



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

***Trabajo Escrito vía cursos de educación continua***

***Análisis del cambio de la NOM-073-SSA1-2015, con respecto al  
"Programa anual de estabilidades" para que los medicamentos de  
fabricación extranjera sean comercializados en México.***

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**  
**QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA**

**PRESENTA**

**LESLY ESCARLET MALDONADO CUESTA**



**TUTOR: M. en I. ELSA FLORES MARROQUÍN.**

**Ciudad Universitaria, CD. MX. 27 de octubre de 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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.

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor: M. en I. Elsa Flores Marroquín.**

**VOCAL:**                 **Profesor: David Bravo Leal.**

**SECRETARIO:**         **Profesor: Sergio Alberto Bernal Chávez.**

**1er. SUPLENTE:**       **Profesor: Rafael Hernández Medina.**

**2° SUPLENTE:**         **Profesor: Jorge Rafael Martínez Peniche.**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**ASESOR DEL TEMA:**   **M. en I. Elsa Flores Marroquín.**

(nombre y firma)

**SUPERVISOR TÉCNICO (Si lo hay):** **N / A**

(nombre y firma)

**SUSTENTANTE (S):**   **LESLY ESCARLET MALDONADO CUESTA.**

(nombre (s) y firma (s) )

## ÍNDICE

I.	Introducción	6
II.	Objetivos	8
	1.General	
	2. Particulares	
III.	Marco teórico	9
	1. Origen de la Industria Farmacéutica	9
	2. Inicios de la Industria Farmacéutica en México	13
	3. Estabilidad	18
	4. Marco Regulatorio Nacional e Internacional	22
	4.1 ICH	25
	4.2 FDA	27
	4.3 INVIMA	29
	4.4 ANVISA	31
	4.5 EMEA	32
	4.6 COFEPRIS	34
	5. Validación de métodos	36
	5.1 Especificidad o Selectividad	39
	5.2 Límite de Detección	40
	5.3 Límite Cuantificación	42

5.4 Sensibilidad del método	43
5.5 Precisión	44
5.5.1 Repetibilidad	45
5.5.2 Reproducibilidad	46
5.5.3 Precisión intermedia	47
5.6 Linealidad	47
5.7 Exactitud	49
5.8 Robustez	49
6. Buenas Prácticas de Laboratorio	50
6.1 Organización y administración	55
6.2 Sistema de Aseguramiento de la Calidad	56
6.3 Control de la documentación	56
6.4 Registros	57
6.5 Equipos de procesamiento de datos	58
6.6 Personal	59
6.7 Instalaciones	60
6.8 Equipos, instrumentos y otros dispositivos	61
6.9 Contrato	62
6.10 Reactivos	63
6.11 Sustancias de referencia y materiales de referencia	66
6.12 Calibración, verificación del desempeño y calificación de equipo, instrumentos y otros dispositivos	68
6.13 Recepción de muestras	70

6.14 Hoja de trabajo analítico	72
6.15 Validación de procedimientos analíticos	74
6.16 Pruebas	76
6.17 Evaluación de los resultados de los ensayos	77
6.18 Certificados de análisis	80
6.19 Seguridad	81
7. NOM-073 Estabilidades en México	84
8. Zonas climáticas	89
IV. Procedimiento analítico	94
V. Resultados	97
VI. Discusión de resultados	120
VII. Conclusiones	127
VIII. Bibliografía	129
Índice de abreviaturas	135
Índice de figuras	136

## I. INTRODUCCIÓN

El propósito de los estudios de estabilidad es proveer evidencia de cómo la calidad de un fármaco o medicamento varía con el tiempo bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como la temperatura, humedad y luz, y establecer el periodo de re-análisis para el activo o caducidad para el medicamento y recomendar las condiciones de almacenamiento.

La elección de las condiciones de prueba está basada en un análisis de los efectos climáticos. La temperatura cinética promedio en cualquier parte del mundo puede ser derivada de datos climáticos y el mundo puede ser dividido en 4 zonas climáticas: I – IV.

El tiempo de conservación se establecerá presentando la debida atención a la zona o zonas climáticas en que habrá de comercializarse el producto. Las condiciones de almacenamiento recomendadas por los fabricantes sobre la base de los estudios de estabilidad deben garantizar el mantenimiento de la calidad, la inocuidad y la eficacia a lo largo del tiempo de conservación del producto. Es preciso tener muy en cuenta el efecto que pueden ejercer en los productos las condiciones climáticas sumamente adversas que existen en ciertos países a los que pueden ser exportados.

La recién emitida NOM-073-SSA1-2015 presentó varios cambios en relación con la versión anterior, entre ellos y como punto a revisar en el trabajo de investigación, es el que se menciona en el numeral 10.14.1.1 Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera que cuenten con CPP (Certificado de Producto Farmacéutico) vigente y emitido por una de las autoridades sanitarias extranjeras reconocidas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, en donde se indique el plazo de caducidad otorgado, el programa anual de estabilidades podrá realizarse en el extranjero con lotes comercializados en México o en el extranjero, información que deberá estar disponible para la Secretaría de Salud en el sitio de fabricación y con el representante legal.

Dado lo anterior, la intención del trabajo a realizar es una revisión de las normas de estabilidad que se emplean en algunos países para conocer cómo abordan este punto y con la información recopilada, analizar y evaluar de qué forma la aplicación de este punto en México, impacta económicamente, así como en la seguridad, eficacia y calidad del producto, principalmente.



## **II. OBJETIVOS**

### **1. General**

Revisar las principales modificaciones de la NOM-073-SSA1-2015 Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, así como de Remedios Herbolarios.

### **2. Particulares**

Realizar una revisión de las normas de estabilidad que se emplean algunos países para conocer cómo abordan el punto mencionado en el numeral 10.14.1.1 de la NOM-073-SSA1-2015 Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, así como de Remedios Herbolarios.

Analizar y evaluar de qué forma la aplicación del cambio mencionado en el numeral 10.14.1.1 en México, impacta económicamente, así como en la seguridad, eficacia y calidad del producto.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **1. Origen de la Industria Farmacéutica.**

La industria farmacéutica surgió a partir de una serie de actividades diversas relacionadas con la obtención de sustancias utilizadas en medicina, cuyo pionero fue Galeno. Pueden tenerse como precursoras de la fabricación a escala industrial de medicamentos, las actividades de Carlos II 'El Hechizado', en la España del siglo XVII, en el laboratorio de alquimia que había construido Felipe II junto al monasterio de 'El Escorial', con la idea de obtener oro con el que financiar sus campañas político-militares. A principios del siglo XIX, los boticarios, químicos o los propietarios de herbolarios obtenían partes secas de diversas plantas, recogidas localmente o en otros continentes. Estas últimas se compraban a los especieros, que fundamentalmente importaban especias, pero como negocio secundario también comerciaban con productos utilizados con fines medicinales, entre ellos el opio de Persia o la ipecacuana de Suramérica. Los productos químicos sencillos y los minerales se adquirían a comerciantes de aceites y gomas. <sup>[1]</sup>

Los boticarios y químicos fabricaban diversos preparados con estas sustancias, como extractos, tinturas, mezclas, lociones, pomadas o píldoras. Algunos profesionales elaboraban mayor cantidad de preparados de los que necesitaban para su propio uso y los vendían a granel a sus compañeros. <sup>[1]</sup>

Algunas medicinas, como las preparadas a partir de la quina, de la belladona, de la digitalina, del centeno cornudo (*Claviceps purpurea*) o del opio (látex seco de la adormidera *Papaver somniferum*), eran realmente útiles, pero su actividad presentaba variaciones considerables. En 1820, el químico francés Joseph Pelleterier preparó el alcaloide activo de la corteza de la quina y lo llamó quinina. Después de este éxito aisló diversos alcaloides más, entre ellos la atropina (obtenida de la belladona) o la estricnina (obtenida de la nuez vómica). <sup>[1]</sup>

Su trabajo y el de otros investigadores hizo posible normalizar diversas medicinas y extrajo de forma comercial sus principios activos. Una de las primeras empresas que extrajo alcaloides puros en cantidades comerciales fue la farmacia de T.H. Smith Ltd. en Edimburgo, Escocia. Pronto los detalles de las pruebas químicas fueron difundidos en las farmacopeas, lo cual obligó a los fabricantes a establecer sus propios laboratorios. <sup>[1]</sup>

En la década de 1950 la industria farmacéutica consiguió la mayoría de edad. Los laboratorios farmacéuticos alemanes, belgas, británicos, franceses, suecos y suizos elaboraron fármacos nuevos y eficaces (y a veces no tan eficaces). El mercado se vio inundado de nuevos antibióticos (penicilinas modificadas químicamente para destruir a las bacterias que se habían hecho resistentes a los

productos más antiguos), antihistamínicos para tratar alergias como la urticaria o la fiebre del heno, nuevos analgésicos, somníferos y anestésicos, a medida que las compañías farmacéuticas invertían cada vez más en investigación y desarrollo.<sup>[1]</sup>

Los titulares de los periódicos europeos empezaron a expresar críticas por la falta de control del sector a raíz del desastre de la talidomida. Este fármaco fue desarrollado en Alemania en 1953 y comercializado en este país en 1956.<sup>[1]</sup>

La talidomida era un tratamiento eficaz para la depresión en los primeros meses del embarazo, un trastorno que a veces llevaba al suicidio a algunas mujeres. También fue usado como antiemético y antinauseoso de dicho período. Pero, a finales de la década de 1950, se observó que el número de bebés nacidos con miembros desarrollados de forma incompleta era estadísticamente mayor entre los hijos de madres tratadas con este fármaco. Experimentos posteriores con animales demostraron que la talidomida dañaba el crecimiento de los miembros en el embrión e interrumpía el desarrollo normal de estos. La difusión de este descubrimiento hizo que el fármaco se retirara en todos los países. La compañía alemana fue acusada de ocultar pruebas y desapareció de forma deshonrosa.<sup>[1]</sup>

A partir de 1970 se establecieron en muchos países organismos gubernamentales para controlar la calidad, los ensayos clínicos y el empaquetado, etiquetado y distribución de los fármacos. Conceden autorizaciones tanto para los fármacos como para sus fabricantes, y sus inspectores tienen derecho a visitar en cualquier momento las instalaciones donde se fabrican y almacenan productos

farmacéuticos. Otros organismos son responsables de controlar la fabricación y distribución de medicinas y productos de crecimiento para animales. La distribución de los numerosísimos fármacos disponibles a las miles de farmacias y clínicas existentes sería casi imposible sin los servicios de distribuidores mayoristas estratégicamente situados que realizan suministros diarios. Las farmacias locales, el último eslabón en la cadena del suministro de fármacos a los ciudadanos, son inspeccionadas por agentes responsables de los diferentes ministerios o departamentos de Sanidad.<sup>[1]</sup>

El profesor Kenneth A. Connors y colaboradores definen estabilidad de medicamentos y las líneas de degradación por las que se pueden ver afectados los fármacos. *Chemical stability of pharmaceuticals a handbook for pharmacists.*<sup>[2]</sup>

El profesor Pope D.G. realiza una publicación acerca del tratamiento de datos de estabilidades y plantea un modelo gráfico derivado de la ecuación de Arrhenius.<sup>[2]</sup>

La Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA), publica la primera guía de estudios de estabilidad, sin mencionar cómo es el tratamiento estadístico de los datos; es hasta 1987, que se publica oficialmente.<sup>[2]</sup>

La Conferencia Internacional de Armonización (ICH), reúne expertos para publicar la primera guía a nivel mundial sobre estudios de estabilidad. Se establecen zonas climáticas de acuerdo con la región donde se almacena el producto.<sup>[2]</sup>

La ICH publica la guía a nivel mundial de estudios de estabilidad (Q1A).<sup>[2]</sup>

La ICH publica dos guías más sobre estudios de fotoestabilidad (Q1B) y estabilidad de nuevas formas de dosificación (Q1C).<sup>[2]</sup>

La ICH actualiza la guía Q1A, ofrece información acerca de los protocolos de estabilidad para zonas climáticas I y II.<sup>[2]</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS), publica un borrador acerca de estudios de estabilidad con base en estudios del profesor Wolfgang Grimm, quien redefinió la zona climática IV en IVa y IVb.<sup>[2]</sup>

Se retira la guía QF1 explicando que los países de la ICH no se adaptan a la zona climática IVb.<sup>[2]</sup>

## **2. Inicios de la Industria Farmacéutica en México**

En México, la industria farmacéutica tuvo sus orígenes durante el periodo posrevolucionario (1917-1940). El país en esa época era un terreno fértil de inversión para distintos empresarios tanto nacionales como del exterior que querían incursionar en nuevas industrias con un futuro promisorio. La llegada de grandes capitalistas extranjeros con experiencia en diversas ramas provocó que el estado mexicano se inclinara hacia una industrialización rápida del país con la ayuda del capital foráneo, favoreciendo a las industrias principales y relegando a aquellas que no sostenían la economía, como la industria farmacéutica.<sup>[21]</sup>

Es entonces cuando diversas compañías europeas y estadounidenses comienzan a desplazar poco a poco a las empresas farmacéuticas de capital nacional, aprovechando sus grandes recursos tanto económicos como tecnológicos. De igual manera, el comercio de medicamentos importados llegó a su apogeo y

generó malestar entre los farmacéuticos y fabricantes mexicanos. Estos empezarían a tomar otras acciones para defender sus intereses exigiendo una regulación para dichos medicamentos que afectaban sus economías y las de sus empresas. Las acciones emprendidas por el Departamento de Salubridad Pública en defensa de la industria farmacéutica nacional y de los productos mexicanos fueron importantes, pero no suficientes, sobre todo porque no contaron con el apoyo decidido del gobierno federal, que no se atrevía a regular los intereses económicos de los capitalistas extranjeros. [21]

Es hasta el periodo cardenista (1934-1940) cuando se empiezan a decretar políticas proteccionistas más formales para la industria mexicana. En esta perspectiva, la industria farmacéutica se vería parcialmente favorecida, al aumentar de forma considerable su producción y el personal mexicano que laboraba en ella. Sin embargo, la dependencia con el exterior siguió haciendo mella, ya que la importación de medicamentos continuaría de manera impresionante, así como las preferencias del médico y del consumidor por el producto extranjero. Esto último sería un factor que desaceleraría el desarrollo de la industria farmacéutica nacional a lo largo de su historia. [21]

Al parecer la política proteccionista y de regulación industrial fue exclusiva del periodo cardenista, ya que el nuevo modelo económico de "sustitución de importaciones" volvió a retomar las bases de la industrialización concediendo grandes facilidades al capital extranjero. Si bien los inicios de la subordinación con el exterior en materia farmacéutica (sobre todo económica y científico-tecnológica), tienen sus bases en el periodo que hemos analizado, diversos

estudios señalan que los verdaderos lazos de dependencia se formarían después de los años cuarenta. Es conveniente señalar que antes de 1940, la industria farmacéutica era un sector que empezaba a desarrollarse en nuestro país, sin embargo, la política estatal aplicada en las primeras décadas del siglo no fue selectiva y favoreció el proceso de extranjerización de la planta industrial. [21]

La industria farmacéutica en México seguiría su desarrollo a lo largo del siglo XX hasta convertirse actualmente en una rama productiva importante, sin embargo, al pasar los años, la protección decidida de la pequeña y mediana empresa parece convertirse en una prioridad mínima para el estado. Si bien, actualmente gran parte de los medicamentos que necesita la población de nuestro país se producen en suelo mexicano y existen diversas compañías farmacéuticas de capital nacional que compiten en el mercado, estas últimas todavía permanecen, después de décadas, en desventaja en ciertos aspectos frente a las empresas transnacionales. [21]

El sector farmacéutico del país cumple con las mejores prácticas internacionales, la OMS dio el reconocimiento a la agencia sanitaria de México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) como Agencia Reguladora Funcional para el periodo 2014-2017, el cual certifica que la agencia nacional es capaz de fabricar, revisar, distribuir y comercializar vacunas a nivel mundial. Es la primera vez que México se integra al selecto grupo de 28 naciones que cuentan con esta certificación, y que se suma a la que en 2012 otorgó la Organización Panamericana de la Salud a la Cofepris en materia de medicamentos y vacunas. [22]



La autoridad sanitaria nacional, como parte reguladora, demostró que garantiza que los medicamentos, tecnologías e insumos de uso médico cuenten con la debida calidad, seguridad y eficacia. En un comunicado al darse a conocer el reconocimiento, la Secretaria de Salud, recalcó que estas identificaciones abren enormes ventanas de oportunidad a la industria exportadora del sector en un mercado global de vacunas que ronda los 27 mil mdd. Las empresas de investigación farmacéutica operan bajo un competitivo modelo de negocios: De cada cinco mil a 10 mil componentes experimentales considerados, sólo uno llegará a comercializarse, después de 10 a 15 años de investigación y desarrollo con una inversión promedio de mil 200 millones de dólares en promedio. La investigación y el desarrollo generarán medicamentos innovadores que mejoran la calidad de vida, así como también previenen o curan enfermedades. Un aspecto muy importante para todas las industrias y en especial para la industria farmacéutica es la protección a la propiedad intelectual, la protección de las patentes y la protección de datos clínicos, dado que son factores que incentivan y atraen la investigación y el desarrollo de nuevos negocios a nuestro país, lo cual impacta positivamente en la economía y a su vez coadyuva a la generación de más fuentes de empleo. Al respecto, existe una relación positiva entre la protección de los derechos de propiedad industrial y la innovación, y entre la innovación y el crecimiento económico, y a su vez en la inversión en educación. Los países al fortalecer su marco de protección a los derechos de propiedad industrial promueven la transferencia de tecnología y el desarrollo de innovación a nivel local y atraen mayor inversión extranjera directa. [22]

México ocupa un puesto relevante en la producción de medicamento de alta tecnología como antibióticos, antiinflamatorios, tratamientos contra cáncer, entre otros. Gracias a su constante optimización de procesos, nuestro país se posiciona como el segundo mercado más grande de Latinoamérica en la industria farmacéutica.<sup>[29]</sup>

Grandes firmas trasnacionales como Johnson & Johnson, Novartis, Merck, Roche, Abbott, Bayer y Boehringer Ingelheim han encontrado en el país una zona idónea para operar y manufacturar, gracias a la infraestructura, personal calificado y costos de manufactura bajos, logrando que en sus territorios existan poco más de 700 unidades económicas especializadas en el sector, de acuerdo con el Directorio Estadístico Nacional de Unidades Económicas (DENUE).<sup>[22]</sup>

Una de las ventajas y facilidades que otorga el país, son los acuerdos comerciales que mantiene además de la cercanía con Estados Unidos, uno de los principales mercados de medicamentos en el mundo, como explica Miguel Salazar, director general del laboratorio alemán Boehringer Ingelheim (BI), que opera dos plantas en el país.<sup>[22]</sup>

La industria farmacéutica enfrenta importantes retos, tanto en materia de comercio exterior como de eficiencia operativa y las propias regulaciones dentro del mercado donde se establezca. En México está expuesta a una estricta regulación por lo delicado de sus actividades, desde las etapas de investigación, desarrollo, aprobación sanitaria, promoción, venta y seguimiento de productos.<sup>[30]</sup>

La relación comercial más estrecha para la industria farmacéutica es con Estados Unidos. Es por ello, que la industria farmacéutica mexicana tiene los ojos puestos en el futuro de la relación con Estados Unidos. En este apartado se vuelve especialmente importante la apertura de nuevos lazos comerciales con otras naciones.<sup>[30]</sup>

En 2017, México destacó como uno de los países más competitivos en la manufactura de la industria farmacéutica, posicionándolo como el principal en el continente americano. Entre los principales inversionistas en el sector destacan Alemania, Estados Unidos, Francia e Israel.<sup>[29]</sup>

Según la industria, México produce 75% de los medicamentos que consume, porcentaje que se incrementa año con año, lo que hace a México más autosuficiente en este rubro.<sup>[23]</sup>

### **3. Estabilidad**

La estabilidad es establecida en la etapa de investigación, antes de la comercialización y durante la producción se mantiene el programa de control de la estabilidad. El estudio de la estabilidad es un paso indispensable en el proceso del diseño de formulaciones farmacéuticas porque permite definir el periodo de validez, como requisito esencial para la comercialización de estos productos, incluido un margen de seguridad adecuado. La estabilidad de los productos farmacéuticos se debe considerar desde 2 puntos de vista, primero el

establecimiento del periodo de tiempo en el cual cada componente cumplirá con las especificaciones químicas, físicas y biológicas dentro del envase en el cual se comercializa, y segunda, el programa permanente a través del cual el fabricante monitorea o controla la estabilidad del producto en la etapa post-comercialización. Es por eso, que la garantía de la calidad de un producto farmacéutico deriva de una cuidadosa y sistemática atención a todos aquellos factores que pueden influir en su calidad: selección de sus componentes y materiales, diseño adecuado de producto y proceso y control estadístico del proceso.<sup>[3]</sup>

Normalmente transcurre un largo periodo de tiempo entre la síntesis de una molécula y la exitosa solicitud de registro de un nuevo fármaco. Una de las complicaciones más habituales en este sentido es el cambio gradual de la ruta de síntesis durante el desarrollo *<in novo>*, el cual se hace más evidente al evaluar los índices físico-químicos susceptibles de cambiar durante el tiempo de almacenamiento y pueden influir en la calidad, seguridad y eficacia de un producto, sin dejar de lado las características organolépticas y las determinadas por las características químicas. Una cantidad de consecuencias pueden aparecer como resultado de estos cambios, tales como las modificaciones en el perfil de impurezas, en estudios toxicológicos, clínicos y también demoras en la optimización de los métodos cromatográficos de análisis. Por tal razón, la evaluación de la estabilidad para garantizar la seguridad de productos farmacéuticos debe incluir los aspectos de la pureza, no solo del principio activo sino también del producto farmacéutico, debido a que la estabilidad está íntimamente relacionada con la formación de productos de degradación.<sup>[3]</sup>

La seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos aprobados por la autoridad regulatoria se sostienen de muchos de los componentes legales y comerciales necesarios para alcanzar el equilibrio de los intereses sanitarios entre las partes involucradas: industria farmacéutica, pacientes y autoridad sanitaria.<sup>[3]</sup>

Existe una publicación de la FDA propuesta desde 1979, llamada “Orange Book”, que surgió ante la necesidad de la agencia de compilar en una lista, los medicamentos comercializados que han sido probados como seguros y eficaces debido a los numerosos pedidos de asistencia que recibía para el desarrollo de formularios de medicamentos. Detalla todas aquellas formulaciones que superaron las solicitudes de autorización de fármacos nuevos y sus suplementos.<sup>[3]</sup>

La evaluación de un estudio de estabilidad se centra en especificar las variables ambientales críticas de control; capaces de generar un impacto en la calidad del desarrollo de un medicamento estable y en consecuencia biodisponible (eficacia terapéutica). Estas variables se ven traducidas a las condiciones y requisitos preestablecidos que sustentan el cómo un producto farmacéutico terminado supera el desafío de preservarse en el tiempo. Cómo la estabilidad real de la forma farmacéutica dependerá en gran medida de la formulación y del sistema de cierre del envase seleccionado por el fabricante, en la etapa de desarrollo tecnológico del producto se debe conceder alta prioridad a los aspectos de estabilidad, por ejemplo, la selección de los excipientes, la determinación de su nivel y el desarrollo del proceso.<sup>[3]</sup>

El tiempo de conservación se establecerá prestando la debida atención a la zona climática en que habrá de comercializarse el producto. Las condiciones de

almacenamiento recomendadas por el fabricante sobre la base de los estudios de estabilidad deben garantizar el mantenimiento de la calidad, la inocuidad y la eficacia a lo largo del tiempo de conservación del producto. Es preciso tener muy en cuenta el efecto que ejercen en los productos las condiciones climáticas sumamente adversas que existen en ciertos países a los que pueden ser exportados.<sup>[3]</sup>

Ante este enfoque, se puede decir que la estabilidad de un producto farmacéutico es la resultante de las condiciones de desarrollo farmacéutico y el proceso de fabricación, empaque y almacenamiento del mismo.<sup>[3]</sup>

Los estudios de estabilidad son los que garantizan la calidad de un medicamento durante su periodo de vida útil y es a partir de ellos que se obtiene una estimación de la fecha de caducidad. La garantía de desencadenar la acción terapéutica solo sería posible si se desarrollan métodos técnicamente válidos y capaces de suministrar estabilidad; esta variable sería entonces la resultante de las condiciones de desarrollo farmacéutico y del proceso de fabricación del mismo.<sup>[3]</sup>

La fabricación de un producto farmacéutico comprende varias etapas, algunas de las cuales, por su complejidad, requieren personal altamente calificado y estricto cuidado en las condiciones de tiempos, temperatura, humedad, etc. Dado que los métodos utilizados para analizar la calidad del producto sobre todas y cada una de las etapas de la elaboración casi siempre implican destrucción de las muestras, lo cual limita la cantidad de muestras a ensayar debido al alto costo que esto representa, se acepta la aplicación de métodos estadísticos, haciendo la extracción de muestras en puntos críticos del proceso. Estas muestras son

sometidas a ensayos, generalmente rápidos y sencillos, que permiten comprobar si el producto cumple con las especificaciones correspondientes a la etapa que se está llevando a cabo.<sup>[3]</sup>

El objeto de los estudios de estabilidad se centra en proponer y sustentar una vida útil para el producto farmacéutico, evaluar el empaque propuesto y establecer la influencia de los cambios en la formulación o del proceso de manufactura en la estabilidad del producto. Configuran una serie de pruebas concebidas para obtener información sobre la estabilidad de un producto farmacéutico, a fin de definir su tiempo de conservación y su periodo de utilización en determinadas condiciones de envase y almacenamiento.<sup>[3]</sup>

#### **4. Marco Regulatorio Nacional e Internacional**

La regulación de medicamentos es la base para garantizar la comercialización solo de los medicamentos de alta calidad. Los medicamentos deben ser eficaces realmente para tratar las enfermedades o los trastornos correspondientes, no deben provocar efectos secundarios inaceptables y deben ser de alta calidad.<sup>[31]</sup>

La Industria Farmacéutica tiene un marco legal que constituye su referencia estratégica, para poder actuar competitivamente y con responsabilidad contribuyendo a la existencia de medicamentos seguros, eficaces y de calidad, correctamente identificados y con la información apropiada. Desde el punto de vista legislativo, los medicamentos tienen una regulación muy especial no equiparable con cualquier otro producto con el que nos podamos encontrar en el

mercado. Debido a que se producen continuamente modificaciones de las leyes vigentes.<sup>[8]</sup>

El ordenamiento y legislación de los medicamentos es una necesidad universal. Esto se debe a que los destinatarios principales de dichos productos son los seres humanos y el interés esencial que debe primar es la preservación de su salud. En los últimos cincuenta años se ha producido una auténtica revolución industrial del medicamento. Hemos pasado en un corto periodo de tiempo, donde el farmacéutico elaboraba él mismo a pequeña escala los medicamentos, a la Industria Farmacéutica en la cual se producen grandes cantidades, utilizando técnicas mucho más sofisticadas que las que empleaba antes. Este cambio que ha habido en el medicamento, con lleva el desarrollo de la regularización del mismo y de todas las actividades de las que se compone el mundo farmacéutico, incluso podría hablarse de varias generaciones de la regularización del medicamento, una primera que exige calidad y seguridad, pero no reclama demostración de eficacia. Una segunda generación de leyes que además de seguridad exigen eficacia demostrada con ensayos clínicos controlados. Hoy en día podemos decir con plena seguridad que nos encontramos en la tercera generación, ya que la preocupación se ha desplazado hasta el control y monitoreo de los medicamentos aun después de su comercialización.<sup>[8]</sup>

El objetivo principal de la legislación de los medicamentos es contribuir a la existencia de medicamentos seguros, eficaces y de calidad, correctamente identificados y con información apropiada y prueba de ello son las numerosas



disposiciones ya promulgadas, reguladoras de las condiciones sanitarias para la elaboración y comercialización de las Especialidades Farmacéuticas. [8]

En su origen, el registro de medicamentos suponía la obligación de que todos los nuevos medicamentos tuvieran que pasar por una fase de evaluación previa a su comercialización por parte de las autoridades sanitarias de sus propios países. Desde esta situación inicial de competencia nacional de cada país, el registro de medicamentos ha evolucionado hasta permitir la racionalización y armonización de los requerimientos exigidos entre los distintos países para determinar la seguridad, la eficacia y la calidad de un mismo medicamento.[4]

Derivado de lo anterior, surgen las Agencias Reguladoras de Medicamentos, que son organismos especializados y con un alto grado de autonomía, algunas de ellas han adoptado la figura de organismos constitucionales autónomos, cuya principal función es corregir fallas de mercado, incluyendo concentración del poder monopólico y asimetrías de información.

Unas de las más conocidas y reconocidas son:

Tabla 1. Agencias reguladoras de medicamentos más reconocidas.

AGENCIA	PAÍS DE ORIGEN
ICH	Estados Unidos de América, Europa y Japón
FDA	Estados Unidos
EMA	Europa

INVIMA	Colombia
ANVISA	Brasil
COFEPRIS	México

#### **4.1 ICH: Conferencia Internacional de Armonización (International Conference of Harmonization) – EUA/Europa/Japón**

La ICH consiste en un proyecto conjunto de las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica procedente de Europa, Estados Unidos y Japón, regiones donde se desarrolla la mayoría de nuevos medicamentos, unidos en el objetivo de armonizar los requisitos técnicos y científicos exigidos para el registro de un medicamento. Esta armonización, a escala casi mundial, pretende conseguir un doble beneficio: la racionalización en el uso de recursos animales, humanos y también materiales para el desarrollo de nuevos medicamentos y la reducción del tiempo de disposición de un nuevo medicamento en el mercado.<sup>[4]</sup>

La ICH consigue un acercamiento de las tres regiones haciendo posible la identificación de temas donde existen divergencias que hay que armonizar y el establecimiento de un método de trabajo común para la elaboración de recomendaciones o guías comunes para la industria farmacéutica y las autoridades reguladoras.<sup>[4]</sup>

Los temas escogidos para la armonización se engloban dentro de tres categorías que corresponden a los criterios basándose en los cuales se autoriza un nuevo

medicamento: calidad, seguridad y eficacia. Actualmente existen once temas de armonización distribuidos entre cada una de las tres categorías.<sup>[4]</sup>

Las conferencias internacionales de armonización se celebran aproximadamente cada dos años. La primera tuvo lugar en 1991. Las conferencias se celebran alternando entre las tres regiones ICH por este orden (Europa, Estados Unidos, Japón).<sup>[4]</sup>

En la ICH participan como patrocinadores seis grupos procedentes tanto de las autoridades reguladoras como de la industria farmacéutica de Europa, Estados Unidos y Japón. Por parte de las autoridades reguladoras participan:

La Comisión Europea.

El Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) de Japón.

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos.

Por parte de la industria farmacéutica participan:

La European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) de Europa.

La Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) de Japón.

La Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) de Estados Unidos.<sup>[4]</sup>

## **4.2 FDA: Agencia de Alimentos y Medicamentos (Food & Drugs Administration) - EUA**

Aunque los orígenes de la FDA se remontan al nombramiento del químico Lewis Caleb Beck para la División de Agricultura en la Oficina de Patentes en 1848, su origen como agencia federal de protección al consumidor comenzó con la aprobación de la *Pure Food and Drugs Act* (Ley de la Pureza de los Alimentos y Medicamentos) de 1906. Esta ley fue la culminación de aproximadamente 100 proyectos de ley durante veinticinco años que proponían detener los graves y prolongados abusos en el mercado de productos para el consumidor.<sup>[5]</sup>

La aprobación de la Ley de 1906 se debió en gran parte a los incansables esfuerzos científicos y políticos de Harvey Washington Wiley, quien en esa época era el químico principal de la Agencia de Química del Departamento de Agricultura de Estados Unidos, predecesora de la FDA. Esta Ley de 1906, que prohibió los alimentos y medicamentos con etiquetados engañosos y adulterados en el comercio entre estados, encomendó a la Agencia de Química el cumplimiento de sus disposiciones.<sup>[5]</sup>

Con el tiempo, el cargo del químico principal de la Oficina de Química cambió a comisionado de alimentos y medicamentos.<sup>[5]</sup>

La FDA es responsable de:

- Proteger la salud pública mediante la regulación de los medicamentos de uso humano y veterinario, vacunas y otros productos biológicos,

dispositivos médicos, el abastecimiento de alimentos en Estados Unidos, los cosméticos, los suplementos dietéticos y los productos que emiten radiaciones.<sup>[6]</sup>

- Favorecer la salud pública mediante el fomento de las innovaciones de productos.<sup>[6]</sup>
- Proveer al público la información necesaria, exacta, con base científica, que le permita utilizar medicamentos y alimentos para mejorar su salud.<sup>[6]</sup>

Las responsabilidades de la FDA se extienden a los 50 estados de Estados Unidos, el Distrito de Columbia, Puerto Rico, Guama, las Islas Vírgenes, Samoa Americana y otros territorios y posesiones de Estados Unidos.<sup>[6]</sup>

La primera ley federal integral de protección al consumidor fue la Ley de Medicamentos y Alimentos de 1906, la cual prohibió los alimentos y medicamentos con etiquetados engañosos y adulterados en el comercio entre estados. Podría decirse que fue la cumbre de la legislación de la Era Progresista, si bien la ley tenía deficiencias, deja brechas en los productos que cubrió más muchos otros que dejó intactos, y muchos artículos peligrosos para el consumidor continuaron legalmente en el mercado.<sup>[7]</sup>

La voluntad política para realizar un cambio provino a principios de la década de 1930, alentada por la indignación nacional sobre algunos ejemplos atroces de productos para el consumidor que envenenaron, lisiaron y mataron a mucha gente.<sup>[7]</sup>

El punto crítico ocurrió en 1937, cuando un producto farmacéutico no probado mató a muchos pacientes, incluyendo a muchos niños, tan pronto como salió al mercado. La promulgación de la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938 hizo más estrictos los controles sobre medicamentos y alimentos, incluyó nuevas protecciones para el consumidor en contra de cosméticos y dispositivos médicos ilegales, y mejoró la capacidad del gobierno de hacer cumplir la ley. Dicha ley, y sus enmiendas, siguen vigentes actualmente.<sup>[7]</sup>

#### **4.3 INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Colombia**

Con la expedición de la Ley 100 de 1993 fue creado el "Sistema General de Seguridad Social en Salud" que cambió y reorganizó la prestación de los servicios de salud e integró la salud pública, el sistema de seguridad social y la provisión de servicios privados.<sup>[9]</sup>

Entre las trascendentales decisiones consignadas en esta norma, su artículo 245 ordenó la creación del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. En ejecución de este mandato fue expedido el Decreto 1290 de 1994, por medio del cual se precisaron las funciones del INVIMA y se estableció su organización básica. Se definió entonces como naturaleza del INVIMA ser un establecimiento público del orden nacional, de carácter científico y tecnológico, con personería jurídica, autonomía administrativa y patrimonio independiente, perteneciente al Sistema de Salud y con sujeción a las disposiciones generales que regulan su funcionamiento.<sup>[9]</sup>

Ese mismo año, la Junta Directiva del INVIMA adoptó a través del Acuerdo 02 la estructura interna de la Entidad, conformada por la Junta Directiva, la Dirección General y las oficinas de Control Interno, de Planeación e Informática y Jurídica, las Subdirecciones Administrativa, de Licencias y Registros, de Medicamentos, de Alimentos y de Insumos, con sus respectivas divisiones y laboratorios. El Acuerdo estableció como Organismos de Asesoría y Coordinación del INVIMA a la Comisión Revisora, al Comité de Dirección, al Comité de Coordinación del Sistema de Control Interno y a la Comisión de Personal. Para cada dependencia fueron definidas las funciones y la planta de personal, de conformidad con la legislación vigente.<sup>[9]</sup>

Con el paso de los años fue evidente la necesidad de fortalecer al INVIMA y en el 2004 se expidió el Decreto 211 que reestructuró la Entidad, y el Decreto 212 que adoptó una nueva planta de personal.<sup>[9]</sup>

Coincidió este proceso de reestructuración con el inicio, por parte del Gobierno Nacional, de la construcción de una Agenda Interna para la Productividad y Competitividad, con el fin de establecer las bases del desarrollo productivo del País hacia el futuro. En este marco, y teniendo en cuenta las facultades otorgadas al INVIMA por la Ley 1122 de 2007, relacionadas con la competencia exclusiva de la inspección, vigilancia y control de la producción y procesamiento de alimentos, de las plantas de beneficio de animales, de los centros de acopio de leche y de las plantas de procesamiento de leche y sus derivados, así como del transporte asociado a estas actividades, el INVIMA puso al servicio del País, desde agosto de 2007, ocho oficinas de los Grupos de Trabajo Territorial en las ciudades de

Barranquilla, Montería, Bucaramanga, Neiva, Medellín, Cali, Villavicencio y Bogotá, y desde 2010 una más para el Eje Cafetero con sede en Armenia.<sup>[9]</sup>

Gracias al compromiso institucional, el INVIMA recibió en 2009 el reconocimiento de la Organización Panamericana de la Salud -OPS, como Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos en América Latina, y en 2010 certificación Icontec bajo la norma NTC GP 1000:2009 e ISO 9001:2008.<sup>[9]</sup>

Hoy el INVIMA realiza importantes esfuerzos por fortalecer su presencia en todo el territorio nacional, modernizar su estructura organizacional, ampliar su infraestructura y ser reconocido a nivel internacional como referente técnico y científico en los asuntos de su competencia.<sup>[9]</sup>

#### **4.4 ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil**

Es un organismo regulador autónomo del gobierno de Brasil. La Agencia es dirigida por un Consejo de Administración colegiado, compuesto por cinco miembros.<sup>[10,11]</sup>

Es la responsable del control sanitario de todos los productos y servicios sujetos a vigilancia sanitaria, tales como medicamentos y alimentos - nacionales o importados -, y es responsable de la aprobación, para su posterior comercialización o producción en el país, de estos productos. Además, junto con el Ministerio de Relaciones Exteriores mantiene una vigilancia en los puertos, aeropuertos y fronteras sobre las cuestiones relacionadas con la vigilancia de la salud.<sup>[10,11]</sup>



El organismo fue creado por la Ley N° 9.782 el 26 de enero de 1999. Su misión es proteger y promover la salud pública, garantizando la seguridad de los productos y servicios y participar en la construcción de su acceso.<sup>[10,11]</sup>

Es una autarquía bajo un régimen especial, o sea, una agencia reguladora caracterizada por la independencia administrativa, estabilidad de sus dirigentes durante el período de mandato y autonomía financiera. En la estructura de la Administración Pública Federal, la Agencia está vinculada al Ministerio de la Salud.<sup>[10,11]</sup>

La finalidad institucional de la Agencia es promover la protección de la salud de la población por intermedio del control sanitario de la producción y de la comercialización de productos y servicios sometidos a la vigilancia sanitaria, incluso de los ambientes, de los procesos, de los insumos y de las tecnologías relacionados con ellos.<sup>[10,11]</sup>

#### **4.5 EMEA: Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency) - Europa**

Protege y promueve la salud humana y animal mediante la evaluación y el seguimiento de los medicamentos en la Unión Europea (UE) y el Espacio Económico Europeo (EEE).<sup>[12]</sup>

Los principales cometidos de la Agencia consisten en la autorización y el seguimiento de los medicamentos en la UE. Para poder comercializar sus productos, las empresas deben solicitar la autorización de cada uno de ellos, que

es emitida, en su caso, por la Comisión Europea. La autorización les permite comercializar el medicamento en cuestión en toda la UE y el EEE. Dado el amplio alcance del procedimiento centralizado, la mayoría de los medicamentos verdaderamente innovadores que se comercializan en Europa son autorizados por la EMA.<sup>[12]</sup>

La Agencia cumple sus cometidos:<sup>[12]</sup>

- Facilitando el desarrollo de los medicamentos y su acceso a ellos
- Evaluando las solicitudes de autorizaciones de comercialización
- Haciendo el seguimiento de la seguridad de los medicamentos a lo largo de todo su ciclo de vida
- Proporcionando información a los profesionales sanitarios y los pacientes.
- Cooperando estrechamente con los reguladores nacionales en los países de la UE y con la Dirección General de Salud de la Comisión en una asociación conocida como la red europea de regulación de medicamentos. También interactúa con los pacientes, los profesionales sanitarios y las universidades. Por último, colabora asimismo con sus agencias homólogas y en especial con el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).
- Trabaja y defiende las normas más estrictas en sus recomendaciones científicas. Sus comités científicos proporcionan recomendaciones independientes sobre medicamentos de uso humano y veterinario que se basan en una evaluación científica exhaustiva de los datos. La Agencia

publica información clara e imparcial sobre los medicamentos y sus usos autorizados.

#### **4.6 COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios - México**

En México, la regulación de los medicamentos está a cargo de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).<sup>[13]</sup>

Fue fundada en el 2001, más específicamente, el cinco de julio se anunció su creación en el Diario Oficial de la Federación.<sup>[13]</sup>

Se pensó como un órgano desconcentrado y administrativo de la Secretaría de Salud, quien sería el responsable del ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitarios en los términos de la Ley General de Salud.<sup>[13]</sup>

La Cofepris se integró por distintas unidades que anteriormente estaban adscritas a la ahora extinta Subsecretaría de Regulación y Fomento Sanitario:

- Direcciones Generales de Medicamentos y Tecnologías para la Salud
- Control Sanitario de Productos y Servicios
- Salud Ambiental
- El Laboratorio Nacional de Salud Pública
- La Dirección de Control Sanitario de la Publicidad

Al principio, la Cofepris operaba de la misma manera que la Subsecretaría de Regulación y Fomento Sanitario, por lo cual los resultados eran bastante modestos, pero para que hubiera mejores resultados, se hicieron modificaciones en la Ley General de Salud el 30 de junio del 2003.<sup>[13]</sup>

En un inicio, se estableció que la política de protección contra riesgos sanitarios iba a ser competencia sólo del Gobierno Federal, pero en la práctica se consideró necesario que se distribuyeran algunas acciones a los gobiernos de los estados, dependiendo de la capacidad y recursos con lo que éstos contarán.<sup>[13]</sup>

A lo largo de los años, la Cofepris ha hecho distintas modificaciones a la ley para buscar el mejor resultado posible, tanto para las empresas como para el público en general.<sup>[13]</sup>

Coordinándose con distintos órganos, se busca garantizar el derecho a la protección de la salud en el territorio nacional, ya que se comparten entre las 32 entidades federativas y la Secretaría de Salud, los esfuerzos, los compromisos y las responsabilidades a través de la Cofepris.<sup>[13]</sup>

Otro mecanismo de protección a la salud es la regulación: en 2012 la Cofepris fue reconocida como una Autoridad Reguladora Nacional (ARN) de Referencia Regional por la OMS y la OPS, al tener la capacidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se distribuyen en nuestro país. Posteriormente, en 2014, la Cofepris fue reconocida por la OMS como Agencia Funcional en materia de vacunas para el trienio 2014-2017, lo que permite que México tenga participación global en el abasto de vacunas.<sup>[13]</sup>

Estas certificaciones y reconocimientos redundan en beneficios para la población y refuerzan la participación de la Comisión en proyectos de cooperación internacional como el Acuerdo Interinstitucional entre Agencias Sanitarias de la Alianza del Pacífico – iniciativa de integración regional formada por Chile, Colombia, México y Perú – o la reciente adhesión de México como país observador del Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano, que tuvo lugar en el marco de la reunión de la Coalición Internacional de Titulares de Agencias Reguladoras de Medicamentos (ICMRA) que se llevó a cabo en Filadelfia, EEUU.<sup>[13]</sup>

## **5. Validación de métodos y Buenas Prácticas de Laboratorio**

La acción farmacológica de un medicamento, referida a los aspectos farmacodinámicos, farmacocinéticos y a los potenciales efectos toxicocinéticos, no sólo es función de las propiedades fisicoquímicas y de la configuración espacial de la molécula del fármaco, sino que está estrechamente relacionada con las características de la forma farmacéutica que vehiculiza el fármaco, tanto de las formas farmacéuticas tradicionales, como de las innovadoras; las del futuro, como resultado del avance de la ingeniería genética y de la biotecnología. Es indudable que se está a las puertas de una generación de medicamentos, esperanza para tratar las tantas enfermedades que han costado muchas vidas. La eficacia y la seguridad de los medicamentos son cualidades sin las cuales carecen de utilidad

y, por el contrario, le ocasionan graves problemas al paciente. Cuando el medicamento es estable y biodisponible es eficaz y seguro. La estabilidad de los medicamentos ha sido una preocupación permanente de quienes los diseñan, los desarrollan y los producen, como también de las instancias gubernamentales reguladoras de la calidad de los medicamentos. El gran desarrollo de los estudios de estabilidad de los productos farmacéuticos, entre los cuales están los medicamentos, es preponderante a partir de 1960.<sup>[14]</sup>

El avance científico y tecnológico en las áreas de la ingeniería electrónica y de la sistematización permitió disponer de la instrumentación suficientemente sensible para el desarrollo de la metodología analítica indispensable, para el seguimiento de los procesos de degradación de los fármacos o de los auxiliares de formulación que constituyen los medicamentos; lo que se evaluaba subjetivamente a través de cambios físicos, ahora puede detectarse, identificarse y cuantificarse con especificidad, exactitud y precisión.<sup>[14]</sup>

El seguimiento de la estabilidad durante todo el tiempo de la vida útil del medicamento requiere de métodos de análisis específicos, sensibles, exactos, precisos y robustos.<sup>[14]</sup>

Como resultado del trabajo de expertos en áreas especializadas relacionadas con la estabilidad de los fármacos y de los medicamentos, varios países han propuesto guías para abordar estos estudios y en todas ellas se hace especial énfasis en las características del método de análisis para un estudio de estabilidad.<sup>[14]</sup>

El poder determinar, identificar y cuantificar uno o todos los componentes de la muestra en estudio (fármaco, productos de degradación, metabolitos) mediante un método de análisis adecuado, es fundamental para lograr el objetivo de un estudio de estabilidad o de biodisponibilidad. En los estudios de estabilidad, los productos de degradación aislados e identificados deben ser evaluados farmacológica y toxicológicamente; esta información es valiosísima para determinar los límites de degradación permitidos para el fármaco. Concomitantemente el identificar y cuantificar los productos de degradación, permite reformular el diseño del medicamento y establecer las condiciones de mantenimiento para asegurar su calidad.<sup>[14]</sup>

Para diseñar o modificar un método de análisis, para un estudio de estabilidad o de biodisponibilidad, es indispensable conocer ampliamente el comportamiento de la molécula del fármaco, del producto de degradación y del metabolito, basándose en su estructura carbonada, en sus grupos funcionales, en su configuración espacial y en sus propiedades químicas, físicas y biológicas. Con esta información, en el caso de un estudio de estabilidad, se pueden predecir las posibles rutas de degradación del fármaco como tal, o en presencia de los auxiliares de formulación propios de la forma farmacéutica.<sup>[14]</sup>

De acuerdo con las propiedades químicas, físicas y biológicas del fármaco y con sus probables productos de degradación o de biotransformación, se procede a diseñar el método para el fármaco intacto, para los productos de degradación, para los metabolitos o para el fármaco y los productos de degradación o para el fármaco y los metabolitos simultáneamente.<sup>[14]</sup>

La necesidad de estar cada vez más cerca del método de análisis óptimo, con el objeto de hacer un seguimiento de la calidad del medicamento como indicador de su eficacia y su seguridad, exige que continuamente se esté investigando, actualizando y revalidando la metodología analítica. Se deberá disponer de la evidencia experimental y documentada sobre la consistencia y la funcionalidad del método para las aplicaciones propuestas, lo cual exige un diseño experimental apropiado y un tratamiento estadístico de los resultados.<sup>[14]</sup>

No cabe ninguna duda, sobre la necesidad y la importancia de validar los métodos de análisis utilizados para el estudio de la estabilidad y de la biodisponibilidad de los medicamentos. En el caso de los métodos instrumentales, dada la responsabilidad y el compromiso de la industria farmacéutica con la salud de los usuarios de sus productos y la creciente exigencia y rigurosidad por parte de los organismos reguladores encargados de vigilar la calidad de los medicamentos, en el diseño de la instrumentación más reciente que se encuentra en el mercado, se han incorporado determinadas funciones como herramientas para algunos cálculos que facilitan la validación de la metodología analítica. Sin embargo, es muy importante que quienes trabajan en este campo, conozcan la estadística básica fundamental para la validación de cada uno de los atributos del método.<sup>[28]</sup>

### **5.1 Especificidad o Selectividad**

La especificidad del método de análisis es un atributo o propiedad, por la cual la respuesta obtenida corresponde exclusivamente al compuesto que se desea



detectar y cuantificar, sin ninguna interferencia por parte de los demás componentes de la muestra.<sup>[14]</sup>

Hay quienes diferencian entre especificidad y selectividad; la selectividad hace referencia a la situación en la cual la muestra es compleja y el método tiene la propiedad de dar una respuesta claramente diferenciada para cada uno de los componentes de la muestra.<sup>[14]</sup>

En los aspectos relacionados con la validación de métodos de análisis, se habla de especificidad más que de selectividad.<sup>[14]</sup>

La evaluación de la especificidad de un método de análisis para un estudio de estabilidad o de biodisponibilidad, se hace adicionando a la muestra (medicamento, fármaco o muestra biológica) cantidades conocidas de los productos de degradación o de biotransformación.<sup>[14]</sup>

La especificidad del método de análisis para los estudios de estabilidad o de biodisponibilidad es una condición sin la cual no se justifica la validación de los demás atributos del método.<sup>[14]</sup>

## **5.2 Límite de Detección**

La cantidad mínima detectable de un compuesto, por un método de análisis, hace referencia a la concentración más baja del compuesto en estudio, que es posible detectar con certeza, es decir, que se puede diferenciar de la respuesta dada por el blanco (ruido del blanco), cuando se desarrolla el procedimiento analítico completo con el blanco; por debajo de esta concentración es imposible la

detección. El blanco está formado por todos los componentes de la muestra, menos el compuesto objeto de estudio. En la literatura hay una marcada tendencia a confundir los conceptos sobre cantidad mínima detectable y sensibilidad, es decir, que varios investigadores consideran como sinónimos estos dos atributos del método. En algunos casos, la cantidad mínima detectable es determinada intuitivamente y esto compromete la validez del método, en otros casos puede estar bien definido el estudio para determinar este parámetro, pero si la metodología estadística no es la apropiada, el método puede ser deficiente.<sup>[14]</sup>

La definición de cantidad mínima detectable se basa en métodos estadísticos; el límite de detección es generalmente determinado en función de la media ( $\bar{y}$ ) de la respuesta dada por el blanco (ruido) cuando se le aplica el método completo y por la desviación estándar ( $s$ ) o variabilidad del método cuando se le aplica al blanco. La mayoría de los investigadores, que se ocupan de la definición y del estudio de la cantidad mínima detectable, están de acuerdo en que este valor se logra con gran precisión cuando la respuesta producida por esa concentración corresponde al valor medio de la respuesta del blanco ( $\bar{y}$ ), si ésta presenta una distribución normal, más tres desviaciones estándar ( $s$ ); es decir:  $\bar{y} + 3s$ . Por debajo de este valor de respuesta no se puede diferenciar entre la respuesta del blanco y la respuesta dada por la cantidad mínima del compuesto.<sup>[14]</sup>

También se acepta como cantidad mínima detectable, a la concentración del compuesto cuya respuesta, después de aplicar el método completo, es igual a tres veces la señal del ruido o respuesta producida por el blanco, cuando se aplica el

método completo al blanco, es decir que la respuesta de la cantidad mínima detectable es igual a  $3\bar{y}$ .<sup>[14]</sup>

### 5.3 Límite de cuantificación

La cantidad mínima cuantificable, o límite de cuantificación de un compuesto ha sido definida como la concentración más baja de un compuesto que puede ser cuantificado, con un grado de confianza previamente establecido. Como en el caso de la cantidad mínima detectable, estos valores de concentración se calculan a partir del valor de la media ( $\bar{y}$ ) de varias réplicas del blanco (por lo menos 6) desarrollando en cada caso el método completo, y su desviación estándar ( $s$ ). Se ha establecido que la cantidad mínima cuantificable es igual a la concentración del compuesto cuya respuesta, cuando se aplica el método completo, corresponde al valor de la media ( $\bar{y}$ ) + 10 desviaciones estándar ( $s$ ):  $\bar{y} + 10s$ . La respuesta dada por este valor de concentración debe cumplir con los criterios de exactitud y de precisión.<sup>[14]</sup>

Algunos investigadores proponen como cantidad mínima cuantificable la concentración del compuesto cuya respuesta corresponda a diez veces el valor de la media del valor del blanco o ruido del blanco, es decir igual a  $10\bar{y}$ .<sup>[14]</sup>

Se acostumbra también a calcular la cantidad mínima cuantificable a partir de la ecuación de la recta para el método, ajustada por mínimos cuadrados, con la cual se calcula la respuesta para una concentración 0 y la desviación estándar de la respuesta a la concentración 0. Se hace un análisis de regresión, se calcula

nuevamente la ecuación de la recta y a partir de esta expresión, se determina la cantidad mínima cuantificable.<sup>[14]</sup>

Las cantidades mínimas y máximas cuantificables están estrechamente relacionadas con lo que en la literatura se denomina rango lineal o límites de concentración, dentro de los cuales el método presenta regresión lineal y con la sensibilidad del método. En todo método de análisis, particularmente en los métodos diseñados para los estudios de estabilidad y de biodisponibilidad, es fundamental establecer la cantidad mínima detectable y la cantidad mínima cuantificable. Es necesario utilizar metodologías fundamentadas en consideraciones estadísticas, para que los resultados tengan la validez necesaria, que permita con certeza afirmar o negar la presencia de concentraciones mínimas de un producto de degradación del fármaco, de niveles mínimos de absorción de un fármaco o de sus productos de biotransformación. De un resultado como los señalados, depende la aceptación o modificación del diseño, del desarrollo y de las condiciones de conservación del fármaco o del medicamento para asegurar su estabilidad.<sup>[14]</sup>

#### **5.4 Sensibilidad del método**

La sensibilidad de un método de análisis es una característica independiente de la concentración y muchas veces ha sido considerada como sinónimo de "cantidad mínima detectable".<sup>[14]</sup>

La sensibilidad es la particularidad del método de presentar un gran cambio en la respuesta cuando hay un pequeño cambio en la concentración. Este valor será

constante entre los límites de concentración dentro de los cuales el método presenta regresión lineal. La sensibilidad del método está dada por la pendiente de la curva de calibración y corresponde al cociente entre la diferencia de dos valores de la variable dependiente o respuesta instrumental y la diferencia de los respectivos valores de concentración o variable independiente.<sup>[14]</sup>

Evidentemente, dos métodos pueden presentar el mismo valor de cantidad mínima detectable, pero tener diferente sensibilidad.<sup>[14]</sup>

### **5.5 Precisión**

La precisión de un método de análisis es la propiedad que hace referencia al grado de concordancia, entre los resultados obtenidos cuando el método se aplica repetidamente a diferentes muestreos hechos a partir de una misma muestra homogénea. La no concordancia entre el valor de la concentración aceptado como verdadero, y el valor experimental es el resultado de la influencia de los posibles errores, sistemáticos y aleatorios, que pueden presentarse durante el desarrollo de todo el procedimiento analítico.<sup>[28]</sup>

Es bien sabido que la mejor estimación de un número de observaciones, respecto a diferentes muestreos a partir de una muestra homogénea es la media aritmética y que la precisión de este estimador se incrementa al aumentar el número de observaciones, siempre y cuando se puedan controlar los errores sistemáticos.<sup>[28]</sup>

Los estimadores de la dispersión de las diferentes observaciones respecto a la media aritmética son la varianza ( $s^2$ ), la desviación estándar ( $s$ ), y la desviación

estándar relativa o coeficiente de variación (CV). Estos estimadores son una medida de la precisión del método de análisis.<sup>[28]</sup>

En la validación de un método de análisis, para los estudios de estabilidad, biodisponibilidad, bioequivalencia, farmacocinéticos, y en general para el seguimiento de la calidad de los medicamentos, la precisión asociada a los errores aleatorios se evalúa desde el punto de vista de la repetibilidad y de la reproducibilidad.<sup>[28]</sup>

La repetibilidad y la reproducibilidad son dos conceptos que permiten evaluar la precisión de un método de análisis de acuerdo con un procedimiento establecido, con un diseño experimental apropiado, con un análisis estadístico pertinente y con la interpretación de los resultados.<sup>[28]</sup>

### **5.5.1 Repetibilidad**

La repetibilidad de un método de análisis hace referencia a la concordancia entre los resultados obtenidos con el mismo método, en muestras idénticas y bajo las mismas condiciones, es decir, el mismo experimentador, con los mismos instrumentos, los mismos reactivos, en el mismo laboratorio y durante el mismo día. Es importante también evaluar la repetibilidad entre días. La repetibilidad se expresa como la desviación estándar, o como la desviación estándar relativa o coeficiente de variación.<sup>[28]</sup>

La magnitud del coeficiente de variación está relacionada con los valores de la concentración mínima y máxima cuantificable. Es usual expresar gráficamente la

variación del coeficiente de variación en función de la concentración, conociéndose esta expresión como el perfil de precisión del método.<sup>[28]</sup>

Generalmente, en la vecindad de la concentración mínima cuantificable, la variabilidad de la respuesta es grande, disminuyendo a medida que se incrementa la concentración, llegando a ser constante este valor en la vecindad de la concentración máxima cuantificable. De acuerdo con método de análisis se aceptan coeficientes de variación que pueden fluctuar entre el 2% y el 10%. En algunos métodos de análisis para los estudios de biodisponibilidad, debido a las múltiples fuentes de variación, el coeficiente de variación puede alcanzar valores del 15% y aún hasta del 20% en la cercanía de la cantidad mínima cuantificable.<sup>[28]</sup>

### **5.5.2 Reproducibilidad**

Usualmente la reproducibilidad se valida evaluando la concordancia entre resultados independientes obtenidos por diferentes experimentadores, utilizando el mismo método de análisis, en diferentes días, en el mismo y/o diferentes laboratorios, empleando el mismo y/o diferentes instrumentos.<sup>[28]</sup>

El diseño más simple para un estudio de reproducibilidad consiste en registrar los resultados obtenidos por dos experimentadores, para una misma muestra, en dos días diferentes.<sup>[28]</sup>

El análisis estadístico de esos resultados se hace empleando el análisis de varianza (ANOVA) correspondiente a un experimento con dos factores de

clasificación con réplicas, para estudiar la magnitud de las fuentes de variación y el error residual o experimental.<sup>[28]</sup>

### **5.5.3 Precisión intermedia**

Es la coincidencia en los resultados del mismo laboratorio, pero en días distintos con analistas y equipo diferentes, expresa las variaciones intralaboratorio. Está determinada en condiciones intermedias entre condiciones de repetibilidad y reproducibilidad, que representan las 2 condiciones extremas para determinar la precisión de un método de prueba.<sup>[24]</sup>

### **5.6 Linealidad**

Un método de análisis presenta regresión lineal, cuando al aplicar el método se obtienen respuestas, las cuales directamente o después de una transformación matemática, son proporcionales a la concentración del compuesto analizado dentro de un intervalo (rango) de concentraciones apropiadas.<sup>[28]</sup>

La regresión lineal de un sistema se estudia, construyendo una curva de calibración utilizando varias concentraciones, a partir de una solución de un patrón de referencia del compuesto en estudio (fármaco, metabolitos, o producto de degradación) trabajando un número apropiado de réplicas de cada concentración.<sup>[28]</sup>

En la validación de la regresión lineal del método para un estudio de estabilidad de medicamentos, las muestras se obtienen adicionando concentraciones conocidas



del fármaco o de los productos de degradación, a los auxiliares de formulación o placebos de la forma farmacéutica en estudio.<sup>[28]</sup>

El número de concentraciones y el número de réplicas empleadas para la validación de la regresión lineal, en los métodos de análisis para los estudios de estabilidad y biodisponibilidad, depende del criterio del experimentador, del análisis estadístico propuesto, de la variabilidad permitida en los resultados obtenidos o de los intervalos de confianza aceptados, como también de factores prácticos como: tiempo requerido para el análisis y del costo de los mismos.<sup>[28]</sup>

En los estudios de estabilidad como en el caso de la biodisponibilidad, se recomienda el empleo de por lo menos tres valores de concentración, los cuales pueden cubrir entre el 0% y el 120%, el 10% y el 125%, el 50% y el 150% o entre el 70% y el 130% de la cantidad etiquetada del producto. Al respecto hay una diversidad de criterios, lo apropiado es trabajar dentro de un intervalo que cubra por lo menos un valor por debajo y un valor por encima de la cantidad etiquetada.<sup>[28]</sup>

Las respuestas de las réplicas para cada valor de concentración se tratan matemáticamente para obtener la recta de mejor ajuste por mínimos cuadrados. La recta obtenida es una estimación de la verdadera recta y se considera estadísticamente válida, si los valores de respuesta no se desvían significativamente respecto al valor medio de la recta de mejor ajuste y la pendiente  $b$  es significativamente diferente de 0. Además, la recta obtenida con los métodos químicos instrumentales, para los estudios de estabilidad y de

biodisponibilidad de medicamentos debe ser convergente al origen, es decir, que el intercepto a no debe ser significativamente diferente de 0. Para demostrar estadísticamente la regresión, el desvío de linealidad y la convergencia al origen existen varias pruebas o tests estadísticos.<sup>[28]</sup>

### **5.7 Exactitud**

La exactitud de un método de análisis ha sido definida, como la diferencia entre el valor de una respuesta (concentración, cantidad), aceptado como verdadero y el valor encontrado experimentalmente. Un método de análisis no puede ser exacto si no es específico. La falta de concordancia entre estos valores es debida a los errores aleatorios y a los errores sistemáticos del método, por lo cual es indispensable cuantificar la magnitud de cada uno de esos errores.<sup>[28]</sup>

### **5.8 Robustez**

La robustez del método de análisis se define como el grado de reproducibilidad de los resultados obtenidos para las mismas muestras bajo variadas condiciones, como diferentes experimentadores, con diferentes lotes de reactivos, diferentes temperaturas a diferentes pH, etc.<sup>[28]</sup>

Un proceso analítico debe ser sólido, robusto, vigoroso, es decir que debe ser resistente a pequeños cambios o desviaciones inevitables a las especificaciones en el protocolo del método y además comprobó que no es excesivo el tiempo requerido para evaluar la robustez del método, si el diseño experimental es el apropiado.<sup>[28]</sup>

El diseño básico, es el llamado el diseño con varios factores de clasificación, con réplicas para estudiar el significado de las fuentes de variación y el error residual. El estudio estadístico más apropiado es el ANOVA.<sup>[28]</sup>

## **6. Buenas Prácticas de Laboratorio**

El cumplimiento de normas dentro de la industria farmacéutica es vital, por lo que sus productos están directamente relacionados con la salud, de esta manera se hace importante el control en todas las etapas productivas, una de las más importantes es la del control analítico, en el cual se hace necesario la implementación de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), las cuales contribuyen a la estandarización, armonización, la eficiencia y el correcto funcionamiento de los laboratorios analíticos.<sup>[15]</sup>

Actualmente para lograr que las empresas tengan una ventaja competitiva, es necesario que sus procesos sean cada vez más eficientes y para alcanzar esto deben ser controlados, para lograr mejorar la calidad de un producto o servicio. Estas medidas de control ayudan a determinar puntos que pueden llegar a generar posibles desviaciones futuras, para lograr prevenir errores y establecer correctivos. Todo sistema que se encuentre operando necesita que su funcionamiento sea regulado y que de esta manera se cumplan con los objetivos del mismo. La regulación consiste en medir el desempeño del sistema para efectuar las acciones necesarias que permitan el logro de las metas y los objetivos propuestos. El conjunto de acciones, procedimientos, normas o técnicas que

aseguran la regulación de un sistema es lo que se denomina control, para que este exista es necesario establecer normas o estándares, que permitan construir lineamientos a seguir por el sistema para cumplir con los objetivos, luego se debe medir el desempeño del mismo y compararlo con los estándares determinados, realizando las acciones necesarias para corregir las desviaciones del sistema y establecer de esta manera la ruta ideal para el cumplimiento de las metas.<sup>[15]</sup>

Todos los medicamentos están elaborados a partir de principios activos que son los que hacen el efecto farmacológico deseado, y de unos excipientes que son el vehículo que lleva dicho fármaco, para ser administrado adecuadamente a los pacientes.<sup>[15]</sup>

Todos los procesos, equipos, personal y materiales involucrados en la fabricación de dichos medicamentos deben ser adecuadamente controlados en todas sus etapas productivas. Una de las etapas más importantes es la de controlar la calidad de las materias primas y del producto terminado que va a salir al mercado. Esto es realizado en laboratorios especializados con equipos adecuados para la ejecución de dichos análisis. Todo esto se lleva a cabo para el cumplimiento de los requisitos de los productos y la satisfacción de los clientes. La implementación de las BPL es uno de los procesos mediante el cual se realiza el adecuado control de calidad en el laboratorio de análisis, la aplicación de este método lleva consigo exigencias nacionales e internacionales que genera una estandarización, armonización y alineación de los procesos analíticos que lleva a cabo la organización. Es necesario realizar controles en todas las etapas productivas, para

tener productos y servicios de excelente calidad con una gran ventaja competitiva en el mercado.<sup>[15]</sup>

Históricamente en la industria farmacéutica se han presentado errores graves que impactaron en la salud de los pacientes, por tanto, se hizo imprescindible el control en los laboratorios de los materiales que están involucrados en el medicamento, materiales de partida (materias primas, material de envase y empaque), así como al producto a granel y al producto terminado. El control de calidad consiste en realizar mediciones de parámetros, determinando si los valores obtenidos están en concordancia con las especificaciones preestablecidas, comparando contra estándares creados para dichos ensayos. Dentro de los controles de rutina realizados están la determinación del aspecto, identificación, valoración de contenido, sustancias relacionadas, propiedades fisicoquímicas, ensayos de disolución, de uniformidad de contenido, entre otros. El laboratorio de Control de Calidad en una industria farmacéutica debe ser totalmente controlado para asegurar que sus procesos y resultados de los ensayos realizados sean verdaderos.<sup>[15]</sup>

En 1972, se publica en Nueva Zelanda, “Testing Laboratory Act”, que introduce las BPL. En esta primera versión se consideran los rubros: registros, procedimientos, equipo e instalaciones.<sup>[15]</sup>

Dinamarca en 1972, da a conocer una ley que incluye a las BPL.

En la Unión Americana en 1975, con el apoyo del senador E. Kennedy y por iniciativa de la FDA, se presenta una demanda contra una empresa farmacéutica, debido a severas dudas en el desarrollo de un estudio preclínico.<sup>[15]</sup>

La investigación dio como resultado serias deficiencias en el registro de los resultados, fallas en el proceso de entrenamiento del personal, lo que llevó a falsos resultados.<sup>[15]</sup>

En 1976 un grupo de expertos de la compañía Searle, dan a conocer su propuesta de BPL's: "Good Laboratory Practice". Este documento tenía como alcance las actividades involucradas en el proceso de investigación y desarrollo. 'La propuesta fue enviada a la FDA y a la PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers Association of America). A finales del mismo año la FDA emite su primer borrador de BPL's, empleando la propuesta de Searle como base.

Finalmente, en 1978 la FDA publica su versión de las BPL's, entrando en vigencia el 1979, bajo el título 21 del CFR parte 58: Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies.<sup>[15]</sup>

En la década de los sesenta y setenta, se presentaron muchas discrepancias en los datos presentados de distintos laboratorios, otros laboratorios no contaban con protocolos de operación y la información era presentada muchas veces de forma oral, sin informes o existían incompletos y sin procedimientos estandarizados. Por esto a nivel mundial se optó por la implementación de las BPL. El comité de expertos sobre especificaciones para productos farmacéuticos de la OMS, adoptó

en 1999 las guías tituladas Buenas Prácticas para Laboratorios nacionales de control de calidad, publicadas como anexos en una serie técnica de la OMS en 2002, presentaba una guía relacionada con la garantía de calidad de los laboratorios, estas guías proporcionaban recomendaciones para el sistema de gestión de calidad para el análisis de los ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y producto terminado, para demostrar que se obtienen resultados confiables. El cumplimiento de estas recomendaciones ayudará a promover la armonización internacional de prácticas de laboratorio y facilitará la cooperación entre laboratorios y el reconocimiento mutuo de los resultados. Se debe asegurar el correcto y eficiente funcionamiento del laboratorio.<sup>[15]</sup>

La planificación y el presupuesto deben asegurar que los recursos estén disponibles para el mantenimiento e infraestructura adecuadas. Las guías de BPL funcionan en cualquier laboratorio de control de calidad y productos farmacéuticos, estas guías son consistentes con la norma internacional ISO 17025:2005. Las BPL, proporcionan pautas recomendadas para la gestión de los ensayos que se llevan a cabo en el laboratorio y representan un sistema de calidad relacionado con los procesos organizativos y las condiciones bajo las cuales se realizan los ensayos, incluyendo planificación, realización, control, registro, archivos y resultados.<sup>[15]</sup>

De acuerdo con lo indicado en la NOM-059-SSA1-2015 Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos en el numeral 3.22, las Buenas Prácticas de Laboratorio se definen como :

Conjunto de reglas, procedimientos operacionales y prácticas establecidas para asegurar la calidad e integridad de las actividades realizadas en el laboratorio y de los datos analíticos obtenidos de ensayos o pruebas.<sup>[16]</sup>

La NOM-059-SSA1-2015 Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos, nos indica que el Sistema de Gestión de Calidad, representa el conjunto de medidas adoptadas de manera planificada y sistematizada, con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados. La Gestión de Calidad incorpora, por lo tanto, las normas de BPF, BPD, BPAD, BPL y los principios de la Gestión de Riesgos. También menciona que las actividades de Control de Calidad comprenden la organización, documentación y procedimientos que garantizan que se lleven a cabo las pruebas cumpliendo las BPL, de acuerdo con los métodos y especificaciones vigentes, para que los insumos y productos no sean liberados para su uso o venta hasta que su calidad haya sido evaluada.<sup>[16]</sup>

Las BPL, se rigen por los siguientes principios generales:

### **6.1 Organización y administración** <sup>[17]</sup>

Legislación

Organigrama

Sistema de gestión de calidad

Personal



Procedimientos y políticas

Programas de capacitación

Documentación

Comunicación

## **6.2 Sistema de Aseguramiento de la Calidad <sup>[17]</sup>**

La gerencia del laboratorio establece, implementa y mantiene un sistema de aseguramiento de calidad. Describe políticas, sistemas, programas, procedimientos e instrucciones. Los elementos del sistema se deberán documentar en un manual de calidad.

## **6.3 Control de la Documentación <sup>[17]</sup>**

El laboratorio debe establecer y mantener procedimientos para controlar y revisar todos los elementos (tanto los generados internamente, como los que procedan de fuentes externas) que formen parte de la documentación de calidad. Lista maestra, en la que se identifique la versión vigente de cada documento y los derechos de distribución entre el personal. Todo documento debe tener una identificación única. Debe haber PNO's autorizados, fáciles de consultar en los lugares que corresponda. Los documentos deben ser revisados, corregidos y actualizados en los tiempos que se establezcan. Versiones actualizadas de los documentos, revisadas y autorizadas, deben reemplazar las obsoletas y deben ser de aplicación inmediata. Los documentos revisados incluirán referencias a los

anteriores. Los PNO's obsoletos se mantendrán en el archivo para fines de seguimiento.

#### **6.4 Registros** <sup>[17]</sup>

El laboratorio debe establecer y mantener procedimientos para la identificación, recolección, indexación, recuperación, almacenamiento, mantenimiento, disposición y consulta de todos los registros de calidad y técnico-científicos. Personal autorizado con acceso a los archivos. Registro de consultas. Registros de Calificaciones, entrenamiento, experiencia y descripciones de las tareas del personal. Validación. Observaciones originales (cálculos, datos derivados, calibración, verificación, resultados finales). Los registros contendrán los datos tal cual los asentó el analista o técnico en la hoja de trabajo analítico, en páginas numeradas consecutivamente y con referencias a los apéndices que contienen los registros relevantes, como: cromatogramas, espectros, etc. Los registros deben contener: Información suficiente para repetir el ensayo o los cálculos, Identidad del personal involucrado (muestra, preparación, análisis). Todos los registros deben ser fáciles de consultar, rastrear y ser legibles. Debe guardarse en instalaciones con ambiente que prevenga alteraciones, daños o deterioro y pérdidas. Resguardo garantizando su seguridad y confidencialidad (accesos de personal autorizado). Almacenamiento electrónico. Los registros de calidad deben incluir reportes de auditorías internas (y externas si se realizan) y revisiones gerenciales, así como de las quejas y su investigación, incluyendo los registros de posibles acciones correctivas y preventivas. La siguiente documentación se debe conservar en los archivos el tiempo que indiquen las autoridades competentes: Datos originales,

muestras y elementos de las pruebas de referencia, los especímenes y el informe final de cada análisis, Informes de todas las inspecciones llevadas a cabo, Registros de calificaciones, capacitación, experiencia y descripciones del trabajo del personal. Las actas y los informes relativos al mantenimiento y calibración del equipo. Documentos de validación de los sistemas informáticos. La siguiente documentación se debe conservar en los archivos el tiempo que indiquen las autoridades competentes: El archivo cronológico de los procedimientos normalizados de operación. Los informes de vigilancia y monitoreo del medio ambiente. Periodo de conservación del material. En caso de que un laboratorio de pruebas o un depósito de archivos deje de funcionar y no hay a sucesor legal, los archivos deben entregarse al personal correspondiente.

### **6.5 Equipos de procesamiento de datos <sup>[17]</sup>**

En el caso de las computadoras, equipos e instrumentos de análisis automatizados, para la recopilación, procesamiento, impresión, informes, almacenamiento o recuperación de los datos de pruebas, el laboratorio deberá cerciorarse de que: Los cálculos y la transferencia de datos están validados y se sujetan sistemáticamente a las verificaciones adecuadas. Los programas de cómputo escritos por el usuario están bien documentados, detallados, validados o verificados. Se establezcan los medios para proteger la integridad de los datos. Las computadoras, equipo e instrumentos automatizados deben contar con condiciones ambientales y de operación necesarias para resguardar la integridad de los datos de análisis y verificaciones. Se implanten los medios para realizar, documentar y controlar cambios a la información almacenada en los sistemas

computarizados. Se respalden periódicamente los datos electrónicos, siguiendo un calendario preparado con antelación y que las personas autorizadas puedan consultar fácilmente.

## **6.6 Personal** <sup>[17]</sup>

El número de trabajadores del laboratorio depende del tamaño de la organización. Personal suficiente, escolaridad, experiencia, capacitación y conocimientos técnicos y en sistemas de aseguramiento de calidad. Todas las actividades individuales que se desarrollen deben estar perfectamente definidas y por escrito en el documento denominado Perfil de puesto. Todo el personal debe conocer las BPF's específicamente en lo relacionado con su trabajo. Recibir entrenamiento inicial y continuo. Revisión periódica de la efectividad práctica. La capacitación se basa en desarrollar habilidades o ayudar a mejorarlas. La mayoría de las actividades de capacitación buscan modificar una o más de las habilidades. El entrenamiento, así como la capacitación constante del personal es una pieza fundamental para el buen desempeño del empleado y para así obtener buenos resultados a la organización. La organización debe llevar un expediente de sus trabajadores que contenga el currículum y documentación sobre la escolaridad y la capacitación recibida, experiencia profesional, capacidades y habilidades para realizar las tareas asignadas. La finalidad de la capacitación es obtener mayor grado de competencia en habilidades y conocimientos, cambios tecnológicos, búsqueda de mejoras en productividad.

## 6.7 Instalaciones <sup>[17]</sup>

Las instalaciones del laboratorio deben tener el tamaño, distribución, localización y construcción adecuados. El diseño debe responder a las funciones y operaciones que realice, como ensayos químicos, fisicoquímicos, microbiológicos y biológicos. Deben tener las unidades de laboratorio necesarias para cada propósito específico. Deben contar con equipo de seguridad adecuado, situado en lugares tales, que sea fácil limpiarlo y darle mantenimiento. El laboratorio debe tener el mobiliario, el equipo y los instrumentos útiles para las actividades que lleva a cabo. Las condiciones ambientales: iluminación, fuentes de energía, temperatura, humedad, presión de aire, etc; deben ser las apropiadas de acuerdo con las funciones del laboratorio. Es preciso vigilarlas, controlarlas y documentarlas. Debe haber un espacio aparte para manejar, pesar y manipular sustancias tóxicas, así como procedimientos de trabajo para que los operadores eviten exposiciones y contaminaciones. El almacén debe ser independiente para que las muestras, muestras de retención, reactivos, accesorios de laboratorio, sustancias de referencia y materiales de referencia queden bien resguardadas. El almacén debe organizarse de tal manera que se facilite la entrada y salida de muestras, reactivos, equipos, instrumentos y otros aparatos. Instalaciones equipadas para almacenar materiales en refrigeración. Personal autorizado. Reglas de seguridad para almacenamiento de reactivos inflamables o tóxicos. Reactivos sujetos a regulaciones, como los tóxicos, narcóticos o psicotrópicos, deben estar marcados claramente como "Tóxico". Registro de sustancias. Almacén para disolventes, ácidos y bases. Almacén exclusivo y aislado del edificio principal para gases. El

edificio o área diseñada para archivo, debe garantizar la seguridad en el almacenamiento y recuperación de todos los documentos.

### **6.8 Equipos, instrumentos y otros dispositivos <sup>[17]</sup>**

Los equipos, instrumentos y otros dispositivos deben ser diseñados, construidos, adaptados, ubicados, calibrados, calificados y verificados según las operaciones del laboratorio. Deben instalarse para facilitar su operación, supervisión y mantenimiento. El proveedor del equipo debe tener capacidad de brindar soporte técnico y mantenimiento. Todo equipo y software de análisis debe estar inventariado y registrado en una lista maestra. Programa de verificación, calificación, calibración de equipos. Registros de mantenimiento. Procedimientos normalizados de operación. Deben quedar registradas todas las supervisiones, mantenimientos, pruebas, calibración y operaciones de estandarización, con datos y rutinas operativas y debe asegurar también si las operaciones siguieron o no el procedimiento normalizado. Los registros de los principales componentes del equipo y programas de cómputo para la realización de los análisis llevan por lo menos la siguiente información:

1. Identificación del equipo y software
2. Nombre del fabricante, identificación, modelo y número de serie.
3. Resultado de las verificaciones, junto con la especificación y persona que las realizó.
4. Su ubicación.

5. Instrucciones del fabricante, si se tienen.
6. Fechas, resultados, copias de los informes y los certificados de todas las calibraciones.
7. Fecha programada para la próxima calibración.
8. El plan de mantenimiento, anotando el que ya se haya realizado a la fecha. Registros por escrito de reparaciones extraordinarias de los equipos por fallas o mal funcionamiento. Responsables, medidas correctivas. Los equipos que den resultados dudosos hayan sido sometidos a un uso inadecuado o estén fuera de los límites especificados deben ser puestos fuera de servicio, identificados. Debe protegerse la configuración del hardware y el software de los equipos utilizados en las pruebas, para que no se hagan ajustes que puedan invalidarlos.

### **6.9 Contrato** <sup>[17]</sup>

Cuando un laboratorio tiene subcontratos de trabajo, deben incluirse especificaciones de la prueba, calibración o calificación de los equipos y aprobaciones de las organizaciones acreditadas para el tipo de actividad. El laboratorio es responsable de verificar que la organización contratada es competente y puede realizar el trabajo. Cuando un laboratorio realice algunas de las pruebas de un cliente y subcontrate el resto, deberá advertirle al cliente estas condiciones por escrito y solicitará su aprobación. Debe haber un contrato por escrito en el que se establezcan las obligaciones de cada parte, se defina el trabajo y cualquier arreglo técnico y se fijen las condiciones de confidencialidad.

Auditorías. El laboratorio debe llevar un registro de todos los laboratorios con los que trabaje y recabar las evidencias de que son competentes para realizar el trabajo requerido. En todos los casos el laboratorio asume la responsabilidad de los resultados, incluyendo los que entrega el laboratorio subcontratado.

## **6.10 Reactivos** <sup>[17]</sup>

Todos los reactivos químicos, incluyendo disolventes y materiales utilizados en los análisis, deberán ser de la calidad y grado conveniente para su uso. Los reactivos se adquieren con proveedores aprobados, los cuales entregarán un certificado de análisis y hoja de seguridad, cuando corresponda. En el método se debe explicar el grado de cualquier reactivo crítico (inclusive el agua), junto con las precauciones de preparación, almacenaje y uso: toxicidad, inflamabilidad, estabilidad al calor, aire y luz, reacción con otras sustancias químicas y en ciertos contenedores y otros riesgos. Los reactivos y otros materiales de referencia preparados en el laboratorio deben estar etiquetados, se debe identificar. Sustancia, Disolvente, Cualquier precaución especial o riesgo, Restricciones de uso, Fecha de preparación, Fecha de caducidad, Responsable de prepararlos, Registro actualizado de los reactivos almacenados. Registro de preparación y estandarización de disoluciones volumétricas. Preparación de disoluciones reactivo, de acuerdo con procedimientos farmacopéicos y en otra información disponible. Las etiquetas de los reactivos deberán especificar:

1.Contenido

2.Fabricante



3.Fecha de recepción y apertura del contenedor

4.Concentración, si corresponde

5.Condiciones de almacenamiento

6.Fecha de caducidad o reanálisis, si corresponde

ETIQUETAS. Las etiquetas de las disoluciones reactivo o preparadas en el laboratorio deberán especificar lo siguiente:

1.Nombre

2.Fecha de preparación

3.Las iniciales del técnico o analista

4.La fecha de caducidad o reanálisis, si corresponde.

Las etiquetas de las disoluciones volumétricas preparadas en el laboratorio deberán especificar lo siguiente:

1.Nombre

2.Concentración en las unidades correspondientes

3.Fecha de preparación y las iniciales del técnico o analista

4.Referencias de estandarización

Deben ser transportados en el envase original, cuando sea posible, y si tienen que fraccionarse, se deberán etiquetar adecuadamente. Cuando la calidad de un reactivo sea crítico, para un análisis, la calidad de un nuevo lote deberá ser comprobada. Todos los contenedores de reactivos deberán ser inspeccionados

visualmente para verificar que los sellos estén intactos, tanto cuando se entregan al almacén como cuando se distribuyen a las unidades y en las diferentes áreas del laboratorio. Los reactivos que se encuentren adulterados deberán rechazarse. No se deberán utilizar soluciones y reactivos deteriorados o caducos. El agua se considera un reactivo. Se deberá utilizar el grado apropiado para el análisis específico, como lo describen las farmacopeas y otras normas oficiales de calidad.

Precauciones para evitar contaminación durante el suministro, almacenamiento y distribución. Los reactivos en reserva se mantendrán en un almacén en las condiciones apropiadas (temperatura ambiental, refrigeración o congelación según lo que indique el proveedor, protección de la luz solar, así como fuentes de calor).

Persona encargada responsable de conservar las condiciones de almacenaje, del inventario y de tomar nota de la fecha de caducidad de los reactivos. Estantería de alta resistencia mecánica e incombustible, con barreras para evitar que caigan los recipientes y pintada o recubierta de modo que sea fácil de limpiar. Reactivos inflamables deben guardarse en refrigeradores a prueba de explosiones. Los espacios de almacenamiento deben estar bien ventilados para que no se acumulen vapores.

Los reactivos se desechan siguiendo las normas nacionales de seguridad y protección al medio ambiente. El laboratorio debe identificar y organizar las sustancias químicas por su riesgo y peligro. La Norma Oficial Mexicana NOM-018STPS-2000 establece criterios y clasifica e identifica las sustancias peligrosas atendiendo el tipo y grado de riesgo más significativo de su ciclo de vida.

## **6.11 Sustancias de referencia y materiales de referencia <sup>[17]</sup>**

Se deben utilizar sustancias de referencia farmacopéicas siempre que estén disponibles y que sean apropiadas para el análisis. Cuando no se cuente con una sustancia de referencia farmacopéica, el fabricante podrá establecer su propia sustancia de referencia, siempre que sea adecuadamente caracterizada. Los materiales de referencias son necesarios para calibrar o calificar instrumentos, equipo y otros dispositivos. Se deberá asignar un número de identificación interno a todas las sustancias de referencia. A cada nuevo lote se deberá asignar un nuevo número de identificación. El número deberá ser marcado en cada vial o contenedor de las sustancias de referencia. El número de identificación deberá tomarse y anotarse en la hoja de trabajo analítico cada vez que se utilice la sustancia de referencia. En caso de sustancias de referencia farmacopéicas se deberá anexar a la hoja de trabajo el número de lote o la declaración de validez del lote. El registro de todas las sustancias de referencia y materiales de referencia deberá ser permanente y contener la siguiente información:

1. Número de identificación de la sustancia o material
2. Descripción detallada de la sustancia o material
3. Emisor o proveedor
4. Fecha de recepción
5. Lote u otro código de identificación

6. Propósito de uso de la sustancia o material (por ejemplo: para infrarrojo, como referencia de impureza, para cromatografía en capa fina, etc.)

7. Datos sobre la localización en el almacén del laboratorio y cualquier condición de almacenamiento

8. Toda la información adicional necesaria (por ejemplo: resultados de la inspección visual)

9. Fecha de caducidad o fecha de reanálisis

10. Certificado (declaración de validez del lote) de una sustancia de referencia farmacopéica y certificado del material de referencia que indique su uso, el contenido asignado (cuando aplique) y su estado (validez y vigencia). Siempre debe incluirse el certificado de análisis de las sustancias de referencia secundarias preparadas y suministradas por el fabricante. Se deberá designar a una persona como responsable de las sustancias de referencia y materiales de referencia. Expediente con toda la información de las propiedades de cada sustancia de referencia que se ingrese, incluyendo hojas de seguridad. En caso de sustancias de referencia preparadas en el laboratorio, el expediente debe incluir los resultados de todas las pruebas y verificaciones usadas para establecer la sustancia de referencia, así como fecha de caducidad o reanálisis; firmados por el analista correspondiente. Todas las sustancias de referencia preparadas en el laboratorio o suministradas externamente (excepto para las sustancias de referencia farmacopéicas), deberán volverse a analizar a intervalos regulares para demostrar que no existe deterioro y que las condiciones de almacenamiento son adecuadas

para la sustancia o material. Cuando un resultado del reanálisis de una sustancia de referencia no cumpla, debe realizarse una revisión retrospectiva de las pruebas en las que utilizaron esta sustancia de referencia desde su último análisis y aplicar un análisis de riesgo para la evaluación retrospectiva de los resultados y de posibles acciones correctivas.

### **6.12 Calibración, verificación del desempeño y calificación de equipo, instrumentos y otros dispositivos <sup>[17]</sup>**

Plan de verificación de desempeño de equipos. Se debe considerar el tipo, frecuencia de uso y recomendaciones del fabricante. Por ejemplo:

-Los potenciómetros se verifican antes de su uso con disoluciones patrón amortiguadoras estándar certificadas y trazables.

-Las balanzas se verifican todos los días usando juegos de pesas calibradas. Además, cada año se vuelven a calificar con pesas de referencia certificadas. Sólo el personal autorizado debe operar el equipo, instrumentos y dispositivos. Instrucciones actualizadas deben estar siempre al alcance del personal del laboratorio, junto con el calendario de las fechas en las cuales se debe hacer la verificación o calibración.

Todo el equipo, instrumentos y otros dispositivos que requieran calibración deben estar etiquetados, codificados o identificados de alguna manera para indicar el estado de calibración y la fecha de recalibración. El equipo de laboratorio que lo requiera se le asigna una calificación de instalación, calificación de operación y

calificación de desempeño. Se deben mantener registros para cada parte del equipo, instrumento u otro dispositivo usado para realizar las pruebas. Los registros deben contener al menos lo siguiente:

1. Identificación del equipo, instrumento u otro dispositivo
2. Nombre del fabricante, modelo, número de serie u otra identificación única
3. Calificación, verificación o calibración requerida
4. Ubicación actual, según corresponda
5. Instrucciones del fabricante
6. Fechas, resultados y copias de los informes, verificaciones y certificados de todas las calibraciones, ajustes, criterios de aceptación y la fecha de la siguiente calificación, verificación o calibración
7. Mantenimiento realizado hasta la fecha y el programa de mantenimiento
8. Registro de cualquier daño, fallo, modificación o reparación. Se recomienda guardar registros y observaciones hechas en el uso del equipo, instrumentos y otros dispositivos. Programas de mantenimiento a cargo de personal especializado, interno o externo, seguido de una verificación. Todo aparato sujeto a sobre carga o malos manejos que pudieran dar resultados sospechosos, en cuanto muestre defectos o salga de especificaciones debe ponerse fuera de servicio e identificarse.

Trazabilidad. El resultado de un análisis deberá ser trazable, cuando sea apropiado, a una sustancia de referencia primaria. Todas las calibraciones y calificaciones de instrumentos deben ser trazables a materiales de referencia certificados y al sistema internacional de unidades (trazabilidad metrológica).

### **6.13 Recepción de muestras** <sup>[17]</sup>

Las muestras recibidas en el laboratorio para los ensayos se analizan para corroborar que cumplen con lo establecido en las monografías de la FEUM o en la bibliografía correspondiente. Las muestras para ensayo de cumplimiento incluyen muestras de rutina para control de calidad, muestras que se sospechan o cumplen con las especificaciones, muestras relacionadas con trámites de autorización de comercialización. Muestra suficiente para conservar en retención. Es común que cuando se tome una muestra se divida en tres partes iguales para su envío al laboratorio. Ensayos inmediatos. Alguna confirmación requerida. Retención en caso de controversia. Las muestras deben ser representativas de los lotes del producto. Formato de solicitud de análisis para cada muestra recibida en el laboratorio. En el caso de laboratorios farmacéuticos, los requisitos se establecen en las órdenes maestras de producción. En general los formatos de solicitud contienen la siguiente información:

1.Nombre de quien suministra la muestra

2.Origen del material

3.Descripción completa del medicamento, incluyendo su composición, nombre genérico (si tiene) y nombre comercial

4.Forma farmacéutica, concentración o potencia, fabricante, número de lote y número de autorización de registro (si se tiene)

5.Tamaño de la muestra

6.Motivo por el que se solicita el análisis

7.Fecha en que se tomó la muestra

8.Tamaño de lote o de donde proviene la muestra

9.Fecha de caducidad (para productos farmacéuticos) o de reanálisis (para activos y excipientes farmacéuticos)

10.Especificaciones para el análisis

11.Campo para anotar comentarios

12.Condiciones de almacenamiento. Revisión de las pruebas solicitadas para ver que estén bien definidos los requisitos y establecer si se tiene la capacidad y los recursos para cubrirlos. La muestra no puede ser procesada si no se recibe previamente la solicitud del análisis. Todas las dudas deben resolverse con el solicitante del análisis antes de que comiencen las pruebas. Asignación de un número de identificación único a todas las muestras y documentos recibidos.



Etiqueta con identificación única. Registro central de datos en el que se almacene la siguiente información:

1. Número de identificación de la muestra

2. Fecha de recepción

3. Unidad a la que se asignó la muestra. Todas las muestras (antes de ser analizadas, como muestras retenidas y los remanentes de muestras), deben almacenarse en un lugar seguro, tomando en cuenta las condiciones de almacenamiento especificadas.

#### **6.14 Hoja de trabajo analítico <sup>[17]</sup>**

La hoja de trabajo analítico puede ser una forma o formato impreso, un cuaderno de bitácora o un medio electrónico establecido internamente para que el analista registre la información de la muestra, reactivos y disolventes usados, métodos, cálculos y resultados de las pruebas, así como observaciones o información relevante. Se debe utilizar una hoja de trabajo para cada muestra. Las hojas de trabajo analítico deben proporcionar o dejar espacio para la siguiente información:

1. Número de registro de muestra

2. Número de página y total de página (incluyendo anexos)

3. Fecha de solicitud de la prueba

4. Fecha de inicio y término de análisis

5.Nombre y firma del analista

6.Descripción de la muestra recibida

7.Referencias de las especificaciones y una descripción completa de los métodos de prueba a los que se sometió la muestra, incluyendo los límites

8.Identificación del equipo utilizado

9.Número de identificación de la sustancia de referencia utilizada en el análisis

10.Resultados de la prueba de adecuación del sistema, cuando corresponda

11.Identificación de los reactivos y disolventes empleados

12.Resultados obtenidos

13.Interpretación de los resultados y conclusiones finales firmadas por todos los analistas, aprobado y firmado por el gerente de laboratorio

14.Comentarios adicionales

Las cifras obtenidas en las pruebas, incluyendo los resultados del blanco, se vacían inmediatamente en las hojas de trabajo. Cuando se comete un error en las hojas de trabajo analítico o cuando hay que corregir datos o textos, la información anterior se cancela con una línea (no se borra ni se hace ilegible) y la nueva información se agrega a un lado. Todas las alteraciones deben ser firmadas y fechadas por la persona que hace la corrección. En la misma hoja se inscribe

también el motivo del cambio. En la solicitud de las pruebas e indican las especificaciones con las que debe evaluarse. Si no hay instrucciones precisas, cabe recurrir a las especificaciones de la FEUM o a falta de estas, a las especificaciones del fabricante aprobadas oficialmente o reconocidas nacionalmente. Si no se cuenta con un método apropiado, se solicitan las especificaciones al fabricante o a quien tiene la autorización de comercialización verificada por el laboratorio. Cualquiera que sea el procedimiento, debe estar validado por el laboratorio. En caso de las especificaciones oficiales, se debe contar con la última versión de la farmacopea correspondiente. Las solicitudes de prueba y las hojas de trabajo analítico se guardan en un lugar seguro, junto con todos los anexos, incluyendo cálculos y registros del análisis instrumental.

### **6.15 Validación de procedimientos analíticos** <sup>[17]</sup>

Los métodos estandarizados son preparados y validados por un grupo de expertos. El usuario es quien tiene la responsabilidad final de asegurarse de que la validación documentada en el método esté completa y cumpla totalmente con sus necesidades. Cuando se aplica por primera vez un método farmacopéico o un método analítico validado externamente, utilizando el equipo y reactivos que tiene el laboratorio, debe verificarse en las condiciones reales de uso. Cualquier cambio importante que se haga en el procedimiento analítico, en la composición del producto probado o en la síntesis del fármaco requiere que se valide el procedimiento analítico. La transferencia tecnológica de la metodología analítica es un requisito de la validación y debe estar debidamente documentada. Los métodos analíticos que no sean farmacopéicos deben validarse. Los métodos

farmacopéicos para preparados farmacéuticos (producto terminado), no tiene que validarse, pero deben verificarse. Verificación del sistema. Monografías de preparados farmacéuticos. Para los preparados farmacéuticos que se incluyen en la FEUM se recomiendan los siguientes criterios generales: Pruebas de identidad, Pruebas de impurezas

1.Especificidad

2.Límite de detección

3.Límite de cuantificación

Monografías de preparados farmacéuticos. Para los preparados farmacéuticos que se incluyen en la FEUM se recomiendan los siguientes criterios generales: Valoraciones

1.Especificidad

2.Exactitud

3.Precisión (repetibilidad)

4.Linealidad

Monografías de fármacos. Debe verificarse que las sustancias relacionadas o impurezas que contenga puedan ser detectadas adecuadamente por el método incluido en la misma FEUM (Selectividad).

Métodos generales. Los métodos generales de análisis por si solos no se validan, solo se verifica su aplicabilidad en una muestra o un analito específico de cada monografía.

Revalidación. Un cambio importante en el procedimiento analítico, en la composición del producto analizado, o en la síntesis del ingrediente farmacéutico activo, requerirá revalidación del procedimiento analítico. Si el método farmacopéico se adapta para otro uso, también debe validarse para tal uso.

### **6.16 Pruebas** <sup>[17]</sup>

Se deben llevar registros en los que se indiquen las características de los elementos de prueba, además de

Fecha de recepción

Fecha de caducidad

Número de lote

Pureza

Cantidades recibidas

Cantidades utilizadas en los ensayos

El personal del laboratorio aplicará los métodos y procedimientos apropiados a todos los ensayos que lleven a cabo, incluyendo:

Manejo

Transporte

Almacenamiento

Preparación de dichos ensayos

Técnicas estadísticas de análisis de los datos. En cuanto a los sistemas de pruebas biológicas, se deberán establecer y mantener condiciones adecuadas de almacenamiento, manipulación y mantenimiento, para garantizar la calidad de los datos.

PNO. Calidad e integridad de datos generados.

### **6.17 Evaluación de los resultados de los ensayos <sup>[17]</sup>**

Al terminar los ensayos se revisan los resultados y, cuando sea apropiado, se evalúan estadísticamente para determinar si son congruentes y si cumplen con las especificaciones. Resultados dudosos:

Investigación y confirmación

1. Se confirma con el analista o técnico que siguió y aplicó correctamente el procedimiento apropiado

2. Se examinan los datos crudos para identificar posibles discrepancias

3. Revisión de cálculos

#### 4.Verificación de equipo

#### 5.Verificación de reactivos, disolventes y sustancias de referencia

Si se encuentra un error que provocó un resultado aberrante, queda invalidado el resultado y es necesario repetir el ensayo de la muestra. Los resultados dudosos se rechazan solo si se deben a un error plenamente identificado. Estos resultados fuera de especificación se investigan con la guía de un procedimiento normalizado de operación, en el que se dará una guía inequívoca sobre el número de reensayos autorizados.

Informe del ensayo analítico. El informe del ensayo analítico es una compilación de los resultados y las conclusiones del examen de una muestra. Los expide el laboratorio que llevó a cabo los ensayos, basándose en las hojas de trabajo analítico. El informe del ensayo analítico deberá proporcionar la siguiente información:

1.Número de registro queda el laboratorio a la muestra

2.Número del informe del ensayo

3.Nombre y dirección del laboratorio que analiza la muestra

4.Nombre y dirección de quien solicitó el análisis

5.Nombre, descripción y número de lote de la muestra

6.Introducción con el contexto y el propósito de la investigación

7.Referencia de las especificaciones del ensayo de la muestra o una descripción detallada de los procedimientos empleados (de la muestra para pruebas de investigación), incluyendo los límites

8.Resultados de todas las pruebas realizadas o de los resultados numéricos con la desviación estándar de todas las pruebas realizadas (si corresponde)

9.Exposición de los resultados obtenidos

10.Conclusión sobre si las muestras se encuentran o no dentro de los límites de especificación

11.Fecha de realización del ensayo

12.Firma del director o persona autorizada por el laboratorio

13.Nombre y dirección del fabricante original y, si corresponde, del distribuidor o acondicionador

14.Declaración sobre si las muestras cumplen o no los requisitos

15.Fecha de recepción de las muestras

16.Fecha de caducidad o de reanálisis, si corresponde

17.Declaración indicando que no puede reproducirse el informe del ensayo analítico, por completo o alguna de sus partes, sin la autorización previa del laboratorio.



## **6.18 Certificados de análisis** <sup>[17]</sup>

Se prepara un certificado de análisis para cada lote de una sustancia o producto, con la siguiente información.

1. Número de registro de la muestra

2. Fecha de recepción

3. Nombre y dirección del laboratorio que analizó la muestra

4. Nombre y dirección de quien solicitó el análisis

5. Nombre, descripción y número de lote de la muestra, si corresponde

6. Nombre y dirección del fabricante original y, si corresponde, del distribuidor o acondicionador

7. Referencia a las especificaciones del ensayo de la muestra

8. Resultados de las pruebas realizadas (media y desviación estándar), con los límites prescritos

9. Conclusión sobre si la muestra se encuentra o no dentro de los límites de las especificaciones

10. Fecha de caducidad o reanálisis si corresponde

11. Fecha en que se realizó el ensayo

12. Firma del director o persona autorizada por el laboratorio

Muestras de retención. Las muestras deberán ser retenidas según lo que establezca el laboratorio o quien solicitó el análisis. Se deberá retener la suficiente muestra para realizar al menos dos reanálisis. Las muestras retenidas deberán mantenerse en su envase original.

### **6.19 Seguridad** <sup>[17]</sup>

Medidas generales. Debe haber instrucciones generales y específicas para cada integrante del equipo de trabajo, completadas regularmente con material de apoyo (por ejemplo, materiales impresos, carteles, audiovisuales o seminarios). Se deben imponer reglas generales para trabajo seguro que cumplan con la legislación vigente (por ejemplo, las normas de la Secretaría de Trabajo y Previsión Social). Se deben imponer procedimientos que incluyan los siguientes puntos:

1. Hojas de seguridad de los reactivos que se entregan al personal antes de realizar la prueba

2. Dentro del laboratorio está prohibido fumar, comer y beber

3. El personal debe estar capacitado en el manejo del equipo de combate de incendios, incluidos los extintores, mantas contra fuego y máscaras de gas

4. El personal debe usar bata y el equipo de protección personal indicado, incluyendo protección para los ojos

5. Se tendrá especial cuidado en el manejo de sustancias de alta potencia, infecciosas o volátiles

6. Las muestras muy tóxicas o carcinogénicas deberán ser manejadas en un área especial, para evitar el riesgo de contaminaciones

7. Los contenedores de sustancias químicas deben estar etiquetados e incluir en un lugar visible los avisos que correspondan a la normatividad vigente (por ejemplo, “inflamable”, “radiación”, etc.)

8. Instalaciones y equipos eléctricos, incluyendo los refrigeradores, deben tener aislamiento a prueba de chispas

9. Se deben observar reglas de seguridad en el manejo de los cilindros de gas comprimido. El personal debe dominar los códigos de identificación de colores

10. Los trabajadores del laboratorio no deben laborar solos

11. Deben tenerse a la mano el material de primeros auxilios. El personal debe aprender las técnicas de primeros auxilios, cuidados en caso de emergencia y uso de antídotos.

En el laboratorio:

Se debe tener ropa de protección en todos los espacios del laboratorio

Protectores de ojos

Mascarillas

Guantes

Regaderas de seguridad

Perillas de seguridad

El personal deberá recibir capacitación en el manejo seguro de material de vidrio, reactivos corrosivos y disolventes, y particularmente en el uso de contenedores o canastillas de seguridad para evitar derrames o salpicaduras de los contenedores.

[17]

Se deben establecer advertencias, precauciones e instrucciones para trabajar con reacciones violentas, incontrolables o peligrosas cuando se manejen ciertos reactivos, productos inflamables, oxidantes o radioactivos y biológicos infecciosos. El personal deberá conocer los métodos de disposición segura de productos corrosivos indeseados o peligrosos por neutralización o inactivación, según las normas correspondientes vigentes. Los trabajadores deben saber si cuentan con instalaciones para recolectar, almacenar y desalojar residuos. Los productos peligrosos o venenosos se guardan por separado y se etiquetan. El empleo como reactivos de carcinogénicos y mutagénicos conocidos debe limitarse o incluso excluirse. Se debe evitar el contacto innecesario con reactivos, especialmente disolventes y sus vapores. La reducción del uso o el reemplazamiento de disolventes y reactivos tóxicos por materiales menos tóxicos es siempre un objetivo, especialmente con el desarrollo de nuevas técnicas.<sup>[17]</sup>

## **7. NOM-073 Estabilidades en México**

Si prestamos atención, cualquier medicamento tiene una fecha de caducidad y ciertas recomendaciones para preservarlo en condiciones óptimas. Eso es posible gracias a la NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, emitida por la Secretaría de Salud, ya que establece los requisitos de estabilidad que deben efectuarse a los fármacos y medicamentos que se fabriquen y comercialicen en México.<sup>[18]</sup>

Al hablar de estabilidad, significa que esta NOM proporcionará evidencia documentada de cómo la calidad de un fármaco o un medicamento varía con el tiempo. Es esta la razón por la que un medicamento tiene fecha de caducidad, la cual está basada en estudios científicos que determinan cuánto tiempo sus componentes tendrán el efecto deseado sobre el cuerpo humano. <sup>[18]</sup>

En la elaboración de la norma participan diferentes dependencias, instituciones y organismos.

Consta de los siguientes puntos:

0. Introducción
1. Objetivo
2. Campo de aplicación
3. Referencias
4. Definiciones, símbolos y abreviaturas
5. Fármaco nuevo

6. Fármaco conocido
7. Medicamento nuevo
8. Medicamento conocido o genérico y remedio herbolario
9. Gases medicinales en envases metálicos
10. Consideraciones generales
11. Concordancia con normas internacionales
12. Bibliografía
13. Observancia de la norma
14. Vigencia
15. Apéndice Normativo A. Modificaciones a las condiciones del registro

El objetivo de esta norma es establecer las especificaciones y los requisitos de los estudios de estabilidad, su diseño y ejecución, que deben de efectuarse a los fármacos, medicamentos, así como a los remedios herbolarios para uso humano, que se comercialicen en territorio nacional, así como aquellos medicamentos con fines de investigación.<sup>[19]</sup>

Aplica de manera obligatoria para las fábricas o laboratorios de materias primas para la elaboración de medicamentos o productos biológicos, para uso humano y fábricas o laboratorios de medicamentos o productos biológicos para uso humano o fábricas o laboratorios de remedios herbolarios, que producen fármacos, medicamentos, así como remedios herbolarios, que se comercialicen en los Estados Unidos Mexicanos.<sup>[19]</sup>

La norma indica que los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes de producción; o lotes piloto del medicamento, provenientes de un sitio de desarrollo o de producción fabricados con la misma fórmula cualitativa utilizada en los estudios clínicos fase III, y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su almacenamiento y distribución.<sup>[19]</sup>

El protocolo del estudio debe incluir los parámetros o especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad o eficacia e incluir la referencia de los métodos analíticos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.<sup>[19]</sup>

El análisis inicial es el tiempo cero de estabilidad, siempre y cuando no hayan pasado más de 30 días naturales entre el tiempo en que se realizó este análisis y el tiempo de ingreso a las cámaras de estabilidad, si no se cumple esta condición será necesario analizar nuevamente considerando todas las pruebas establecidas en el protocolo de estabilidad.<sup>[19]</sup>

Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento, y de manera general son las siguientes:<sup>[19]</sup>

### -Caso general:

Tabla 2. Condiciones de estudio de estabilidad para caso general.

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

\*Decisión del fabricante.

\*\*Si 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR es la condición a largo plazo, no es necesaria la intermedia.

### -Refrigeración:

Tabla 3. Condiciones de estudio de estabilidad para Refrigeración.

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



**-Congelación:**

Tabla 4. Condiciones de estudio de estabilidad para Congelación.

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

La NOM-073-SSA1-2015 es parcialmente equivalente a estándares internacionales como:

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

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

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

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

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

-International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH Harmonised Tripartite Guideline 5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.<sup>[19]</sup>

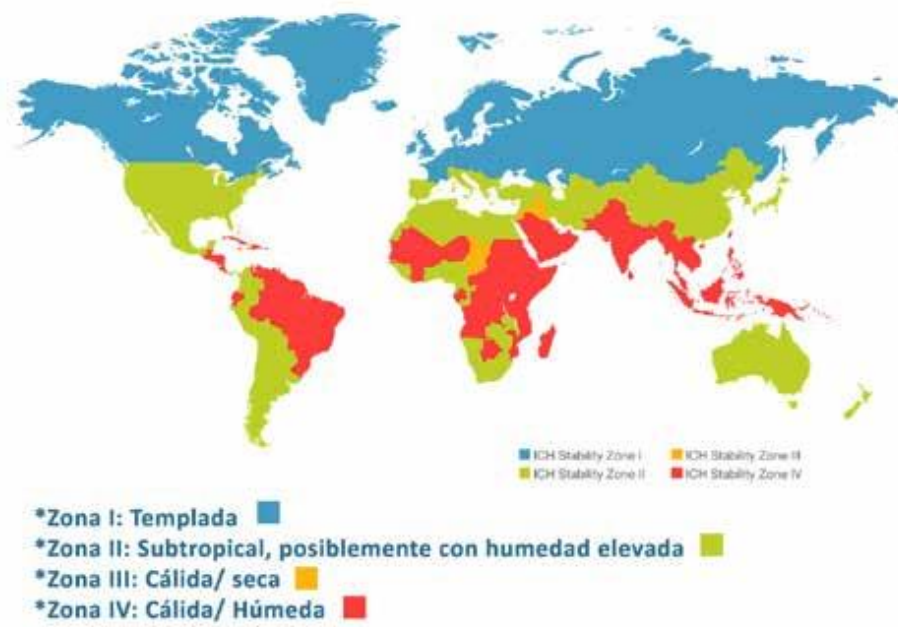
## **8. Zonas Climáticas**

Al organizar el programa de pruebas de estabilidad será preciso tener en cuenta el mercado destinatario y las condiciones climáticas reinantes en la zona en que se usarán los medicamentos.<sup>[24]</sup>

Para los fines de las pruebas de estabilidad en todo el mundo se distinguen las 4 zonas climáticas que se aprecian en la Figura 1.<sup>[24]</sup>

Otro factor muy importante para tomar en cuenta es el efecto que pueden ejercer en los productos las condiciones climáticas sumamente extremas, las cuales existen en ciertos países a los que pueden ser exportados.<sup>[24]</sup>

Figura 1. Zonas climáticas del mundo para estudios de estabilidad.



El clima es diferente en todos los países del mundo. Estudios de estabilidad para medicamentos deben realizarse de acuerdo con las condiciones climáticas del país. Dividiéndose en las siguientes zonas:<sup>[24]</sup>

Tabla 5. Tipo de clima por zonas.

<b>Zona</b>	<b>Tipo de Clima</b>	
Zona I	Zona Templada	
Zona II	Zona Mediterránea / Subtropical	
Zona III	Zona Cálida seca	
Zona IV	a	Zona Tropical / Cálida húmeda
	b	Zona Cálida / Humedad alta

Estas zonas de estabilidad son creadas por la diferencia en temperatura y humedad en diferentes partes del mundo. Estas zonas tienen diferentes condiciones de estabilidad para los medicamentos.<sup>[20]</sup>

Tabla 6. Temperatura y Humedad por zonas climáticas.

<b>Zona Climática</b>	<b>Temperatura</b>	<b>Humedad</b>
Zona I	21°C ± 2°C	45% HR ± 5% HR
Zona II	25°C ± 2°C	60% HR ± 5% HR
Zona III	30°C ± 2°C	35% HR ± 5% HR
Zona IVa	30°C ± 2°C	65% HR ± 5% HR
Zona IVb	30°C ± 2°C	75% HR ± 5% HR
Refrigeración	5°C ± 3°C	Sin humedad
Congelación	-15°C ± 5°C	Sin humedad

Las condiciones de Humedad Relativa (%HR) y Temperatura (°C) se simulan en cámaras climáticas. Estas cámaras son sistemas cerrados que permiten recrear,

mantener y controlar una temperatura y humedad relativa constantes en su interior, simulando las condiciones de los lugares de destino de los productos para poder comprobar la eficacia de los medicamentos durante su vida útil.<sup>[20]</sup>

Por lo tanto, la importancia de estos estudios obligatorios para fabricantes, impacta directamente en las condiciones de almacenamiento y vida útil recomendadas, las cuales deben tener siempre una base sustentada en los estudios de estabilidad. En algunos países, para registrar un producto se deben proporcionar datos de estabilidad según la zona climática del país.<sup>[20]</sup>

El tiempo de conservación se establecerá prestando la debida atención a la zona o zonas climáticas en que habrá de comercializarse el producto. El tiempo de conservación de ciertas preparaciones sólo puede garantizarse si se observan instrucciones de almacenamiento específicas. Las condiciones de almacenamiento recomendadas por los fabricantes sobre la base de los estudios de estabilidad deben garantizar el mantenimiento de la calidad, la inocuidad y la eficacia a lo largo del tiempo de conservación del producto. Es preciso tener muy en cuenta el efecto que pueden ejercer en los productos las condiciones climáticas sumamente adversas que existen en ciertos países a los que, pueden ser exportados.<sup>[3]</sup>

Es importante que la fecha de caducidad y, cuando sea necesario, las condiciones de almacenamiento se indiquen en la etiqueta, a fin de velar por la seguridad de los pacientes y por la gestión racional de los suministros de medicamentos.<sup>[24]</sup>

En vista de que son muy pocos los países incluidos en la zona climática el fabricante que pretenda comercializar productos en los climas templados haría bien en basar las pruebas de estabilidad en las condiciones que prevalecen en la zona climática II. Cuando el objetivo son países con ciertas regiones situadas en las zonas III o IV, y también cuando se pretende comercializar en todo el mundo, se recomienda que los programas de pruebas de estabilidad se basen en las condiciones correspondientes a la zona climática IV.<sup>[24]</sup>

Para la República Mexicana la Zona Climática reconocida para realizar estos estudios de estabilidad es la Zona Climática II (subtropical, con posible humedad elevada), conforme a la clasificación de la OMS.<sup>[19]</sup>

#### IV. PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

Uno de los cambios más relevantes y de interés, que presentó la NOM-073-SSA1-2015 Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, así como Remedios Herbolarios, es el mencionado en el numeral 10.14.1.1 debido al impacto que puede generar tanto en la parte económica como en la seguridad, eficacia y calidad del producto, por lo que es el tema por investigar en el presente trabajo.

*10.14.1.1 Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera que cuenten con CPP vigente emitido por una de las autoridades sanitarias extranjeras reconocidas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, en donde se indique el plazo de caducidad otorgado, el programa anual de estabilidades podrá realizarse en el extranjero con lotes comercializados en México o en el extranjero, información que deberá estar disponible para la Secretaría de Salud en el sitio de fabricación y con el representante legal en México.*

Para llevar a cabo esta investigación, se realizarán los siguientes puntos:

1. Revisión de las principales modificaciones a la NOM-073-SSA1-2015 Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, así como de Remedios Herbolarios.

1.1 Revisar la norma recién emitida.

1.2 Detectar y enlistar los cambios encontrados.

2. Revisión de las normas que se emplean en otros países para saber cómo es que abordan el punto mencionado en el numeral 10.14.1.1 de la NOM-073-SSA1-2015.

2.1 Búsqueda de las empresas extranjeras farmacéuticas más importantes en México y origen de estas.

2.2 Búsqueda de la norma de estabilidad que corresponde a dichos países.

2.3 Análisis de las normas encontradas y búsqueda de algún punto relacionado con el numeral 10.14.1.1 de la NOM-073-SSA1-2015.



3. Análisis y evaluación del impacto económico, así como en la seguridad, eficacia y calidad del producto.

3.1 Búsqueda de medicamentos registrados en México de las empresas mencionadas en el punto 2.1

3.2 Investigar cuántos de estos medicamentos son de importación.

3.3 Investigar a cuánto equivale el gasto que generaría realizar el Programa Anual de Estabilidades de estos medicamentos.

3.4 Investigar si la normatividad referenciada a estabilidad de medicamentos que aplica para estos países es reconocida por Cofepris.

## V. RESULTADOS

1. Revisión de las principales modificaciones a la NOM-073-SSA1-2015 Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, así como de Remedios Herbolarios.

1.1 Se hizo la revisión de la NOM-073-SSA1-2015 Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, así como de Remedios Herbolarios.

1.2 A continuación, se enlistan los cambios detectados:

- **Numeral 5. Fármaco Nuevo.**

Se modifica numeral 5.1 Selección de Lotes.

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

Se incluye numeral 5.1.1

**5.1.1** El análisis inicial del fármaco es el tiempo cero de estabilidad, siempre y cuando no hayan pasado más de 30 días naturales entre el tiempo en que se realizó este análisis y el tiempo de ingreso a las cámaras de estabilidad,

si no se cumple esta condición será necesario analizar nuevamente el fármaco considerando todas las pruebas establecidas en el protocolo de estabilidad.

Se modifica numeral 5.4.4

**5.4.4** Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  para congelación o a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\%$  HR para refrigeración, durante un periodo de tiempo determinado por el establecimiento y en función de las características del producto, según sea el caso.

Se incluye numeral 5.4.5

**5.4.5** Las características intrínsecas de la fotoestabilidad de un fármaco nuevo deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no modifica alguna de sus características. Las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en al menos un lote conforme a lo indicado en la guía mencionada en el punto 3.7, de esta Norma, que está disponible en idioma español para su consulta en la siguiente dirección electrónica: Guía tripartita armonizada de la ICH Estudio de Estabilidad.

- **Numeral 6. Fármaco Conocido.**

Se modifica numeral 6.1

**6.1** Selección de lotes. Previo al inicio del estudio de estabilidad se debe realizar un análisis completo del fármaco.

Se incluye numeral 6.2

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

Se incluye numeral 6.5.1.3

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

- **Numeral 7. Medicamento Nuevo.**

Se modifica numeral 7.1

**7.1** Selección de lotes. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes de producción; o lotes piloto del medicamento, provenientes de un sitio de desarrollo o de producción, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa utilizada en los estudios clínicos fase III, y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. Uno de

los 3 lotes del estudio puede ser de menor tamaño si se justifica (conforme al punto 4.1.19, de esta Norma). Cuando sea posible, los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del fármaco.

Se incluye numeral 7.4.1

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

Se modifica numeral 7.5.2

**7.5.2** Para medicamentos contenidos en envases semipermeables, como bolsas de plástico, contenedores de plástico semirrígidos, ampolletas de plástico, frascos ampulla y frascos de plástico con o sin gotero, los cuales pueden ser susceptibles a la pérdida de peso.

Se incluye numeral 7.5.7

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

- **Numeral 8. Medicamento conocido o genérico y remedio herbolario.**

Se modifica numeral 8.1 Selección de Lotes.

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

Se incluye numeral 8.4.1

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

Se incluye numeral 8.5.1.2.1.1

**8.5.1.2.1.1** Para el caso de medicamentos vitamínicos, el no cumplimiento del criterio de aceptación establecido para valoración.

Se incluye numeral 8.5.1.2.1.2

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

- **Numeral 9. Gases Medicinales**

Se incluye apartado para Gases Medicinales con sus respectivos puntos a considerar.

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

**9.2** El sistema contenedor-cierre que contienen gases medicinales deben demostrar su compatibilidad con el gas medicinal en condiciones aceleradas en al menos 3 lotes.

**9.3** Los gases medicinales como dióxido de carbono, monóxido de carbono, óxido nítrico y sus mezclas, deben ser sometidos a estudios de estabilidad acelerada y determinar sus productos de degradación.

**9.3.1** Realizar el estudio de estabilidad acelerada con 3 lotes y determinar la vida de anaquel del gas medicinal con el sistema contenedor-cierre, excepto para óxido nítrico, que deberá cumplir con lo establecido en el punto 10.6, de la Norma.

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

**9.4** El efecto de la temperatura se podrá evaluar en cilindros pequeños, que se sometan a estudios de estabilidad acelerada, siempre y cuando el cilindro sea de la misma composición y estén equipados con las mismas válvulas, de acuerdo a la tabla del punto 7.5.3 y 8.5.1, de la Norma, según corresponda.

**9.5** En caso de mezclas de gases medicinales, los estudios de estabilidad deberán incluir:

**9.5.1** La valoración de cada uno de los gases y de las impurezas, de acuerdo con la FEUM.

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

**9.5.3** Si la mezcla es almacenada o distribuida a temperaturas diferentes a las de la condición de estabilidad acelerada, se deberá evaluar la estabilidad de la mezcla de gases en esa condición, dependiendo del



comportamiento de cada uno de los gases y dentro de un rango de temperatura de trabajo seguro para los cilindros.

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

- **Numeral 10. Consideraciones Generales**

Se modifica numeral 10.1

**10.1** Pruebas para sólidos. Se agrega glóbulos en las formas farmacéuticas. En las pruebas de estabilidad se suprime dureza. Se adiciona la prueba de Identidad.

Se incluye numeral 10.1.5

**10.1.5** La valoración no aplica para medicamentos homeopáticos y remedios herbolarios. Para la identidad en el caso de remedios herbolarios, se deberán considerar las generalidades de la FHEUM.

Se incluye numeral 10.6

**10.6** Estabilidades en uso, el propósito de las pruebas de estabilidad en uso es para establecer el periodo de tiempo propuesto y la consideración de almacenamiento, ambos indicados en su etiqueta, durante el cual un medicamento para su uso en multidosis, reconstituido o diluido, puede ser

usado mientras cumpla con las especificaciones, una vez abierto el envase primario y haya sido administrada la primera dosis.

Se incluye numeral 10.6.1

**10.6.1** Se requiere un mínimo de 2 lotes, los cuales podrán ser al menos 1 lote piloto, conforme al punto 4.1.17, de la Norma. Al menos 1 de éstos debe haber sido sometido a los estudios de estabilidad de largo plazo. Incluir el protocolo de estabilidad en uso, las pruebas se realizarán en muestras del estudio a largo plazo al inicio y a la conclusión del periodo del estudio o de caducidad propuesta.

Se incluye un párrafo en el numeral 10.8

**10.8** Si los estudios de estabilidad presentados para la obtención del registro o clave alfanumérica, bajo las condiciones establecidas en este documento son satisfactorios, se otorgará una vida útil tentativa de 24 meses. Cuando las estabilidades a largo plazo de lotes productivos demuestren un plazo mayor o igual a 24 meses, se otorgará la vida útil soportada.

Para aquellos casos en que las estabilidades se hayan realizado en el extranjero, se aplicará lo correspondiente a los puntos 10.14, 10.17, 10.19 o 10.21 de la Norma.

Se incluye numeral 10.9

**10.9** Cuando el estudio de estabilidad a largo plazo de al menos 3 lotes comerciales demuestre un plazo igual o mayor a 24 meses, se otorgará el periodo de caducidad correspondiente a la vida útil soportada.

Se incluye numeral 10.10

**10.10** Para aquellos casos en que los estudios de estabilidad se hayan realizado en el extranjero, se aplicará lo correspondiente a los puntos 10.14, 10.17, 10.19 o 10.21 según aplique de la Norma.

Se incluye numeral 10.11

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

Se incluye numeral 10.13.1

**10.13.1** Los estudios de estabilidad de medicamentos o remedios herbolarios de fabricación extranjera pueden llevarse a cabo en laboratorios terceros autorizados o auxiliares de la regulación sanitaria, o el representante legal podrá contar con su propio laboratorio de control de calidad de acuerdo a las disposiciones jurídicas aplicables para el análisis de los productos de los cuales es representante en México y de sus filiales.

Se incluye numeral 10.13.2

**10.13.2** No confirman periodo de caducidad tentativo aquellos medicamentos o remedios herbolarios que hayan presentado un informe de estabilidad a largo plazo que cubra el periodo de caducidad solicitado y otorgado, conforme a las condiciones y frecuencia de análisis de la presente Norma.

Se incluye numeral 10.13.3

**10.13.3** Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera podrán confirmar el periodo de caducidad tentativo con estudios de estabilidad realizados en el extranjero conforme a lo que establece el punto 10.14.1.1, de esta Norma.

Se incluye numeral 10.14.1

**10.14.1** Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera, el programa anual de estabilidades deberá realizarse con lotes comercializados en México, con excepción de lo que indica el punto 10.14.3, de esta Norma; las excepciones deben ser concertadas y evaluadas con la Secretaría de Salud.

Se incluye numeral 10.14.1.1

**10.14.1.1** Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera que cuenten con CPP vigente emitido por una de las autoridades sanitarias extranjeras reconocidas por la Comisión Federal para la Protección contra

Riesgos Sanitarios, en donde se indique el plazo de caducidad otorgado, el programa anual de estabilidades podrá realizarse en el extranjero con lotes comercializados en México o en el extranjero, información que deberá estar disponible para la Secretaría de Salud en el sitio de fabricación y con el representante legal en México.

Se incluye numeral 10.14.3

**10.14.3** Para el caso de vacunas y medicamentos biotecnológicos de fabricación extranjera, el programa anual de estabilidades podrá realizarse en el sitio de origen, información que deberá estar disponible para la Secretaría de Salud en el sitio de fabricación y con el representante legal en México.

Se incluye numeral 10.14.4

**10.14.4** Los gases medicinales obtenidos por la destilación fraccionada del aire, así como el aire, argón, helio, nitrógeno, óxido nitroso, oxígeno y sus mezclas no les aplica la realización de programa anual de estabilidades.

Se incluye numeral 10.14.5

**10.14.5** Los análisis de los estudios de estabilidad de la Norma para estabilidad a largo plazo, confirmación del plazo de caducidad y programa anual deberá realizarse en laboratorios de control autorizados por la Secretaría de Salud, con excepción de lo indicado en los numerales 10.14.1.1 y 10.14.3, de esta Norma.

Se incluye numeral 10.17

**10.17** El análisis de las muestras de estabilidad deberá llevarse a cabo durante los 30 días siguientes al retiro de las mismas de las condiciones de estabilidad correspondiente.

Se incluye numeral 10.18

**10.18** Se aceptan estudios de estabilidad realizados en condiciones de la Zona Climática III y IV, conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud señalada en el punto 12.23 de la Norma.

Se incluye numeral 10.19

**10.19** Los estudios de estabilidad deberán ser avalados por el responsable sanitario del establecimiento y en el caso de medicamentos de fabricación extranjera serán avalados por el responsable sanitario del representante legal en México.

Se modifica numeral 10.20

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

Se modifica numeral 10.22

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

Se modifica numeral 10.23

**10.23** Cuando se cambie el método analítico durante el estudio de estabilidad, se debe demostrar que los 2 métodos son equivalentes mediante su validación, de acuerdo con el Apéndice III de la FEUM.

Se modifica numeral 10.24

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

Se incluye numeral 10.27

**10.27** Para medicamentos en investigación, durante los estudios clínicos el fabricante debe demostrar la estabilidad hasta la fecha de la última administración.

Se incluye numeral 10.28

**10.28** Los productos a granel o semiterminados deberán continuar con el paso siguiente de su proceso de manera inmediata o bien conforme a la validación del proceso de fabricación.

Se incluye numeral 10.28.1

**10.28.1** Cuando por cualquier circunstancia se requiere tener almacenado algún granel o producto semiterminado, sin continuar con el paso siguiente de su proceso de manera inmediata, se deberán realizar estudios de estabilidad conforme a lo indicado en la tabla de este numeral.



2. Revisión de las normas que se emplean en otros países para saber cómo es que abordan el punto mencionado en el numeral 10.14.1.1 de la NOM-073-SSA1-2015.

2.1 De acuerdo con información proporcionada por Pharmabreeze, compañía certificada ISO 9001 que ofrece servicios especializados a la Industria farmacéutica en todo el mundo, las 10 empresas farmacéuticas más importantes en México son:

Tabla 7. Empresas farmacéuticas más importantes en México.

<b>Empresa</b>	<b>País de origen</b>
Pfizer	Estados Unidos
Sanofi Aventis	Francia
Bayer	Alemania
Novartis	Suiza
Merck	Alemania
Boehringer Ingelheim	Alemania
Johnson & Johnson	Estados Unidos
Tecnofarma	México
Pisa Farmacéutica	México
Sanfer	México

\*Para fines de este trabajo, solo nos enfocaremos en las empresas extranjeras.

2.2 Estos países están regulados por una agencia que se apega a lineamientos establecidos en acuerdos para armonizar estructuras a seguir y trabajar en un mercado más homogéneo en cuanto a calidad se refiere.

Tabla 8. Agencias reguladoras de las empresas extranjeras farmacéuticas más importantes en México.

<b>Empresa</b>	<b>País de origen</b>	<b>Agencia Regulatoria</b>
Pfizer	Estados Unidos	FDA
Sanofi Aventis	Francia	Agencia Nacional para la Seguridad de Medicina y la Salud
Bayer	Alemania	Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos
Novartis	Suiza	Agencia de Productos Terapéuticos
Merck	Alemania	Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos
Boehringer Ingelheim	Alemania	Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos
Johnson & Johnson	Estados Unidos	FDA

Todos estos países forman parte de la ICH, la cual, para estabildades de medicamentos, trabaja bajo las siguientes guías:

- Q1A(R2) Pruebas de estabilidad para fármacos y productos nuevos.
- Q1B Pruebas de estabilidad: Pruebas de fotoestabilidad para fármacos y productos nuevos.
- Q1C Pruebas de estabilidad para nuevas formas farmacéuticas.
- Q1D Diseños de Braketing y Matrixing para pruebas de estabilidad para fármacos y productos nuevos.
- Q1E Evaluación de datos de estabilidad.
- Q1F Paquete de datos de estabilidad para registro de medicamentos con aplicación de zonas climáticas III y IV.

2.3 Se revisaron las guías mencionadas y se encuentra que ninguna de ellas aborda el punto 10.14.1.1 de la NOM-073-SSA1-2015 Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, así como de Remedios Herbolarios.

3. Análisis y evaluación del impacto económico, así como en la seguridad, eficacia y calidad del producto.

3.1 A continuación, se enlista la cantidad de medicamentos que tienen registrados cada una de las empresas mencionadas en la Tabla 7.

Tabla 9. Número de medicamentos registrados de las empresas más importantes en México.

<b>Empresa</b>	<b>Medicamentos registrados en México</b>
Pfizer	351
Sanofi Aventis	597
Bayer	245
Novartis	448
Merck	515
Boehringer Ingelheim	53
Johnson & Johnson	42

3.2 Debido al acceso restringido por confidencialidad de cada una de estas empresas para conocer cuántos de estos medicamentos son importados por estos países, partiremos de los siguientes supuestos para hacer el análisis de los datos encontrados:

i) El 5 de agosto de 2008 se publica en el D.O.F. la Reforma al Art. 168 del Reglamento de Insumos para la Salud, con el que se elimina el Requisito de Planta en territorio nacional para la fabricación y registro de medicamentos, generando un aumento en la oferta de medicamentos y el acceso de la población a los mismos, así como disponer de nuevas moléculas para investigación y desarrollo. Supondremos que ninguna de las empresas mencionadas cuenta ya con planta en México.

ii) Para hacer un estimado en pesos, y debido a lo ya comentado en relación con la confidencialidad de estas empresas, se hace el supuesto de que todos los medicamentos registrados son fabricados en el extranjero y comercializados en el país.

De acuerdo con la norma NOM-073-SSA1-2015, se debe realizar el Programa Anual de Estabilidades con 3 lotes de cada producto, por lo que, si consideramos que se realizará estabilidad a todos los productos de estas empresas, los números que tenemos, son los siguientes:

Tabla 10. Número de productos y lotes sometidos al Programa Anual de Estabilidades para las empresas extranjeras farmacéuticas más importantes en México.

<b>Empresa</b>	<b>No. Productos registrados en México</b>	<b>No. Lotes sometidos a estabilidad</b>
Pfizer	351	1 053
Sanofi Aventis	597	1 791
Bayer	245	735
Novartis	448	1 344
Merck	515	1 545
Boehringer Ingelheim	53	159
Johnson & Johnson	42	126

3.3 El costo promedio del análisis de un producto terminado es aproximadamente de \$25,000.00; si el análisis de acuerdo con el Programa Anual de Estabilidades (considerando los siguientes periodos: 0, 3, 6, 9, 12 y 24 meses), de todos estos productos se realizara en un Laboratorio Tercero Autorizado, el gasto que haría cada empresa quedaría como sigue:

Tabla 11. Gasto por análisis para Programa Anual de Estabilidad.

<b>Empresa</b>	<b>No. Productos registrados en México</b>	<b>No. Lotes sometidos a estabilidad</b>	<b>Gasto por análisis para Programa Anual de Estabilidad</b>
Pfizer	351	1 053	\$ 157,950,000.00
Sanofi Aventis	597	1 791	\$ 268,650,000.00
Bayer	245	735	\$ 110,250,000.00
Novartis	448	1 344	\$ 201,600,000.00
Merck	515	1 545	\$ 231,750,000.00
Boehringer Ingelheim	53	159	\$ 23,850,000.00
Johnson & Johnson	42	126	\$ 18,900,000.00

3.4 En la primera parte del numeral 10.14.1.1 se menciona un punto muy importante, las empresas que quieran exentar los estudios de estabilidad en México deben contar con CPP (Certificado de Producto Farmacéutico) emitido por alguna autoridad sanitaria extranjera reconocida por la Cofepris.

Con el anuncio de las doce medidas de simplificación para el impulso de comercialización de medicamentos y dispositivos médicos de última generación en México, anunciadas por el presidente Felipe Calderón el 17 de agosto de 2010, se integra al marco regulatorio de la Cofepris una modalidad especializada en la atención de trámites bajo el esquema de Acuerdos de Equivalencia.

Esta modalidad de evaluación ha permitido la simplificación de los procesos de evaluación para que los dispositivos médicos e ingredientes activos de

medicamentos que no estén registrados en los Estados Unidos Mexicanos, pero que se encuentren autorizados para su venta legal por agencias regulatorias internacionales reconocidas por la Cofepris, puedan obtener el registro en México de manera expedita.

Las autoridades sanitarias extranjeras con las que se tienen acuerdos de equivalencia para medicamentos son:

- Agencia de Alimentos y Medicamentos (Food and Drugs Administration, FDA), Estados Unidos de América.
- Salud Canadá (Health Canada), Canadá.
- Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMEA), Unión Europea.
- Administración de Bienes Terapéuticos (Therapeutic Goods Administration, TGA), Australia.
- Agencia Suiza de Productos Terapéuticos (Swiss Agency for Therapeutic Products, Swissmedic), Suiza.



## VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1. Revisión de las principales modificaciones a la NOM-073-SSA1-2015 Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, así como de Remedios Herbolarios.

El pasado 06/AGO/2016 entró en vigor la actualización de la NOM-073-SSA1, la cual presenta varias modificaciones relevantes.

En la versión más reciente de la norma se incluyeron los siguientes puntos:

- Requisitos y condiciones para llevar a cabo estudios de estabilidad de Remedios Herbolarios.
- Inclusión de condiciones sobre estudios de tiempos de almacenamiento.
- Inclusión de condiciones para estudios de fotoestabilidad.
- Reestructuración del texto para esclarecer la interpretación acorde con guías internacionales.
- Descripción de las modificaciones que requieren presentar estudios de estabilidad.
- Requisitos y condiciones para llevar a cabo los estudios de estabilidad de Gases Medicinales.
- Reestructuración del texto para esclarecer la interpretación acorde con guías internacionales.
- Estudios de estabilidad realizados en el extranjero.
- Medicamentos de fabricación extranjera.

- Programa anual de estabilidad para vacunas y biotecnológicos.

Resultó necesario modificar la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, ya que para las autorizaciones de medicamentos, el artículo 222 de la Ley General Salud establece que solo concederá la autorización correspondiente a los medicamentos cuando se demuestre que estos, sus procesos de producción y las sustancias que contengan, reúnen las características de seguridad, eficacia y calidad exigidas, cumpliendo con lo establecido en esta ley y demás disposiciones generales y en su caso, aplicar lo dispuesto por el artículo 428 relacionado con las medidas de seguridad y sanciones.

Adicionalmente, el artículo 167 del Reglamento de Insumos para la Salud indica que para obtener el registro sanitario de medicamentos alopáticos (entre los que pueden incluirse algunos gases medicinales) se debe presentar la información técnica y científica que demuestre, entre otros requisitos, la estabilidad del producto terminado conforme a las Normas correspondientes. Sin embargo, las condiciones particulares bajo las que se deben llevar las pruebas de estabilidad para los gases medicinales no estaban definidas en la norma correspondiente, es por eso, que ahora se incluyen en esta nueva versión.

Por otra parte, el artículo 94 del Reglamento de Insumos para la Salud indica que para el otorgamiento de la clave alfanúmerica de cualquier remedio herbolario se debe contar con el certificado de buenas prácticas de fabricación, que a su vez se obtiene con el cumplimiento de lo establecido en la NOM-248-SSA1-2011, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de

remedios herbolarios, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 22 de marzo de 2012, cuyo numeral 9.8.6 indica que se deben realizar los estudios de estabilidad, sin embargo, en dicha norma NOM-248-SSA1-2011 no se señalan las condiciones a las cuales deben llevarse las pruebas de estabilidad por lo que se incluye en esta versión la descripción de las condiciones para los estudios de estabilidad de remedios herbolarios.

Los estudios de estabilidad de medicamentos están ampliamente regulados en el mundo tanto por agencias reguladoras (FDA, EMEA, ANVISA), organismos internacionales reconocidos por el estado mexicano (OMS) así como organismos técnicos especializados (ICH). Varios numerales de la NOM-073-SSA1-2005 se han reestructurado para que su aplicación sea más clara y para armonizarla con las guías internacionales, particularmente las emitidas por ICH.

Para el caso de modificaciones a las condiciones de registro, es necesario que sean detalladamente descritos cuáles son los cambios que requieren presentar estudios de estabilidad. Los numerales propuestos presentan los diversos escenarios.

El sector farmacéutico es muy dinámico y diversificado, lo cual obliga a que las instancias antes mencionadas renueven con frecuencia sus lineamientos técnicos permitiendo que sean funcionales sus disposiciones, recomendaciones y/o guías.

2. Revisión de las normas que se emplean en otros países para saber cómo es que abordan el punto mencionado en el numeral 10.14.1.1 de la NOM-073-SSA1-2015.

2.1 Las empresas extranjeras farmacéuticas más importantes en México provienen de países mayoritariamente europeos, sin olvidar, por supuesto al grande de Norteamérica, Estados Unidos.

Estos países tienen en común la afinidad por la calidad en cuanto a medicamentos se refiere, ya que todos ellos pertenecen al selecto grupo de la ICH, que como ya se mencionó, esta institución se encarga de armonizar los requisitos técnicos para los medicamentos que están destinados al consumo humano.

México se ha convertido en un destino atractivo para invertir en la industria farmacéutica debido al mejoramiento del marco regulatorio y al aumento en las certificaciones de calidad. Adicional, la presencia de la FDA en México ha servido para incrementar la transparencia y aumentar los estándares de los medicamentos en el país, es por eso, que 5 de las 10 compañías farmacéuticas más importantes a nivel mundial tienen operaciones en el país.

2.2 Cualquier empresa farmacéutica que desee tener acceso a los mercados europeos y norteamericanos, necesita contar con la aprobación de la EMEA y la FDA y ambas están alineadas, en cuanto a estabildades de medicamentos, a las guías de la ICH.

2.3 Ninguna de las guías direccionadas para estudios de estabilidades de medicamentos hace mención al punto 10.14.1.1 de la NOM-073-SSA1-2015 Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, así como de Remedios Herbolarios; por lo que podemos deducir, que esta es una estrategia comercial de Cofepris, ya que, en su momento comentó que se vislumbraba la llegada de nueva inversión en el sector farmacéutico derivada de los cambios en el marco regulatorio para que nuevos medicamentos ingresen sin la necesidad de ser comercializados previamente en otro país.

La intención de Cofepris es incrementar las inversiones provenientes de los principales productores de la industria, empresas que aumenten la competitividad del sector en México, que estén enfocadas a la investigación y cuenten con tecnología innovadora, traduciéndose en transferencia de conocimiento en áreas específicas como lo es la Biotecnología.

3. Análisis y evaluación del impacto económico, así como en la seguridad, eficacia y calidad del producto.

Pudiera pensarse que al incluir el numeral 10.14.1.1 a la NOM-073-SSA1-2015, la entrada de flujo económico al país se afectaría, puesto que el cumplir el Programa Anual de Estabilidades les conlleva a las empresas el gasto de algunos millones de pesos, sin embargo, la visión del gobierno mexicano fue más allá, ya que en los últimos años el mercado farmacéutico mexicano se ha desarrollado rápidamente, convirtiéndose en uno de los líderes de América Latina, además ha sido más estrictamente regulado y como resultado México se convierte en un destino atractivo para invertir en la industria farmacéutica debido al mejoramiento del marco legal que protege la propiedad intelectual, por lo que empresas mexicanas y extranjeras están interesadas en invertir en México.

Se espera que, en México, la inversión en investigación y desarrollo crezca como consecuencia de la reforma al artículo 170 del Reglamento de Insumos para la Salud, en donde se establece que se deben hacer estudios clínicos en población mexicana, lo que impactará en el desarrollo de infraestructura para la investigación.

Las ventajas de la implementación del esquema de autorización de medicamentos mediante acuerdos de equivalencia, como parte de la política de innovación farmacéutica, son las siguientes:

- Homologación de los procedimientos de evaluación técnicas de la Cofepris con otras agencias regulatorias.
- Reducción en tiempos legales de atención de solicitudes para la autorización medicamentos innovadores.
- Introducción de manera expedita de medicamentos innovadores que han demostrado ser seguros, eficaces y de calidad.
- Acceso de los pacientes a medicamentos innovadores de última generación.

Por medio de la Cofepris se ha implementado un marco legal armonizado con las agencias regulatorias internacionales, que fortalecen el acceso de la población a medicamentos más novedosos que han demostrado que cumplen con los criterios de seguridad, calidad y eficacia establecidos.

## VII. CONCLUSIONES

Resultó necesario modificar la NOM-073-SSA1 para que el mercado farmacéutico mexicano pueda mantenerse a la vanguardia y competir a la par de los países más importantes en este sector.

Los principales cambios que presentó la versión recién emitida fueron:

- Requisitos y condiciones para llevar a cabo estudios de estabilidad de Remedios Herbolarios.
- Inclusión de condiciones sobre estudios de tiempos de almacenamiento.
- Inclusión de condiciones para estudios de fotoestabilidad.
- Reestructuración del texto para esclarecer la interpretación acorde con guías internacionales.
- Descripción de las modificaciones que requieren presentar estudios de estabilidad.
- Requisitos y condiciones para llevar a cabo los estudios de estabilidad de Gases Medicinales.
- Reestructuración del texto para esclarecer la interpretación acorde con guías internacionales.
- Estudios de estabilidad realizados en el extranjero.
- Medicamentos de fabricación extranjera.
- Programa anual de estabilidad para vacunas y biotecnológicos.



Ninguna de las normas de estabilidad de medicamentos que aplican las empresas extranjeras más importantes en México, hace mención o referencia alguna al punto 10.14.1.1 de la NOM-073-SSA1-2015, con lo que se concluye que esto es una estrategia del gobierno mexicano para darle fluidez a la entrada de inversión extranjera, agilizando los trámites para el aumento en el ingreso de medicamentos extranjeros.

Este cambio no tiene impacto significativo económicamente, ya que la mejora en la regulación lo posiciona como un destino atractivo para la inversión nacional y extranjera, apostando por esta inversión para la investigación y desarrollo.

Gracias al marco legal armonizado con agencias regulatorias reconocidas por Cofepris, podemos asegurar que la implementación del numeral 10.14.1.1 de la NOM-073-SSA1-2015 no impacta de manera alguna en la seguridad, eficacia y calidad de los productos, puesto que el pertenecer a estas agencias garantiza que todo el proceso que engloba al producto es llevado bajo un estricto control que permite el seguro consumo de estos productos por el paciente.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Industria Farmacéutica. (s.f.). En Wikipedia. Recuperado el 03 de abril de 2019 de [https://es.wikipedia.org/wiki/Industria\\_farmac%C3%A9utica](https://es.wikipedia.org/wiki/Industria_farmac%C3%A9utica)
2. Murillo, A. (05 May 2014). *Historia*. [diapositivas de PowerPoint]. Recuperado de <https://prezi.com/rpfnni6tebvvhistoria/>
3. Senosaín, D. (09 Sep 2013). Etapas y programación de los estudios de estabilidad [diapositivas de PowerPoint]. Recuperado de <https://es.slideshare.net/DennisSenosainTimana/etapas-y-programacin-de-los-estudios-de-estabilidad-dennis-senosan-timan>
4. Montpart, E., Martín P. (Sep 2003). Las Conferencias Internacionales de Armonización y el Common Technical Document (CTD). Elsevier. Vol. 22. Núm. 8.
5. U.S. Food & Drug Administration. (29 Mar 2018). ¿Cuándo y por qué se creó la FDA? Extraído de <https://www.fda.gov/aboutfda/transparency/basics/enespanol/ucm214747.htm>

6. U.S. Food & Drug Administration. (29 Mar 2018). ¿Qué hace la FDA?  
Extraído de <https://www.fda.gov/aboutfda/transparency/basics/enespanol/ucm196467.htm>
7. U.S. Food & Drug Administration. (29 Mar 2018). ¿Qué regula la FDA?  
Extraído de <https://www.fda.gov/aboutfda/transparency/basics/enespanol/ucm214754.htm>
8. Sosa B., Rosas R. “Legislación Farmacéutica.” Universidad Veracruzana, 2006. Web. Extraído de <https://www.uv.mx/qfb/files/2013/01/Legislacion-Farmaceutica.pdf>
9. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Antecedentes Históricos. Extraído de <https://www.invima.gov.co/nuestra-entidad/antecedentes-historicos.html>
10. ANVISA. (s.f). En Wikipedia. Recuperado el 05 de abril de 2019 de <https://es.wikipedia.org/wiki/ANVISA>
11. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Extraído de <http://www.anvisa.gov.br/esp/index.html>

12. Agencia Europea de Medicamentos. Unión Europea. Extraído de [https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema\\_es](https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_es)
13. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Extraído de [www.cofepris.gob.mx](http://www.cofepris.gob.mx)
14. Ospina, L. (1995). El método de análisis para los estudios de estabilidad y de biodisponibilidad de medicamentos. Parte I. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas. Volumen 23, Número 1.
15. Carrión, A. (2016). Aplicación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) como herramienta del control de gestión de una empresa farmacéutica. (Trabajo de grado para especialidad). Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia. Extraído de <https://repository.unimilitar.edu.co/bitstream/handle/10654/14576/Carri%F3nGuayaraAnaLeonor2016.pdf;jsessionid=BC8DE1F392AFF2DBEEFD75FF8698FF56?sequence=3>
16. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. Diario Oficial de la Federación, 05 de febrero de 2016.

17. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 12<sup>a</sup>. Edición, 2018, Volumen I.
18. NOM-MX. ¿Cómo surgieron las NOM en México? Extraído de <http://nom-mx.com.mx/articulo/como-surgieron-las-nom-en-mexico>
19. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. Diario Oficial de la Federación, 07 de junio de 2016.
20. Laboratorios Entema. Importancia de los estudios de estabilidad. Extraído de <http://www.entema.es/blog/importancia-de-los-estudios-de-estabilidad/>
21. Godínez, R., Aceves P. (2014). El surgimiento de la industria farmacéutica en México (1917-1940). Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. Volumen 45, Número 2.
22. Tejeda I. (2014). La importancia de México en la industria farmacéutica. *Milenio*. Extraído de <http://www.promocion.salud.gob.mx/cdn/?p=11443>
23. Morales R. (2018). Declaran estratégica a industria farmacéutica. *El Economista*. Extraído de <https://www.economista.com.mx/empresas/Declaran-estrategica-a-industria-farmaceutica-20180617-0109.html>

24. Pan American Health Organization: PAHO/WHO. Anexo 5. Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes. Extraído de [http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2008/5\\_Anexo\\_5\\_del\\_informe\\_34.pdf](http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2008/5_Anexo_5_del_informe_34.pdf)
25. Gobierno de México. (). *Ley General de Salud – México*, Cámara de Diputados. Extraído de [http://www.salud.gob.mx/cnts/pdfs/LEY\\_GENERAL\\_DE\\_SALUD.pdf](http://www.salud.gob.mx/cnts/pdfs/LEY_GENERAL_DE_SALUD.pdf)
26. Gobierno de México. (). Reglamento de Insumos para la Salud, Cámara de Diputados. Extraído de <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/ris.html>
27. Norma Oficial Mexicana NOM-248-SSA1-2011, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de remedios herbolarios. Diario Oficial de la Federación, 22 de marzo de 2012.
28. Ospina, L. (1995). El método de análisis para los estudios de estabilidad y de biodisponibilidad de medicamentos. Parte II. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas. Volumen 23, Número 1.

29. ProMéxico. ProMéxico lleva seis empresas al foro de salud más importante del mundo. Extraído de <https://www.gob.mx/promexico/prensa/promexico-lleva-seis-empresas-al-foro-de-salud-mas-importante-del-mundo?idiom=es-MX>
30. Rebolledo R. (2017). ¿Cómo le va a la industria farmacéutica en México?. *El Economista*. Extraído de <https://www.eleconomista.com.mx/empresas/Como-le-va-a-la-industria-farmaceutica-en-Mexico-20170610-0010.html>
31. Regulación de medicamentos en Europa. (Sep. 2016). Academia Europea de Pacientes. Extraído de <https://www.eupati.eu/es/registro/regulacion-de-medicamentos-en-europa/>

## Índice de abreviaturas.

FDA	Food and Drugs Administration
ICH	International Conference of Harmonisation
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
OMS	Organización Mundial de la Salud
EMA	European Medicines Agency
OPS	Organización Panamericana de la Salud
BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
BPD	Buenas Prácticas de Documentación
BPAD	Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución
FHEUM	Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos
DOF	Diario Oficial de la Federación
CPP	Certificado de Producto Farmacéutico



## Índice de figuras.

Figura 1. Zonas climáticas del mundo para estudios de estabilidad	89
---	----

## Índice de tablas.

Tabla 1. Agencias reguladoras de medicamentos más reconocidas	24
Tabla 2. Condiciones de estudio de estabilidad para caso general	87
Tabla 3. Condiciones de estudio de estabilidad para Refrigeración	87
Tabla 4. Condiciones de estudio de estabilidad para Congelación	88
Tabla 5. Tipo de clima por zonas	91
Tabla 6. Temperatura y Humedad por zonas climáticas	91
Tabla 7. Empresas farmacéuticas más importantes en México	112
Tabla 8. Agencias reguladoras de las empresas extranjeras farmacéuticas más importantes en México	113
Tabla 9. Número de medicamentos registrados de las empresas más importantes en México	115
Tabla 10. Número de productos y lotes sometidos al Programa Anual de Estabilidades para las empresas extranjeras farmacéuticas más importantes en México	117
Tabla 11. Gasto por análisis para Programa Anual de Estabilidad	118