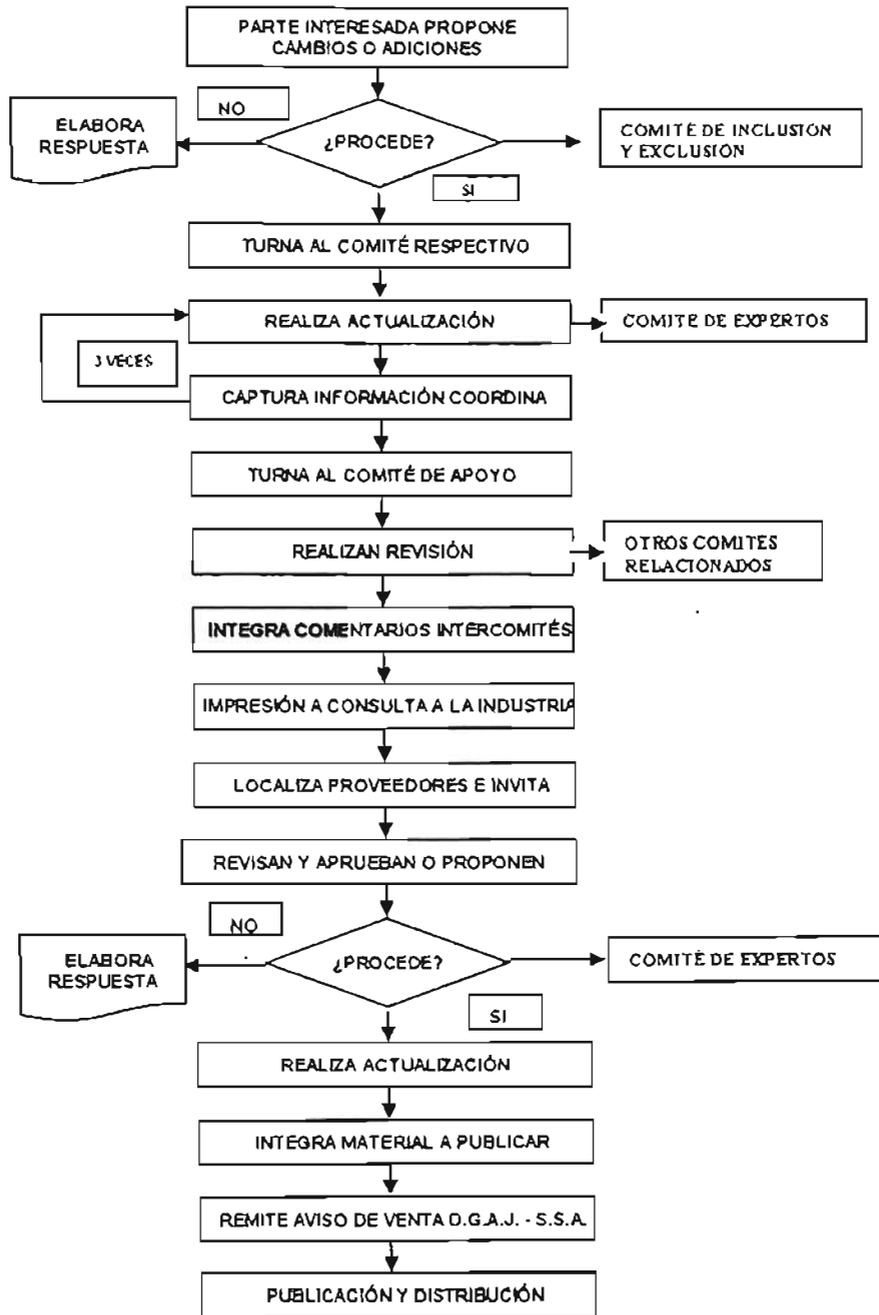


21. Boylan J. Progress in compendial harmonization. *Pharmaceutical Science and Technology Today* 1999, 2: 387-388.
22. Bonati M, Gaspari F, D'Aranno V, et al. Physicochemical and analytical characteristics of amiodarone. *J Pharm Sci* 1984, 73: 829-830.
23. Moffat A, Jackson J, Moss M, Widdop B. *Clarke's Isolation and identification of drugs*. 2a ed. London: The Pharmaceutical Press, 1986: 344-345.
24. Secretaria de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 7ª ed, pág: 639
25. United States Pharmacopeial Convention, Inc. *The United States Pharmacopoeia-26-The National Formulary 21*. Meeting at Washington, D.C., 2003.
26. Council of Europe. *European Pharmacopoeia*. 3rd edition, Publisher in accordance with the Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia, 1997.
27. Ministère de la Sante. *Pharmacopée Française*. X Édition, 1987.
28. Ministerio de Salud de la Nación. *Farmacopea Nacional Argentina*. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, 6a edición, 1978
29. Ministerio de Salud de la Nación. *Farmacopea Nacional Argentina*. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, 7a edición Vol. 1, (Vol.2 en proceso de publicación) 2003.
30. Ministerio de Salud. *Farmacopea Brasileña*. Comisión Permanente de Revisión de la Farmacopea Brasileña, 4ª ed. Atheneu Editora São Paulo LTDA, 1988.
31. The Department of Health. *British Pharmacopoeia*. British Pharmacopoeia Commission, 2000.
32. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Real Farmacopea Española*, 1997



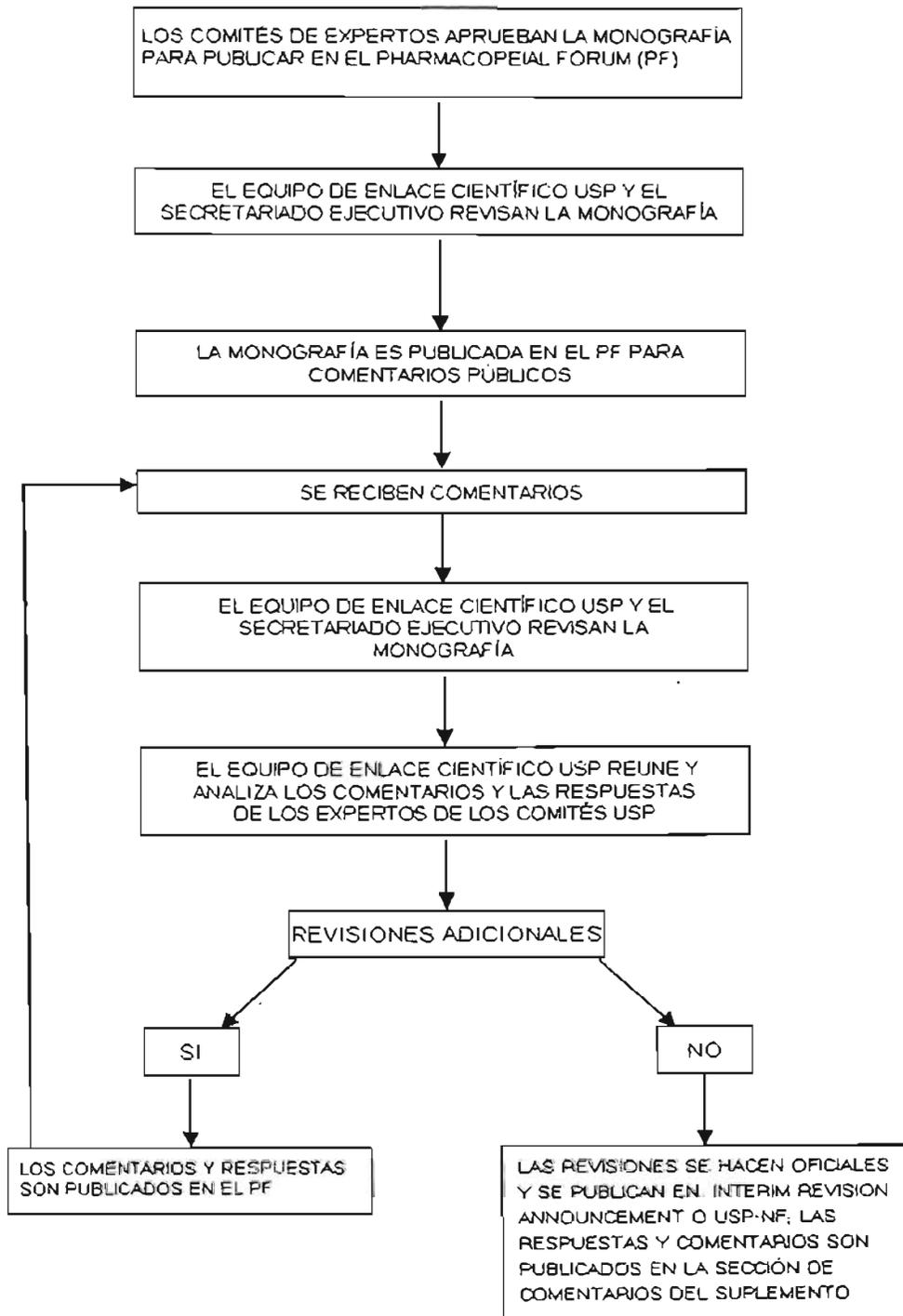
IX. ANEXOS

Anexo 1. Proceso de edición de monografías de la FEUM





Anexo 2. Proceso de edición de monografías de la USP



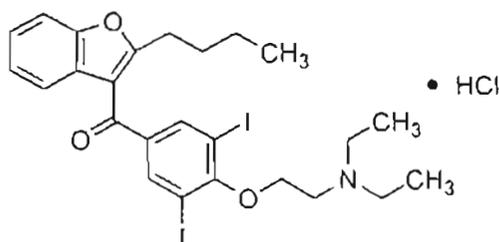


Anexo 3. Tratados de Libre Comercio firmados por México

TRATADOS DE LIBRE COMERCIO	
PAÍS CON EL QUE FIRMA EL TRATADO	AÑO EN QUE SE FIRMA EL TRATADO
México-EE:UU-Canadá	El Tratado de Libre Comercio de América del Norte se firmo el 17 de Diciembre de 1992 y entro en vigor el 1 de Enero de 1994.
México-Colombia y Venezuela	El Tratado de Libre Comercio del Grupo de los Tres se firmo el 13 de Junio de 1994 y entro en vigor el 1 de Enero de 1995.
México-Colombia	
México-Bolivia	El Tratado de Libre Comercio México-Bolivia se firmo el 10 de Septiembre de 1994 y entro en vigor el 1 de Enero de 1995.
México-Chile	El Tratado de Libre Comercio México-Chile se firmo el 17 de Abril de 1998 y entro en vigor el 1 de Agosto de 1999.
México-Costa Rica	
México-Israel	México firmó, el día 6 de marzo del 2000, un nuevo acuerdo comercial: El Tratado de Libre Comercio Israel - México (TLCIM)
México-Nicaragua	
México-Triangulo del Norte	Se firmó el 29 de Junio del 2000 y entro en vigor el 15 de marzo del 2001
México-Asociación Europea	
México-Unión Europea	<p>El 14 de julio de 1998 inició formalmente la negociación comercial con el establecimiento del Consejo Conjunto del Acuerdo Interino, el 25 de noviembre del 1999 concluyo la ronda de negociación del TLCUEM.</p> <p>El Acuerdo fue aprobado el 20 de marzo de 2000. En la Unión Europea, el Acuerdo Global ha sido aprobado por el Parlamento Europeo y las instancias legislativas de los 15 Estados miembro.</p> <p>Asimismo, el 20 de marzo de 2000, el Consejo de Ministros de la UE aprobó los resultados de las negociaciones en el marco del Acuerdo Interino.</p> <p>La instalación del Consejo Conjunto México - Unión Europea y la firma de la declaración de Lisboa se llevaron a cabo el 23 de marzo de 2000. El Tratado de Libre Comercio entre México y la UE entró en vigor en 1° de julio de 2000.</p>



Anexo 4. El Clorhidrato de Amiodarona



CAS: [19774-82-4]

Fórmula Condensada: $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$

Masa Molecular: 681.78

Descripción: Polvo fino cristalino, blanco o casi blanco

Solubilidad: Muy ligeramente soluble en agua, fácilmente soluble en cloruro de metileno, soluble en metanol, poco soluble en alcohol, muy ligeramente soluble en hexano

Punto de fusión: 156°C

pH: (En una solución al 5%) 3.4-3.9

pKa: (25°C) 6.56±0.06

UV máx.: (en metanol) 208, 242 nm

$E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 662 ± 8, 623 ± 10

Ruta sintética de la Amiodarona

135g de 2-n-butil-3-(3,5 diyodo-4-hidroxibenzoil)benzofurano disueltos en 600 mL de carbonato de etilo, son tratados con 7.5g de sodio en la forma de metóxido de sodio en metanol. Después el β-dietilaminoetilcloruro, el cual se ha obtenido a partir de 51.6g del clorhidrato en etilcarbonato, se introduce en la suspensión de la sal de sodio.



La mezcla se calienta a una temperatura aproximada a 90°C, la cual se mantiene aproximadamente por 2 horas, se deja enfriar y reposar por la noche (tiempo durante el cual el cloruro de sodio se asienta).

La solución de tolueno que contiene dietilamino éter, se extrae con una dilución acuosa de ácido clorhídrico con agitación. La extracción se continúa hasta que la solución en medio alcalino no produce precipitado.

La mezcla acuosa se lava con éter y además fuertemente alcalinizada con solución de hidróxido de sodio. Las extracciones con éter se llevan a cabo en tres tiempos.

La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre carbonato de potasio anhidro.

Para producir el clorhidrato: se filtra el carbonato y el clorhidrato se precipita con una solución de éter-ácido clorhídrico.

Después la solución se deja reposar por unas horas, se decanta y el residuo se toma en 500mL de acetona hirviendo. La cual se cristaliza por enfriamiento, la sustancia se deja reposar toda la noche a 0°C, se centrifuga y se lava con acetato de etilo y éter; por último, se deja secar.

Se obtiene 130g del clorhidrato de 2-n-butil-3-(3,5 diyodo-4-β-N-dietilaminoetoxibenzoil) benzofurano en la forma de polvo cristalino, el cual se funde a 156°C.

Nombre comercial	Fabricante	País	Año de introducción
Codorone	Labaz	Francia	1968
Codorone	Sigma Tau	Italia	1971
Codorone x	Labaz	U.K.	1980
Codorone	Labaz	Suiza	1981
Cordarexne	Labaz	Alemania (w)	1982
Amiodacore	C.T.S.	Israel	-
Atlansil	Roemmers	Argentina	-
Miodarone	Biosintética	Brasil	-
Procor	Unipharm	Israel	-
Ritmocardyl	Bago	Argentina	-
Trangorex	Labaz	-	-
Uro-Septra	Biosintética	Brasil	-



Propiedades Farmacológicas

Agente Antiarrítmico (Clase III)

Se usa en el control de arritmias ventriculares y supraventriculares cuando otros fármacos no pueden usarse, incluso en arritmias asociadas con el síndrome de Wolf-Parkinson-White; también se puede usar para el tratamiento de angina de pecho. Aunque las alternativas menos tóxicas son generalmente preferidas.

Tiene efectos adversos notorios y propiedades farmacocinéticas poco usuales que han limitado su empleo en EUA. Sin embargo, su uso, se está incrementando debido posiblemente al reconocimiento de que otros fármacos pueden ser más peligrosos que éste.

Efectos Cardíacos

La Amiodarona tiene un amplio espectro de acciones sobre el corazón. Es un bloqueador muy eficaz de los conductos del sodio, pero a diferencia de la quinidina, tiene baja afinidad por los conductos activados, y se combina casi exclusivamente con los conductos en estado desactivado.

En concentraciones terapéuticas, la Amiodarona también prolonga en grado notable la duración del potencial de acción mediante un mecanismo que implica quizá el bloqueo de los conductos del potasio. La Amiodarona sostiene su alargamiento del potencial de acción muy bien a frecuencias cardíacas altas, es decir, no se presentan los efectos indeseables de dependencia inversa del uso de otros fármacos que prolongan el potencial de acción, ésta es quizá una causa importante de su eficacia contra la taquicardia.

La Amiodarona es un bloqueador de los conductos del calcio débil así como un inhibidor no competitivo de los adrenoreceptores beta, también se ha demostrado que es un inhibidor potente de la automaticidad anormal.

La Amiodarona también tiene efectos antianginosos. Esto resulta de sus propiedades bloqueadoras de adrenoreceptores alfa y beta no competitivas, así como de su aparente capacidad para bloquear la entrada de calcio en el músculo liso arterial coronario.



Toxicidad

- *Cardiaca*

En pacientes con enfermedad nodal sinusal o auriculoventricular, la Amiodarona puede producir bradicardia sintomática o bloqueo cardíaco. También puede precipitar insuficiencia cardíaca en pacientes susceptibles.

- *Extracardiaca*

La Amiodarona causa una notable variedad de efectos adversos extracardíacos como fibrosis pulmonar potencialmente mortal. El número de efectos tóxicos de la Amiodarona se incrementa con la dosis acumulativa y limita la utilidad de este fármaco en una terapéutica a largo plazo. (Por ejemplo a una dosis de 400 mg/día)

La Amiodarona se concentra en los tejidos y en casi cualquier órgano. Los depósitos más fáciles de detectar se encuentran en la córnea, donde aparecen como microcristales amarillo-pardos unas cuantas semanas después de iniciar el tratamiento.

También puede afectar el tubo digestivo (estreñimiento 20%), hígado (por ejemplo, necrosis hepatocelular) o pulmones (inflamación y fibrosis).

Uso terapéutico

La Amiodarona es muy eficaz contra las arritmias supraventriculares y las ventriculares. En general, puede usarse dosis relativamente bajas (100 a 200 mg/día) contra la fibrilación auricular paroxística. La Amiodarona parece ser muy eficaz y relativamente segura contra las arritmias supraventriculares en niños; sin embargo, aún no se experimenta su uso a largo plazo.

Ensayos clínicos a gran escala sugieren que la Amiodarona, a diferencia de muchos otros fármacos, no incrementa la mortalidad en pacientes con trastornos cardíacos avanzados.

Las Arritmias

Las arritmias cardíacas son un problema frecuente en la práctica clínica, ocurren hasta en 25% de los pacientes tratados con digitálicos, 50% de los anestesiados y más de 80% de los que sufren



infarto agudo de miocardio. Las arritmias pueden requerir tratamiento debido a que las contracciones demasiado rápidas, muy lentas o asincrónicas reducen el gasto cardíaco.

Algunas arritmias pueden precipitar trastornos del ritmo más graves o incluso mortales, por ejemplo, la despolarización ventricular prematura puede precipitar fibrilación ventricular; en estos pacientes, los arrítmicos pueden salvar la vida. Por otra parte, los riesgos de la terapéutica antiarrítmica (y, en particular, el hecho de que paradójicamente pueden precipitar arritmias mortales en algunos pacientes) han conducido a una reevaluación de sus riesgos y beneficios relativos. En general, por esta causa debe evitarse el tratamiento de las arritmias sintomáticas o mínimamente sintomáticas.

Las arritmias pueden tratarse con fármacos como la Amiodarona o con medios no farmacológicos, como marcapasos, cardioversión, ablación por catéter y cirugía.

El impulso eléctrico que desencadena una contracción cardíaca normal se origina a intervalos regulares en el nodo sinoauricular, por lo general a una frecuencia de 60 a 100 pulsaciones por minuto. Este impulso se disemina con rapidez por las aurículas y entra al nodo auriculoventricular, que normalmente es la única vía de conducción entre las aurículas y los ventrículos. La conducción a través del nodo auriculoventricular es lenta, ya que requiere unos 0.15 segundos. (Esta demora da tiempo para que la contracción auricular impulse sangre al interior de los ventrículos.)

El impulso se propaga entonces hasta el sistema de His-Purkinje y llega a todas las partes de los ventrículos. La activación ventricular se completa en menos de 0.1 segundo; por tanto, la concentración de todo el músculo ventricular es sincrónica y hemodinámicamente eficaz.

Las arritmias consisten en despolarizaciones cardíacas que se desvían de la descripción anterior en uno o más aspectos; es decir, existe una anomalía en el sitio de origen del impulso, su frecuencia o regularidad o su conducción.

Las arritmias son causadas por actividad de marcapasos anormal o propagación anormal de los impulsos. Por tanto, el objetivo de la terapéutica de las arritmias consiste en reducir la actividad del



marcapaso ectópico y modificar la conducción o la refractariedad en circuitos de reingreso para inhabilitar el movimiento circular. Los principales mecanismos disponibles en la actualidad para lograr estas metas son:

- 1) Bloqueo de los conductos del sodio
- 2) Bloqueo de los efectos autonómicos simpáticos en el corazón
- 3) Prolongación del periodo refractario efectivo, y
- 4) Bloqueo de los conductos del calcio.

Antiarrítmicos específicos

Los antiarrítmicos reducen la automaticidad de los marcapasos ectópicos más que la del nodo sinoauricular. También reducen la conducción y excitabilidad y aumentan en mayor grado el período refractario en el tejido despolarizado que en el tejido normalmente polarizado. Esto se logra principalmente bloqueando de manera selectiva los conductos del sodio o calcio de las células despolarizadas.

Los antiarrítmicos se han dividido tradicionalmente en cuatro clases bien definidas con base a su mecanismo de acción dominante.

La acción de clase I es bloqueo del conducto de sodio, por ejemplo, una acción anestésica local. De hecho, un antiarrítmico parenteral ampliamente utilizado, la lidocaína, es también un anestésico local conocido. Con frecuencia los fármacos de clase I son subdivididos, de acuerdo con sus efectos sobre la duración del potencial de acción o sobre la cinética de sus interacciones con los conductos cardiacos de sodio. Los fármacos de clase IA (quinidina, procainamida, disopiramida) prolongan la duración; agentes IB (lidocaína, mexiletina, tocainida, fenitoína) la acortan y fármacos IC (Flecainida) no tiene efecto o podrían incrementar de manera mínima la duración del potencial de acción.

Como grupo, los agentes IB interactúan (se unen y separan) rápidamente con los conductos de sodio, los fármacos IC interactúan de manera lenta y los IA son intermedios.

Esta clasificación es de cierta manera arbitraria y algunos fármacos (morricina, propafenona) no se ajustan a estas definiciones simplificadas.



La acción de Clase II es simpatopléjica; los fármacos incluyen aquellos que reducen la actividad adrenérgica en el corazón, en especial los bloqueadores beta.

La acción de Clase III es la prolongación de la duración del potencial de acción, por bloqueo de la corriente externa o el aumento de la interna; esto, a su vez prolonga el periodo refractario efectivo, el cual provee la acción antiarrítmica.

La acción de clase IV es el bloqueo de las corrientes de calcio cardiacas, lo que puede reducir la conducción e incrementar el periodo refractario en tejidos dependientes del calcio, tales como el nodo AV (auriculo-ventricular).



Anexo 5. Minutas del Grupo de Trabajo Farmacopea para el Clorhidrato de Amiodarona

Reuniones de trabajo:

↓ 1ª Reunión, 14 de abril de 2000. Washington, DC. USA

Presentes:

Farmacopea Argentina: Horacio Pappa.

Farmacopea Brasileña: Celso F. Bittencourt.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: María del Carmen Becerril Martínez.

United States Pharmacopeial: Barbara Hubert, Tom Layloff, John Gasper.

Tópicos:

Descripción del proceso de trabajo y estructura de las Farmacopeas de Argentina, Brasil y México.

Argentina tiene como director de salud a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), cuenta con 21 comités. La información de los capítulos generales y las monografías es a través de su sitio Web, en el cual están publicadas 300 monografías (ya terminadas) y 300 para revisión.

Brasil cuenta con la colaboración de los laboratorios de control de calidad del gobierno y la industria, cuenta con dos publicaciones una en 1988 y otra en 1996, la industria nacional tiene una baja tecnología y carencia de instrumentos. La farmacopea ahora cuenta con un presupuesto que antes no tenía.

USP, la mayoría ya están familiarizados con su forma de trabajo.

Fecha de próxima reunión

Primera reunión formal del grupo de trabajo para el 1º de mayo en Sao Paulo.



Objetivos del grupo

Una armonización estándar en las Américas.

Realizar estudios de colaboración para armonizar las monografías en los cuatro países.

Diferenciar las capacidades técnicas de los laboratorios entre los estados Unidos y los países de Latinoamérica.

Los laboratorios de Argentina cuenta con la tecnología de HPLC y cromatografía de gases (CG) y también NMR.

México cuenta con HPLC y CG

Brasil cuenta con HPLC y CG

↓ **2ª Reunión, 01 de mayo de 2000. Sao Paulo, Brasil**

Presentes:

Farmacopea Argentina: Horacio Pappa.

Farmacopea Brasileña: Celso F. Bittencourt, Luciano Laporta, Elfrides Tehaporal.

Sindusfarma, Farmacopea Brasileña (invitado): Lauro D. Moretto.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: María del Carmen Becerril Martínez.

United States Pharmacopeial: Roger Williams, Barbara Hubert, Thomas Foster, Margareth Marques, Salomón Stavchansky.

Tópicos:

Describir la formación de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.

La Organización Panamericana de la Salud convoca a Forum cada dos años, y el Comité Ejecutivo cada 6 meses.

Se mencionan los Grupos de Trabajo que integran la RED PARF.

Temas de interés para el grupo de trabajo PWG

ICH/ Pharmacopeial Discussion Group (PDG)

Estudios colaborativos sobre estándares de referencia biológicos



Productos Botánicos

Actividades Regionales y Subregionales (por ejemplo: NAFTA, MERCOSUR, etc).

Armonización de monografías

Estándares de referencia

Farmacovigilancia y efectos adversos

Laboratorios de control de calidad

↓ **3ª Reunión, 01 de agosto de 2000. Porto Alegre, Brasil**

Presentes:

Farmacopea Argentina: Horacio Pappa.

Farmacopea Brasileña: Celso F. Bittencourt.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: María del Carmen Becerril Martínez.

United States Pharmacopeial: Roger Williams, Thomas Leyloff.

Tópicos:

PWG

Proponer un sitio en Internet para el Comité Directivo y para la comunicación entre los Grupos de Trabajo.

Realizar monografías de productos botánicos para uso en las Américas.

↓ **4ª Reunión, 04 de marzo de 2001. Orlando Florida, USA**

Presentes:

Farmacopea Argentina: Horacio Pappa.

Farmacopea Brasileña: Celso F. Bittencourt.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: María del Carmen Becerril Martínez.

United States Pharmacopeial: Enrique Fefer, Gabriel Giancaspro, Barbara Hubert, Ron Manning, Margareth Marques, Salvador Salado, Roger Williams.



Tópicos:

Intercambio de Información

Se deberá continuar e intensificar el intercambio de información y de publicaciones entre farmacopeas.

Las comunicaciones bilaterales de relevancia para el grupo deben difundirse a todos los miembros.

Existe interés en que la USP proporcione el Pharmacopeial Forum y que las otras farmacopeas entreguen sus monografías a medida que se publiquen.

Pharmacopeial Discusión Group (PDG)

La United States Pharmacopeial continuará proporcionando información acerca de las propuestas de armonización y de las decisiones correspondientes antes de su publicación en el Pharmacopeial Forum con el fin de facilitar la participación de la Farmacopeas latinoamericanas en el proceso de armonización internacional.

Reuniones nacionales/regionales de las farmacopeas con la industria

Se han programado encuentros para abril, en Brasil y agosto o septiembre en México. Para ésta última, el grupo identificó un conjunto de temas a ser considerados por la Farmacopea Mexicana en la elaboración de la agenda.

Intercambio de expertos de comités

Cada farmacopea identificará dos de sus comités quienes se encargarán de recibir a expertos de otras farmacopeas. Se preparará una tabla de los comités seleccionados por cada farmacopea que se distribuirá a todos los miembros del grupo. Por cada comité seleccionado, cada farmacopea identificará un miembro entre sus propios comités que esté dispuesto a trabajar transnacionalmente con otra farmacopea. De esta manera, cada farmacopea aportará un total de seis expertos a las otras tres, dos por cada país extranjero, quienes servirán en los comités de dos farmacopeas simultáneamente.



Reunión del comité de ejecutivo del consejo de expertos de la USP

Se invitará a miembros de las otras farmacopeas a la reunión que tendrá lugar a fin de año y se aprovechará la ocasión para programar las actividades del 2002 para el PWG.

↓ **5ª Reunión, 20 de noviembre de 2001. Washington, DC. USA**

Presentes:

Farmacopea Argentina: Karina Manco.

Farmacopea Brasileña: Celso Bittencourt.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: María del Carmen Becerril Martínez.

United States Pharmacopeial: Eric Shenin, Enrique Fefer, Margareth Marques Gabriel Giancaspro, Salvador Salado, Gil Montero.

Tópicos:

Plan de Trabajo 2002

USP está desarrollando una propuesta para una Extranet accesible para los miembros del PWG. Argentina enviará a la USP algunos ejemplos de formatos de sus monografías, (Argentina pasa por problemas políticos). USP revisará los formatos de monografías de cada Farmacopea Latinoamericana; escribirá una propuesta de formato general estandarizado y lo enviará a cada miembro del PWG

↓ **6ª Reunión, 25 de junio de 2002. Buenos Aires, Argentina**

Presentes:

Farmacopea Argentina: Karina Manco, Carlos Chiale.

Farmacopea Brasileña: Celso Bittencourt.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: María del Carmen Becerril Martínez.

United States Pharmacopeial: Eric Shenin, Enrique Fefer, Gabriel Giancaspro.



Tópicos:

Extranet

Se revisó la tabla de contenido propuesta para el sitio electrónico del PWG en la red.

Incluir la estructura de cada farmacopea y lista de expertos de las comisiones y subcomisiones respectivas.

Proceso de armonización

Se aprobó el formato propuesto de armonización de monografías, habiendo aclarado la Q. Becerril (FEUM) que ellos no incluyen en sus monografías el subtítulo Etiquetado por razones legales de su país.

Amiodarona

En base a la monografía publicada en el Pharmacopeial Forum Vol. 28 No.3 en Pharmacopeial Previews, las farmacopeas deberán emitir un informe con los comentarios y enviarlos antes del 01 de septiembre de 2002 a la Secretaría Técnica de la Farmacopea Argentina. Luego la farmacopea Argentina realizará un informe dentro de un plazo de 15 días y lo enviará al PWG para que tal documento lo reciba cada Farmacopea para el trámite pertinente y su eventual aprobación.

↓ **7ª Reunión, 19 de diciembre de 2002. Washington, DC. USA**

Presentes:

Farmacopea Argentina: Karina Manco.

Farmacopea Brasileña: Celso Bittencourt, Wilson Reinhardt.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: María del Carmen Becerril Martínez.

United States Pharmacopeial: Roger Williams, Eric Shenin, Enrique Fefer, Margareth Marques, Gabriel Giancaspro, Salvador Salado, Maria Teresa Gil Montero.

Ministerio de Salud de Canadá (Invitado): Michael Ward.



Tópicos:

Informe de la Farmacopea Argentina sobre comentarios recibidos

Próximos Pasos

Karina expuso sobre el progreso hecho hasta la fecha e informó sobre problemas específicos, como el caso del método analítico para la detección de impurezas. La monografía en borrador, recibida de la autoridad regulatoria canadiense se publicó en varias farmacopeas conforme a procedimientos internos (p. ej., el Pharmacopeial Forum en la USP), habiéndose recibido comentarios de SANOFI y otros interesados en el tema. SANOFI es el fabricante pionero de amiodarona, producto que Wyeth vende en los EE.UU. En base a estos comentarios Karina enviará la propuesta preparada por la Farmacopea Argentina a las respectivas farmacopeas para su consideración.

Ante una propuesta presentada por Brasil, los participantes convinieron en que la mejor manera para manejar el proceso a futuro, será crear un protocolo que establezca los procedimientos y las fechas de entrega. Los miembros del PWG acordaron trabajar colectivamente para elaborar el protocolo, el cual estaría listo para fines de enero de 2003.

Plan de Trabajo para 2003

El grupo acordó realizar teleconferencias cada 4 ó 5 meses para monitorear el progreso e intercambiar datos. Para fines de abril del 2003 se realizará la primera teleconferencia. En diciembre del 2003 se podría realizar una video-conferencia con los respectivos comités líderes de las cuatro farmacopeas. Se evaluará la posibilidad de invitar también a autoridades sanitarias de los países miembros del PWG y de países vecinos. Es posible que se lleve a cabo una reunión del grupo PWG durante la reunión de Cancún de la Asociación Farmacéutica Mexicana.



Comité Directivo del PWG

Los representantes de los tres países (Costa Rica, Colombia y Canadá) que conformarán el Comité Directivo para las actividades del PWG no fueron invitados a esta reunión dado que la OPS no ha enviado aún una solicitud formal a los gobiernos para nombrar sus representantes.

↓ 1ª Teleconferencia: 22 de julio de 2003

Presentes:

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: María del Carmen Becerril Martínez (Directora Ejecutiva), Antonio Hernández Cardoso (Coordinador General), Ubaldo Juárez Sevilla (Coordinador de Sustancias de Referencia), César Díaz Díaz (Coordinador Interno), Rafael Hernández Medina (Coordinador Interno), Lourdes Vera Enríquez (Coordinador Interno), Margarita Estrada Severiano (Coordinador Interno).

United States Pharmacopeial: Enrique Fefer (Director de Asuntos Internacionales), Salvador Salado (Científico/Enlace con América Latina), Gil-Montero María Teresa (Asistente de Asuntos Internacionales).

Farmacopea Argentina: Karina Manco, Carlos.

Farmacopea Brasileña: Celso Bittencourt, Profesora Elfrides.

Tópicos:

"Base de Datos"

En la reunión de diciembre se acordó que se intercambiaría información para elaborar una base de datos que contara con capítulos generales, principios activos y patrones de referencia. Situación de la extranet por María Teresa, la base de datos ya se incorporó, sobre principios activos, María Teresa no ha recibido la respuesta por parte de la FEUM, La Q. Becerril comenta que si envió la respuesta sobre la base de datos, pero se reenviará pero que sea sustituida por la que está en la extranet. Ma Teresa comenta que de esta manera se mantendrá actualizada la base de datos y la extranet.

Enrique comenta que es la única fuente de información comparativa entre las farmacopeas, solamente PDG tiene esta capacidad, siguiendo este mismo camino es en el que se trabaja.



En verano o en enero se actualizará la extranet, hay que utilizarla para ver su funcionalidad.

Capitulos Generales Celso mandará más información ya que están por salir dos nuevos capítulos de la F. Brasileña.

Tabla comparativa de Comité de Expertos. actualizar las bases que hay en la extranet del 15 de Agosto a 15 de Septiembre, mandar solamente los cambios para seguir con la consistencia: se eliminó, se añadió o se modificó.

La extranet se deberá de convertir en un instrumento de trabajo, el objetivo principal.

En la extranet se deberán de poner notas informativas u observaciones para resaltar el uso de la extranet y para mejorarla.

Ma. Teresa es la encargada de la extranet y nosotros decidimos quienes deben de tener acceso a la extranet para evitar la alteración de ésta, utilizar un password general, por país.

“Propuesta de protocolo para armonizar nuevas monografías”

Horacio elaboró el protocolo de acuerdo al nuevo procedimiento del PDG, Paso 1 fue lo que se llevó a cabo, la función de la Farmacopea líder es recibir y elaborar futuros documentos del resultado de comentarios de cada farmacopea.

Armonización por atributos, una probable solución, ya que la PDG ha identificado que no se puede armonizar al 100%, basada en la experiencia del PDG de acuerdo a sus avances significativos.

Todos los comentarios se enviarán vía e-mail (que será la vía más importante) posteriormente en papel o cualquier medio para que se quede registrado en la extranet.

Paso 6 de acuerdo a cada farmacopea para poner a discusión pública el texto y obtener información de la industria: en USP, Forum, Via Internet en Argentina, México es a través de oficios (ya cambió por vía internet), de acuerdo a cada país será el periodo, Brasil es de 30 días, en Argentina es igual pero no hay máximo, en EUA el mínimo es de 60 y no hay máximo, se llega al acuerdo de un intervalo entre 30 y 60 días.

Hay que documentar los comentarios y tener un registro de éstos, posteriormente se tendrá un período de 30 días para responder a la farmacopea líder de los comentarios recabados, se haría un protocolo para esto.



↳ 2ª Teleconferencia: 07 de Octubre de 2003

Presentes:

Farmacopea Argentina: Carlos Chiale (Director Ejecutivo de la Farmacopea Argentina), Hela Beltramini (Coordinadora Técnica), Juan M. Emilio Ciura (Coordinador de la Subcomisión de Colorantes, Excipientes y Aditivos), María Paula Compagnucci (Revisora Técnica).

Farmacopea Brasileña: Celso Bittencourt (Director General de la Comisión Permanente de la Farmacopea Brasileña), Elfrides E. Scherman Schapoval (Profesora de la Universidad de Santa María).

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: María del Carmen Becerril Martínez (Directora Ejecutiva), Antonio Hernández Cardoso (Coordinador General), Ubaldo Juárez Sevilla (Coordinador de Sustancias de Referencia), César Díaz Díaz (Coordinador Interno), Rafael Hernández Medina (Coordinador Interno), Lourdes Vera Enríquez (Coordinador Interno), Margarita Estrada Severiano (Coordinador Interno).

United States Pharmacopeial: Enrique Fefer (Director, Asuntos Internacionales), Salvador Salado (Científico/Enlace con América Latina), Gabriel I. Giancaspro (Científico/Enlace con América Latina), Horacio Pappa (Científico/ Enlace con América Latina), Gil-Montero María Teresa (Asistente de Asuntos Internacionales).

Tópicos:

Etapas de armonización de Amiodarona

La monografía se encuentra en la etapa 5 del proceso de armonización, ya que la USP informó que ha recibido una sugerencia para adoptar el método de impurezas de la European Pharmacopeia. Esta propuesta está siendo evaluada por el Comité de la USP y su conclusión será enviada a la Farmacopea líder (Farmacopea Argentina).

A su vez, la Farmacopea Argentina emitirá un informe en 30 días sobre la decisión de su Comité de Expertos.

La FEUM propuso agregar la Prueba de Impurezas Orgánicas Volátiles a esta monografía.



Lugar y fecha de la próxima reunión

La reunión principal se realizará el martes 4 de noviembre en Cancún. El jueves 6 se llevará a cabo una sesión para revisar las minutas y los compromisos adquiridos. Las actividades futuras será uno de los temas de la agenda de la reunión de Cancún.

La Farmacopea Argentina propuso una reunión de todas las farmacopeas en 2004 que tendría lugar en Argentina y podría ser convocada con auspicio de la OMS. Se mencionó que la ICDRA tendrá lugar en febrero del 2004 en Madrid, la cual dedicará una sesión al tema de farmacopeas. Otras posibilidades para el 2004 sería llevar a cabo una "reunión virtual".

↓ **8ª Reunión, 4 de Noviembre de 2003. Cancún, México**

Presentes:

Farmacopea Argentina: Carlos Chiale (Director Ejecutivo de la Farmacopea Argentina).

Farmacopea Brasileña: Celso Bittencourt (Director General de la Comisión Permanente de la Farmacopea Brasileña), Wilson Reinhardt (Comisión Permanente de la Farmacopea Brasileña).

Farmacopea de los Estados Unidos (USP): Enrique Fefer (Director de Asuntos Internacionales), Salvador Salado (Científico/Enlace con América Latina).

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM): María del Carmen Becerril Martínez (Directora Ejecutiva), Antonio Hernández Cardoso (Coordinador General), César Díaz Díaz (Coordinador Interno), Rafael Hernández Medina (Coordinador Interno).

Tópicos:

Avance de la monografía Amiodarona (farmacopea líder: Farmacopea Argentina)

Farmacopea Argentina presentó los avances. Proporcionó material técnico acerca de la identificación, valoración y determinación de sustancias relacionadas, específicamente acerca de la descripción del método analítico y el protocolo de validación.

Farmacopea Brasileña informó que en Brasil no se encuentra fácilmente la columna cromatográfica requerida en el método, por lo que desarrollaron un método propio confirmando su equivalencia con estudios de correlación. De cualquier manera, su legislación le permite



establecer métodos alternativos, por lo tanto, se podría armonizar por atributos con el método HPLC propuesto por la USP, dejando en claro que el método alternativo no es el método armonizado. La USP presentó un documento describiendo los cambios propuestos a la USP a la prueba de pureza cromatográfica/sustancias relacionadas. En cuanto su comité de expertos tome una decisión, informará a Farmacopea Argentina y demás miembros del PWG.

El grupo acordó que la monografía todavía está en proceso de armonización.

Futuras Actividades

Farmacopea Argentina sugiere que se considere su propuesta de una Reunión Internacional de Farmacopeas para septiembre-octubre de 2004, para discutir básicamente cuatro temas: fitoterapia (herbolarios), medicamentos genéricos (controles), potencia (estimada vs. real) y sustancias relacionadas (impurezas). Podría celebrarse en septiembre de 2004. Farmacopea Argentina consultará a la OMS para conocer si otorgaría algún apoyo y avisará la respuesta a los miembros del PWG. Se abordará el tema durante la próxima teleconferencia

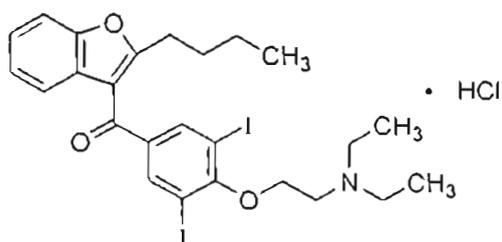
USP intentará invitar como observadores a los miembros del PWG en la próxima reunión del PDG en Washington DC Se informará posteriormente la decisión final, ya que no depende exclusivamente de la USP

↓ 3ª Teleconferencia: 28 de abril de 2004

↓ 4ª Teleconferencia: 15 de diciembre de 2004



Anexo 6. Monografía del Clorhidrato de Amiodarona publicada en la 8ª ed. de la FEUM



C₂₅H₂₉I₂NO₃ · HCl MM 681,78

Clorhidrato de 2-butil-3-[4,(2-dietilaminoetoxi)-
3,5-diyodo-
benzoil]benzofurano [19774-82-4]

Contiene no menos del 98,5 por ciento y no más del 101,0 por ciento calculado con referencia a la sustancia seca.

SUSTANCIA DE REFERENCIA.

Clorhidrato de amiodarona. Secar a 50°C con vacío, durante 4 h.

DESCRIPCIÓN. Polvo fino cristalino, blanco o casi blanco.

SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en cloroformo y cloruro de metileno, soluble en metanol, ligeramente soluble en alcohol, muy ligeramente soluble en agua y hexano.

ENSAYOS DE IDENTIDAD

A. MGA 0351. El espectro IR de una dispersión en bromuro de potasio, de la muestra previamente seca, corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef de clorhidrato de amiodarona.

B. MGA 0241, Capa delgada. Examinar los cromatogramas obtenidos en la prueba de Sustancias relacionadas con lámpara de luz UV y leer a 254 nm. La mancha principal en el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra B es similar en posición y tamaño a la mancha principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia I.

C. MGA 0511. Una solución de la muestra da reacción positiva a las pruebas de identidad para cloruros.

TEMPERATURA DE FUSIÓN.

MGA 0471, Clase I A. Entre 159°C y 163°C.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



ASPECTO DE LA SOLUCIÓN.

MGA 0121. Una solución de la muestra al 5 por ciento en metanol, es clara.

COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II. El color de la solución obtenida en la prueba Aspecto de la solución no excede al de la solución de referencia GY5.

pH. MGA 0701. Entre 3,2 y 3,8. Disolver 1,0 g de la muestra en 10 mL de agua libre de dióxido de carbono, calentando a 80°C; enfriar y llevar a 20 mL con el mismo disolvente.

SUSTANCIAS RELACIONADAS.

MGA 0241, Capa delgada. No más de 0,5 por ciento de impurezas totales.

Soporte. Gel de sílice GF254.

Fase móvil. Ácido fórmico anhidro:metanol:cloruro de metileno (5:10:85).

Nota: preparar las soluciones inmediatamente antes de usar y protegerlas de la luz brillante.

Preparación de la muestra A. Disolver 500 mg de muestra en cloruro de metileno y diluir llevar a 5 mL con el mismo disolvente.

Preparación de la muestra B. Diluir 1,0 mL de la preparación de la muestra (A) con 20 mL de cloruro de metileno.

Preparación de referencia 1. Disolver 25 mg de la SRef clorhidrato de amiodarona en cloruro de metileno y llevar a 5 mL con el mismo disolvente.

Preparación de referencia 2. Diluir 1,0 mL de la preparación de muestra B con 5 mL de cloruro de metileno.

Preparación de referencia 3. Diluir 5 mL de la preparación de referencia 2 con 10 mL de cloruro de metileno.

Preparación de referencia 4. Disolver 10 mg de clorhidrato de (2-cloroetil)dietilamina, en cloruro de metileno y llevar a 50 mL con el mismo disolvente.

Procedimiento. Aplicar a la cromatoplaça, en carriles separados, 5 µL de cada una de las preparaciones. Desarrollar el cromatograma hasta que la fase móvil haya recorrido ¾ partes a partir del punto de aplicación. Secar la placa con ayuda de una corriente de aire frío hasta que el olor a disolventes ya no sea perceptible, examinar con lámpara UV a 254 nm. Cualquier mancha en el cromatograma obtenida con la preparación de muestra A, aparte de la mancha principal, no es más intensa que la mancha obtenida con



la preparación de referencia 2 (0,5 por ciento) y no más de una mancha de este tipo es más intensa que la mancha obtenida con la preparación de referencia 3 en el cromatograma (0,25 por ciento).

Posteriormente rociar la cromatoplaaca con solución de yodobismuto de potasio y después con solución de peróxido de hidrógeno diluido. Examinar inmediatamente a la luz natural. Cualquier mancha correspondiente a (2-cloroetil)diethylamina en el cromatograma, obtenida con la preparación de la muestra A, no es más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia 4 (0,2 por ciento).

IMPUREZAS ORGÁNICAS VOLÁTILES. MGA 0241, CG.

Impurezas Orgánicas Volátiles	Límite (ppm)
2-propanol	20
Acetona	200
Etanol	2500
Metil etil cetona	200
Tolueno	50

Solución de referencia T1. Disolver 2,0 g de etanol, 0,2 g de acetona, 0,2 g de 2-propanol, 0,05 g de tolueno, 0,2 g de metil etil cetona, en dimetilformamida y llevar a 100 mL con el mismo disolvente.

Solución de referencia T2. Diluir 5,0 mL de la solución de referencia T1 en dimetilformamida y llevar a 50 mL con el mismo disolvente.

Blanco. 1,0 mL de dimetilformamida.

Preparación de referencia. 1,0 mL de la solución de referencia T2, preparar un mínimo de 3 viales.

Preparación de la muestra. 1,0 g de la muestra más 1,0 mL de dimetilformamida; preparar un mínimo de 3 viales.

Condiciones operativas del aparato de muestreo de espacio libre superior.

Temperatura de equilibrio; 110°C.

Tiempo de equilibrio; 10 min.

Temperatura de transferencia; 130°C.

Gas acarreador; helio a una presión de 100 kPa.

Tiempo de presurización, 1 min.

Volumen de inyección o tiempo de inyección; 1,0 mL ó 0,2 min.

Condiciones del equipo. Cromatógrafo de gases con un detector de ionización de flama, con una columna de acero inoxidable de 2 ó 3 m x 1/8 de pulgada de diámetro interior. empacada con S8; como gas acarreador helio a una presión de 240 kPa en la cabeza de la columna, el cual pasa sucesivamente a través de la columna y el detector. La temperatura



de inyección y del detector es de 220°C; después de cada inyección, mantener una temperatura inicial de 150°C durante 12 min, seguida por una temperatura programada para llegar a 200°C a una velocidad de 4°C/min, mantener la temperatura final durante 25 min. Verificación del sistema. Sobre la primera solución de referencia, el factor de resolución entre los picos que corresponden, respectivamente a la cetona y al 2-propanol, no es menor de 3,2 el factor de simetría sobre el pico que corresponde al etanol no es mayor de 1,6 y el coeficiente de variación del área del pico que corresponde a la cetona, obtenido con las soluciones de referencia, no es mayor de 15 por ciento. Si la conformidad de los parámetros no se cumple, verificar el sistema cromatográfico o cambiar la columna.

Disolvente	Tiempo de retención aproximado
2-propanol	0,30
Acetona	0,23
Dimetilformamida	1,10
Etanol	0,18
Metil etil cetona	0,50
Tolueno	1,00

Procedimiento. Inyectar la solución blanco y enseguida inyectar la preparación de la muestra y la preparación de referencia. Repetir la secuencia preparación de la

muestra-preparación de referencia, con las soluciones de los dos viales restantes de cada una de ellas.

Los cromatogramas obtenidos con las soluciones de referencia presentan picos que corresponden según al orden de su tiempo de retención.

Calcular el contenido de cada uno de disolventes identificados en partes por millón, de acuerdo a la fórmula:

$$\frac{P_t \times S \times 1\,000}{P_e \times S_r}$$

Donde:

P_t = Masa en gramos de cada disolvente en la solución de referencia T1.

S = Área del pico de cada disolvente identificado en la preparación de la muestra.

P_e = Masa en gramos de la muestra.

S_r = Área del pico de cada disolvente identificado en la preparación de referencia.

1 000=Factor multiplicador debido a la dilución de la preparación de referencia.

YODUROS. No más de 150 ppm.

Nota: preparar simultáneamente la solución de la muestra y la solución de referencia.

Solución A. Pasar 1,5 g de la muestra, a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar 40 mL



de agua a 80°C, agitar hasta la completa disolución, enfriar y llevar al volumen con agua.

Solución de la muestra. Transferir a un matraz volumétrico de 20 mL, 15,0 mL de la solución A, agregar 1,0 mL de solución de ácido clorhídrico 0,1 N y 1,0 mL de solución de yodato de potasio 0,05 M. Llevar al aforo con agua y guardar en la oscuridad durante 4 h.

Solución de referencia. Pasar 15,0 mL de la solución A, a un matraz volumétrico de 20 mL, agregar 1,0 mL de solución de ácido clorhídrico 0,1 N, 1,0 mL de solución de yoduro de potasio (88,2 mg/1 000 mL) y 1,0 mL de solución de yodato de potasio 0,05 M. Llevar al volumen con agua y guardar en la oscuridad durante 4 h.

Procedimiento. Transcurrido el tiempo medir la absorbancia de las soluciones a 420 nm, utilizar una mezcla de 15,0 mL de la solución A y 1,0 mL de solución de ácido clorhídrico 0,1 N como blanco y llevar a 20 mL con agua. La absorbancia obtenida con la solución de la muestra no es superior a la mitad de la obtenida con la solución de referencia.

METALES PESADOS. MGA 0561, Método II. No más de 20 ppm.

PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más de 0,5 por ciento. Secar a 50°C durante 4 h, con vacío.

RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0,2 por ciento.

VALORACIÓN. MGA 0991, Potenciométrica. Disolver 600 mg de la muestra en una mezcla de 5 mL de solución de ácido clorhídrico 0,01 N y 75 mL de alcohol, titular con solución de hidróxido de sodio 0,1 N y determinar potenciométricamente el punto final. Leer el volumen añadido entre los dos puntos de inflexión. Correr un blanco y efectuar las correcciones necesarias. Cada mililitro de solución de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 68,18 mg de clorhidrato de amiodarona.

CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados, protegidos de la luz y a una temperatura no mayor de 30°C.



Anexo 7. Formato estandarizado para la armonización de monografías

- Nombre
 - INN Latín
 - INN Español
 - INN Portugués
 - USAN
- Estructura
- Fórmula Molecular
- Peso Molecular y Número CAS
- Características
 - Descripción
 - Solubilidad
- Estándares de Referencia
- Identificación
 - Ejemplos:
 - UV
 - IR
- Cromatografía
- Color de la reacción
- Iones (para sales)
- Actividad Óptica
- Valoración
- Impurezas
 - Ejemplos:
 - Pérdida al secado
 - Metales pesados
 - Compuestos relacionados
 - Pureza cromatográfica
 - Agua
 - Impurezas Orgánicas Volátiles
- Pruebas Específicas
 - Ejemplos:
 - Endotoxinas bacterianas
 - Tamaño de partícula
- Conservación
- Etiquetado (si es necesario)

Realizado el 14 de marzo de 2002, por el grupo de trabajo



Anexo 8. Propuestas de monografía de las Farmacopeas del GT, RED PARF

ESPECIFICACION	FARMACOPEA MEXICANA	PHARMACOPEIAL FORUM 28 (3) USP
DESCRIPCIÓN	No menos de 98.5 y No más de 101.0	No menos de 98.5 y No más de 101.0
SOLUBILIDAD	Muy Ligeramente Soluble: Agua Fácilmente soluble: Dicloroetano Soluble: Metanol Ligeramente Soluble: Alcohol Muy Ligeramente Soluble: Hexano	Muy Poco Soluble: Agua Fácilmente soluble: Cloruro de Metileno Soluble: Metanol Bastante Soluble: Etanol Muy Poco Soluble: Hexano
ENSAYOS DE IDENTIDAD	A) <i>Espectro Infrarrojo en KBr</i> ; Deberá ser similar al de la Sref. B) <i>Espectro UV, en Etanol</i> ; Longitud de onda 220-230 nm, presenta un máximo a 242 nm C) <i>Prueba de Cloruros</i> , Da reacción positiva.	1. <i>Espectro Infrarrojo</i> . 2. <i>Prueba de Cloruros</i> (Es otra prueba. Punto de fusión: 159°-163°) (También incluye la prueba de Impurezas Cromatográficas)
ASPECTO Y COLOR DE LA SOLUCIÓN	1g en 20 mL de metanol. Es clara (Mét. I) y no más colorida que la Sln de Ref. GY ₄ (Mét. II)	--
pH	1g de muestra libre de CO ₂ a 80°C. Entre 3.2 y 3.8	Entre 3.2 y 3.8
IODUROS	Por el método UV a 420 nm. No más de 150 ppm	Por el método UV a 420 nm. (150 ppm)
METALES PESADOS	Mét. II, No más de 20 ppm en 2g de muestra	Método II, 20 ppm (0.002%)
PERDIDA POR SECADO	No más de 0.5% en 2g de muestra	No más de 0.5% en 1g de muestra
RESIDUOS DE LA IGNICIÓN	No más de 0.2 % en 1 g de muestra	No más de 0.1% en 1g de muestra.
VALORACIÓN POTENCIOMÉTRICA	No acuosa, 300mg. Cada mililitro 0.1N de NaOH equivale a 68.18mg de Amiodarona-HCL	<i>Valoración por CLAR</i>
CONSERVACIÓN	En envases cerrados protegidos de la luz a una Temp. no mayor de 30°C	En envases bien cerrados protegidos de la luz.



ESPECIFICACION	FARMACOPEA MEXICANA	FARMACOPEA ARGENTINA
DESCRIPCIÓN	No menos de 98.5 y No más de 101.0	No menos de 98.5 y No más de 101.0
SOLUBILIDAD	Muy Ligeramente Soluble: Agua Fácilmente soluble: Dicloroetano Soluble: Metanol Ligeramente Soluble: Alcohol Muy Ligeramente Soluble: Hexano	Muy Poco Soluble: Agua Fácilmente soluble: Cloruro de Metileno Soluble: Metanol Moderadamente Soluble: Alcohol Muy Poco Soluble: Hexano
ENSAYOS DE IDENTIDAD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Espectro Infrarrojo en KBr</i>: Deberá ser similar al de la Sref. • <i>Espectro UV en Etanol</i>: Longitud de onda 220-230 nm, presenta un máximo a 242 nm • <i>Prueba de Cloruros</i>. Da reacción positiva. 	<p>A) <i>Espectro Infrarrojo Fase Sólida.</i></p> <p>B) <i>Cromatografía en Cupa Fina</i>: a 254 nm, punto <u>a</u> y <u>b</u> similares en posición e intensidad.</p> <p>C) <i>Responde a las Pruebas de Cloruros.</i></p>
ASPECTO Y COLOR DE LA SOLUCIÓN	1g en 20 mL de metanol. Es clara (Mét. I) y no más colorida que la Sln de Ref. GY ₄ (Mét. II)	--
pH	1g de muestra libre de CO ₂ a 80°C. Entre 3.2 y 3.8	1g de muestra libre de CO ₂ a 80°C. Entre 3.2 y 3.8
IODUROS	Por el método UV a 420 nm. No más de 150 ppm	Por el método UV a 420 nm. (150 ppm)
METALES PESADOS	Mét. II, No más de 20 ppm en 2g de muestra	Mét. II, No más de 0.002%, (20 ppm)
PERDIDA POR SECADO	No más de 0.5% en 2g de muestra	Perdida por Secado. No más de 0.5% en 1g de muestra
RESIDUOS DE LA IGNICIÓN	No más de 0.2 % en 1 g de muestra	Residuo de la Ignición. No más de 0.1 % en 1 g de muestra
VALORACIÓN POTENCIOMÉTRICA	No acuosa, 300mg. Cada mililitro 0.1N de NaOH equivale a 68.18mg de Amiodarona·HCL	Valoración Potenciométrica. 600mg de muestra. Cada mililitro 0.1N de NaOH equivale a 68.18mg de Amiodarona·HCL
CONSERVACIÓN	En envases cerrados protegidos de la luz a una Temp. no mayor de 30°C	En envases bien cerrados protegidos de la luz a una Temp. no mayor de 30°C