



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Estatus de la FEUM respecto a ICH:
un análisis para su armonización.**

T E S I S

Que para obtener el título de:
LICENCIADO EN FARMACIA

Presenta:
ESTEBAN ENRIQUE PIEDRAS RANGEL

Asesora de Tesis:
Q.B.P. MARTHA ELENA GARCÍA CORRALES

Co-asesor de Tesis:
Q.F.B. RAFAEL HERNÁNDEZ MEDINA

Cuautitlán Izcalli, Estado de México. 2023



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Imelda y José Luis, por brindarme su apoyo en determinados momentos de mi vida.

A Denisse, una de las personas más maravillosas que he conocido, mi mejor amiga, consejera, compañera de clase y compañera de vida. Sé que juntos superaremos la adversidad.

A mis amigos y compañeros (Alfredo, Astrid, Danya, José, Paola, Diego, Ricardo, Daniela, Fátima, Hugo, Sofí, Lucero, Rosita, Mónica, Liz, César, Lalo), por los momentos de risas que pasamos juntos.

A los profesores de la FESC por transmitir sus conocimientos y experiencias.

A Mario y Memo por darme trabajo cuando más lo necesite.

A todo el equipo de la CPFEUM en especial a Lupita Morales, por apoyarme y aconsejarme durante mi estancia como servicio social. Un fuerte abrazo para ellos.

A mis asesores, Rafa y Martita, por la paciencia y atención que me dedicaron durante la elaboración de esta tesis, excelentes profesionales pero sobre todo grandes personas.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	1
LISTA DE TABLAS.....	1
ABREVIATURAS	2
1 RESUMEN.....	4
2 INTRODUCCIÓN	5
3 MARCO TEÓRICO.....	7
3.1 La OMS y su aporte a la armonización.....	7
3.1.1 La OMS y su actuación con ICH	8
3.2 El Grupo de Discusión de Farmacopeas (PDG)	9
3.2.1 PDG y su concepto de armonización.....	9
3.2.2 Procedimientos de trabajo del PDG.....	10
3.3 ICH y su interacción con las farmacopeas.....	14
3.3.1 Organización de ICH.....	15
3.3.2 Proceso de armonización ICH.....	16
3.3.3 México y su incorporación a ICH.....	21
3.4 La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).....	23
3.4.1 COFEPRIS y su vínculo con FEUM	23
3.5 La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	24
3.5.1 Marco jurídico de la FEUM	24
3.5.2 Proceso de emisión de la FEUM y sus Suplementos	26
3.6 Las complicaciones de la armonización.....	28
4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
5 OBJETIVOS	31
5.1 General	31
5.2 Específicos	31
6 METODOLOGÍA	31
6.1 Diagrama de flujo de los pasos a seguir en esta metodología	39
7 RESULTADOS.....	40
7.1 Resumen del análisis comparativo	40
7.1.1 Resumen del MGA equivalente al Anexo 1 (R1) de ICH Q4B	41
7.1.2 Resumen del MGA equivalente al Anexo 2 (R1) de ICH Q4B	41
7.1.3 Resumen del MGA equivalente al Anexo 3 (R1) de ICH Q4B	42
7.1.4 Resumen del MGA equivalente al Anexo 4A (R1) de ICH Q4B.....	42

7.1.5	Resumen del MGA equivalente al Anexo 4B (R1) de ICH Q4B.....	43
7.1.6	Resumen del MGA equivalente al Anexo 4C (R1) de ICH Q4B.....	45
7.1.7	Resumen del MGA equivalente al Anexo 5 (R1) de ICH Q4B	45
7.1.8	Resumen del MGA equivalente al Anexo 6 de ICH Q4B.....	46
7.1.9	Resumen del MGA equivalente al Anexo 7 (R2) de ICH Q4B	47
7.1.10	Resumen del MGA equivalente al Anexo 8 (R1) de ICH Q4B	49
7.1.11	Resumen del MGA equivalente al Anexo 9 (R1) de ICH Q4B	50
7.1.12	Resumen del MGA equivalente al Anexo 10 (R1) de ICH Q4B	50
7.1.13	Resumen del MGA equivalente al Anexo 11 de ICH Q4B.....	51
7.1.14	Resumen del MGA equivalente al Anexo 12 de ICH Q4B.....	51
7.1.15	Resumen del MGA equivalente al Anexo 13 de ICH Q4B.....	52
7.1.16	Resumen del MGA equivalente al Anexo 14 de ICH Q4B.....	53
8	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	54
8.1	Diagnóstico	54
8.2	Acciones para homologar la brecha	62
9	CONCLUSIONES	63
9.1	Próximos pasos.....	63
9.2	Perspectivas.....	64
10	ANEXOS.....	65
10.1	ANEXO 1: Tabla de requisitos para pruebas de uniformidad de contenido y variación de masa de la FEUM.....	87
10.2	ANEXO 2: Tabla de la Ph. Eur. equivalente a los requisitos para pruebas de uniformidad de contenido y variación de masa de FEUM.....	88
10.3	ANEXO 3: Tabla de la JP equivalente a los requisitos para pruebas de uniformidad de contenido y variación de masa de FEUM	89
10.4	ANEXO 4: Tabla de la USP equivalente a los requisitos para pruebas de uniformidad de contenido y variación de masa de FEUM	90
10.5	ANEXO 5: Tabla de variables para el cálculo del valor de aceptación de la FEUM.....	90
10.6	ANEXO 6: Tabla de la Ph. Eur. equivalente a las variables para el cálculo del valor de aceptación de la FEUM.....	92
10.7	ANEXO 7: Tabla de la JP equivalente a las variables para el cálculo del valor de aceptación de la FEUM.....	94
10.8	ANEXO 8: Tabla de la USP equivalente a las variables para el cálculo del valor de aceptación de la FEUM.....	95

10.9	ANEXO 9: Tabla de tolerancias para la variación de masa de tabletas con o sin recubrimiento de la FEUM.....	97
10.10	ANEXO 10: Aplicabilidad para la prueba de variación de peso de la USP	97
10.11	ANEXO 11: Cálculo del valor de contenido para la prueba de uniformidad de contenido de la USP	97
11	REFERENCIAS	98

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ejemplos de simbología propuesta por PDG en diversas farmacopeas: Ph. Eur. (Arriba a la izquierda), JP (arriba a la derecha) y USP (abajo). Adaptado de (Europe, 2019), (MHLW, Japanese Pharmacopoeia, 2021) y (Rockville. US. United States Pharmacopeial Convention, 2019).	10
Figura 2. Resumen del proceso de armonización PDG.	13
Figura 3. Línea del tiempo de la evolución del trabajo de ICH Q4B.	15
Figura 4. Organigrama ICH. Fuente: (ICH, Organisation of ICH, s.f.).....	16
Figura 5. Resumen del proceso de armonización ICH.	20
Figura 6. Acciones de México para formar parte de ICH y sus compromisos actuales.	22
Figura 7. La CPFEUM, sus integrantes y funciones.	24
Figura 8. Pirámide de Hans Kelsen donde se muestra a la FEUM y su jerarquía jurídica dentro del ámbito sanitario. Basado de (Rangel Pérez, 2018).....	26
Figura 9. Resumen del proceso de edición de la FEUM.	28

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Anexos de la guía ICH Q4B equivalentes a los MGA de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.....	32
Tabla 2. Pasos a seguir en un análisis de brechas.	35
Tabla 3. Preparación del análisis de brechas.	36
Tabla 4. Ejemplo de la matriz comparativa.....	38
Tabla 5. Ejemplo de la tabla de resumen.	39
Tabla 6. Diagnóstico final de cada MGA.....	55
Tabla 7. Ejemplo de una matriz comparativa.....	65

ABREVIATURAS

COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
CPFEUM	Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
DOF	Diario Oficial de la Federación.
EC	Comisión Europea (por sus siglas en inglés, <i>European Comission</i>).
EFPIA	Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (por sus siglas en inglés, <i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i>).
EWG	Grupo de Trabajo de Expertos (por sus siglas en inglés, <i>Expert Working Group</i>).
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (por sus siglas en inglés, <i>Food and Drug Administration</i>).
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
GPhP	Buenas Prácticas de Farmacopeas (por sus siglas en inglés, <i>Good Pharmacopoeial Practice</i>).
ICDRA	Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (por sus siglas en inglés, <i>International Conference of Drug Regulatory Authorities</i>).
ICH	Conferencia Internacional sobre la Armonización (por sus siglas en inglés, <i>International Conference on Harmonization</i>).
ISBN	Número Internacional Normalizado del Libro (por sus siglas en inglés, <i>International Standard Book Number</i>).
JP	Farmacopea Japonesa (por sus siglas en inglés, <i>Japanese Pharmacopoeia</i>).
JPMA	Asociación de Fabricantes de Productos Farmacéuticos de Japón (por sus siglas en inglés, <i>Japan Pharmaceutical Manufacturers Association</i>).
LGS	Ley General de Salud.
MGA	Métodos Generales de Análisis.
MHLW	Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (por sus siglas en inglés, <i>Ministry of Health, Labor and Welfare</i>).

NOM	Norma Oficial Mexicana.
NPA	Autoridades Nacionales de Farmacopea (por sus siglas en inglés, National Pharmacopoeial Authorities).
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PDG	Grupo de Discusión de Farmacopeas (por sus siglas en inglés, <i>Pharmacopoeial Discussion Group</i>).
PMDA	Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (por sus siglas en inglés, <i>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</i>).
Ph. Eur.	Farmacopea Europea (por sus siglas en inglés, <i>European Pharmacopoeia</i>).
PhRMA	Investigación Farmacéutica y Fabricantes de América (por sus siglas en inglés, <i>Pharmaceutical Research and Manufacturers of America</i>).
RPA	Autoridades Regionales de Farmacopea (por sus siglas en inglés, Regional Pharmacopoeial Authorities).
USP	Farmacopea de los Estados Unidos (por sus siglas en inglés, <i>United States Pharmacopoeia</i>).
WHO	Organización Mundial de la Salud (por sus siglas en inglés, <i>World Health Organization</i>).

1 RESUMEN

En el presente trabajo se realizó un análisis de brechas de algunos Métodos Generales de Análisis de la FEUM para obtener un diagnóstico entre los contenidos de la farmacopea con respecto a lo señalado en ICH, lo cual es necesario para armonizar nuestros contenidos y llevarlos a los estándares internacionales, todo ello con la finalidad de adoptar la directriz ICH Q4, la cual forma parte de un conjunto de compromisos que México adquirió desde que es miembro de dicha Conferencia el 17 de noviembre del 2021.

Para generar el diagnóstico se inició con la búsqueda de cada uno de los MGA que corresponden a los anexos de la directriz ICH Q4B, así como de los métodos generales de las farmacopeas de los miembros fundadores de ICH (Ph. Eur., JP y USP), todo ello para poder realizar el análisis de brechas, de cuyo análisis también se describen su preparación y los pasos a seguir. Por consiguiente, la parte medular de este trabajo es la elaboración de matrices comparativas donde se confrontan los contenidos de FEUM contra las farmacopeas europea, japonesa y americana utilizando una simbología.

Como resultados obtenidos a partir de las matrices comparativas se encuentran los resúmenes de análisis comparativos de cada MGA, donde por medio de una simbología se hace saber que apartados de la FEUM son homólogos a los de las farmacopeas mencionadas en ICH, además se describen requerimientos para que la farmacopea mexicana alcance la armonización. Esta parte del trabajo funciona como una representación abreviada del estado de armonización de cada MGA y por lo tanto entrega al lector los apartados de nuestra farmacopea que son intercambiables o no con relación a las farmacopeas europea, japonesa y estadounidense.

Finalmente, se obtuvo el diagnóstico de cada MGA y se determinaron aspectos generales de la armonización. Esta parte final puede funcionar como una referencia a considerar por el *Comité de Métodos Generales de Análisis* y el *Comité de Bioensayo y pruebas microbiológicas* de la FEUM como objeto de modificación con el objetivo de armonizar internacionalmente nuestras disposiciones farmacopeicas.

2 INTRODUCCIÓN

En este mundo cada vez más integrado, surge la necesidad de homologar la regulación en el plano internacional y toma aún más importancia cuando va dirigido al sector salud. Podría especularse sobre intereses económicos por parte de algunas naciones, que si bien no se descartan, son opacados por un bien en común, el mejoramiento de la salud pública. A estas alturas, le tocó a México ser aprobado como miembro de una organización de talla global, no por tratarse de azares del destino sino más bien por las acciones y los esfuerzos que ha realizado nuestra nación para integrarse a las filas colaborativas de ICH. Con la reciente incorporación de México como miembro de ICH el 17 de noviembre del 2021, el país no solo adquiere ventajas, también se llena de obligaciones, pues se necesitan consolidar planes de trabajo para que la nación se ajuste a las capacidades técnicas, operativas y regulatorias, cumpliendo así con los más altos estándares de calidad, seguridad y efectividad de los medicamentos.

Tomando en cuenta el impacto regulatorio en nuestras disposiciones jurídicas, las guías ICH son aplicables en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y las Normas Oficiales Mexicanas (NOM), en el entendido de que estos documentos normativos son los que establecen las características y criterios que se deben cumplir en los procesos de fabricación y análisis de insumos para la salud. La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos es el documento normativo que establece controles y reglamentos para el cumplimiento de requisitos y especificaciones de productos farmacéuticos. Con anterioridad, el apoyo aportado por expertos de comité y respaldados en cierto grado por requisitos internacionales sentaron las bases de la regulación nacional, de tal manera que nuestra farmacopea tomaba orientaciones de la *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), sin embargo, el hecho de que nuestro país haya recibido la aprobación para ser miembro de ICH le da apertura a que los contenidos farmacopeicos se armonicen por completo.

La armonización de la FEUM respecto a ICH nos brinda ventajas a nivel nacional e internacional, por un lado se mejorará la salud pública mediante un mayor acceso de medicamentos a la población e incremento de nuestras facultades regulatorias, técnicas y operativas, por otro lado, en el contexto internacional, nuestra nación podrá intercambiar información científica y técnica, fortalecerá el sector farmacéutico y traerá consigo mayor confianza.

El principal reto en el desarrollo de este trabajo es encontrar las diferencias más significativas de los contenidos farmacopeicos de FEUM y los contenidos de ICH, ya que la armonización demanda que nuestros contenidos sean homólogos a lo establecido en las directrices ICH. Es por ello que este trabajo tiene la finalidad de proporcionar un diagnóstico de nuestros contenidos, partiendo de un análisis de

brechas, con lo cual se identificarán las principales discrepancias y una vez localizadas se procederá a plantear como alcanzar la armonización.

Por lo anterior, al realizar un análisis comparativo entre contenidos farmacopeicos de FEUM y contenidos de la ICH, la propuesta de este trabajo tiene relevancia en los siguientes aspectos:

- Permite identificar las principales brechas entre contenidos de la farmacopea e ICH.
- Determina las diferencias en los contenidos con lo que se puede dar paso a armonizar atributos, disposiciones y/o criterios de aceptación en métodos de la farmacopea.
- Favorece la confianza en los procesos regulatorios y de análisis de calidad debido a que las directrices ICH son reconocidas y aplicadas a nivel mundial.
- Coadyuva en la implementación de los criterios de regulación ICH.
- “Fortalece la competitividad del sector farmacéutico, lo que se traduce en un mayor flujo de inversión extranjera con impacto en el Producto Interno Bruto de nuestro país” (Suarez Rienda, 2022).
- Previene el rezago científico y tecnológico del área farmacéutica.

3 MARCO TEÓRICO

3.1 La OMS y su aporte a la armonización

De acuerdo con un listado emitido por la OMS en el 2015, existen en la actualidad 49 farmacopeas (WHO, 2016). Aparentemente es buena noticia saber que hay naciones que emiten su propia farmacopea pues con ello salvaguardan la salud pública de su país, sin embargo, en el contexto internacional esto genera una problemática al apreciar que hay grandes diferencias entre las farmacopeas, entre ellas la tecnología, materias primas, dispositivos médicos y la gran diversidad en medicamentos. La OMS al ser consciente de estas discrepancias, puso su empeño en la armonización con la creación de la Farmacopea Internacional (la primera con actividad mundial).

La OMS tenía en consideración que la globalización traería consigo nuevos retos (insumos para la salud apócrifos) y limitación de recursos (escases de medicamentos, rezago tecnológico en algunas naciones, etc.) que solo pueden solucionarse con la colaboración entre farmacopeas, industrias y tomando como punto de equilibrio a las instituciones reguladoras.

En Hong Kong el 24 de junio de 2002 en una reunión paralela de la 10ª Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA) titulada: "*Especificaciones farmacopeicas: ¿necesita un enfoque mundial?*" surge la primera iniciativa para debatir el tema de la armonización en materia de especificaciones de control de calidad a escala mundial. Este primer debate abrió camino en la 11ª reunión de ICDRA celebrada en Madrid en 2004 y en otros eventos internacionales durante los años venideros para seguir abordando el tema de la armonización, generando discusiones con y entre farmacopeas.

Como consecuencia de los debates y reuniones anteriores para incentivar la armonización tuvo protagonismo una propuesta que consistió en desarrollar las Buenas Prácticas de Farmacopeas (GPhP) y cuya responsabilidad recaería en la OMS, a través del Comité de Expertos en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas, quienes basan sus procedimientos y procesos a partir de normas internacionales bien establecidas.

Las GPhP tienen como propósito fomentar la colaboración entre farmacopeas, para estipular estándares que conduzcan a la armonización. Otra de sus funciones es “orientar a las autoridades nacionales de farmacopea (NPA) y las autoridades regionales de farmacopea (RPA) [...] [Traducción]” (WHO, 2016).

Finalmente, la OMS destaca que las farmacopeas deben armonizarse constantemente por medio de monografías o capítulos generales. Los procesos de armonización son diversos e ilimitables, entre los más recomendados están:

- Adopción o adaptación de estándares,
- Armonización prospectiva: que consiste en el desarrollo de un nuevo estándar a través de una consideración coordinada,
- Armonización bilateral o multilateral: que es la revisión de un estándar entre dos o más farmacopeas y
- La revisión o creación de estándares a través de una iniciativa de armonización, ejemplo: PDG.

3.1.1 La OMS y su actuación con ICH

El papel de la OMS en el ámbito sanitario se enfoca en tres áreas técnicas encaminadas a la promoción de la salud pública: 1) disponibilidad universal de medicamentos esenciales y el acceso universal a ellos; 2) la garantía de la calidad y seguridad de los medicamentos y 3) el uso racional de los medicamentos (OMS, 2011). Cada una de ellas deriva de algún problema de salud como la desigualdad en la distribución de los medicamentos o los problemas de calidad de los productos farmacéuticos, es por ello que esta organización realiza esfuerzos a nivel internacional mediante el desempeño de funciones normativas y ofreciendo apoyo técnico a nivel mundial. Una de las opciones de la OMS para operar normativamente y ofrecer su apoyo es mediante el trabajo conjunto con otras organizaciones, grupos, conferencias, etc., como ICH.

Dentro de ICH es importante resaltar a los miembros observadores que actúan como enlaces entre ICH y los países o regiones no miembros, uno de esos miembros es la OMS y su importancia radica en transmitir los beneficios de ICH a escala mundial. Visto de otra forma, la OMS participa en discusiones de la asamblea y en diferentes grupos de trabajo de expertos con la finalidad de brindar aportes y distribuir la información fuera de las regiones ICH.

La directriz ICH Q4B es de especial importancia para la OMS, ya que “este documento describe un procedimiento para facilitar la aceptación por parte de las autoridades reguladoras de procedimientos analíticos de la farmacopea y/o criterios de aceptación” (OMS, Garantía de Calidad, 2007), por lo que Q4B está enfocado a los capítulos generales de la farmacopea y que en la labor normativa de la OMS genera interés en el área de los productos farmacéuticos, esto se debe a que un sinnúmero de medicamentos terminados deben pasar por los métodos generales de análisis, de los cuales, algunos son de relevancia

en el control de calidad, validación de procesos, desarrollo farmacéutico (estudios de estabilidad) y para evaluar variaciones de los productos postcomercialización, lo cual para la OMS atiende su preocupación por la calidad y seguridad de los medicamentos.

3.2 El Grupo de Discusión de Farmacopeas (PDG)

El PDG tuvo sus orígenes en 1989 a partir de la unión tripartita conformada por autoridades de Europa, Japón y Estados Unidos. Este grupo de trabajo se reúne cada bienio para dar continuidad a los esfuerzos de armonización, cuyo propósito es armonizar los estándares de las farmacopeas, es decir, homologar las monografías y los capítulos generales en estas tres regiones.

3.2.1 PDG y su concepto de armonización

Según el PDG, la armonización se define de la siguiente manera:

“Un capítulo general de farmacopea u otro documento de farmacopea se armoniza cuando una sustancia o producto farmacéutico probado por el procedimiento armonizado del documento arroja los mismos resultados y se llega a la misma decisión de aceptación/rechazo [Traducción]” (PMDA, 2021).

Las ventajas de la armonización son diversas y toman un contexto internacional, por ejemplo: los fabricantes de una región no tendrán que realizar distintas pruebas a sus productos para que sean aceptadas en otras regiones; también favorecen a que los análisis realizados con cualquier farmacopea armonizada contengan los mismos procedimientos y por ende se lleguen a los mismos criterios de aceptación o rechazo.

Uno de los obstáculos a enfrentar en el proceso de armonización es la presencia de requerimientos locales, lo cual hace imposible la completa armonización de una monografía o capítulo general, para tales situaciones el PDG utiliza un enfoque denominado *armonización por atributo*, en el cual se pueden armonizar textos de una monografía o capítulo pero otros no. De esta manera la intercambiabilidad de una farmacopea a otra solo se logrará con los textos armonizados y para los fragmentos que difieren PDG ha establecido una simbología para señalar los textos no armonizados y los requerimientos locales:

- los rombos negros indican atributos/disposiciones no armonizados (◊).

- los rombos blancos indican requisitos locales (\diamond).

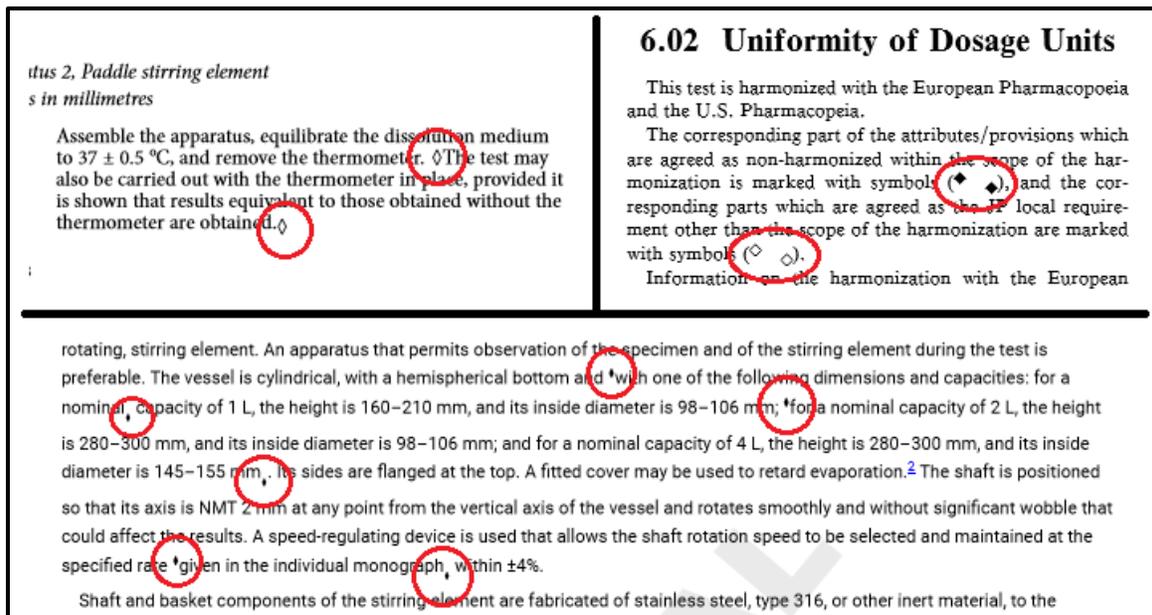


Figura 1. Ejemplos de simbología propuesta por PDG en diversas farmacopeas: Ph. Eur. (Arriba a la izquierda), JP (arriba a la derecha) y USP (abajo). Adaptado de (Europe, 2019), (MHLW, Japanese Pharmacopoeia, 2021) y (Rockville. US. United States Pharmacopoeial Convention, 2019).

3.2.2 Procedimientos de trabajo del PDG

El proceso de armonización PDG se resume en las siguientes etapas:

3.2.2.1 Pre-PDG

En este paso el PDG identifica los posibles temas o revisiones establecidos en su Plan de Trabajo.

Cuando se trata de un tema nuevo, se asigna a una Farmacopea de Coordinación la cual se encargará de desarrollar un documento con fundamento científico, donde se ve reflejado el aporte, impacto y la perspectiva de las partes interesadas. La Farmacopea de Coordinación llevará a cabo todas las reuniones necesarias, para finalmente decidir si se aprueba o no incluir el tema al Plan de trabajo.

Una vez que el tema está incorporado al Plan de trabajo, las farmacopeas de PDG (Ph. Eur., JP, USP) se encargan de revisar las farmacopeas de otras regiones con el objetivo de notificar los cambios necesarios a nivel local y regional, lo cual favorecerá al estado de armonización en el futuro.

3.2.2.2 Etapa 1: Elaboración del primer borrador

Con la aprobación del tema a armonizar, la Farmacopea de Coordinación prepara un borrador y lo envía al comité de expertos en farmacopeas dentro del tiempo establecido en el documento conceptual. Posteriormente cada farmacopea aporta sus comentarios u observaciones por medio de consultas con sus expertos dentro de un periodo de 3 meses o sin exceder 4 meses, estos comentarios deben llegar a la Farmacopea de Coordinación.

A partir de este momento, la Farmacopea de Coordinación toma la decisión para que el documento armonizado pase a la etapa de consulta pública mediante un borrador para la Etapa 2. Si se decide que se acepta, el borrador es preparado lo más parecido a un “estilo global” y es enviado a las Secretarías de las demás farmacopeas. El resto de las farmacopeas debe comprometerse a emitir una respuesta. Si las farmacopeas aceptan el borrador, este puede pasar a consulta pública, por el contrario, si una de las farmacopeas lo rechaza, deben de realizarse reuniones para resolver los puntos de desacuerdo, en el peor de los casos el tema es eliminado del Plan de trabajo.

3.2.2.3 Etapa 2: Investigación oficial

En esta instancia, el borrador de la Etapa 2 y sus respectivos comentarios son publicados en los escenarios de interés público de cada farmacopea, con el propósito de recibir observaciones. Posteriormente cada farmacopea analiza estas observaciones y presenta sus comentarios a la Farmacopea de Coordinación dentro de los dos meses posteriores al final del periodo de consulta de comentarios.

La Farmacopea de Coordinación revisa los comentarios y si estos impiden llegar a un consenso en la Etapa 3 se buscará la mejor vía actuando junto con los demás miembros de PDG. Por otro lado, si los comentarios son favorables, la Farmacopea de Coordinación prepara un borrador de documento armonizado, el cual será útil en la etapa 3A.

3.2.2.4 Etapa 3: Consenso

3.2.2.4.1 A. Provisional

El borrador del documento armonizado es revisado y comentado por los demás miembros de PDG dentro de los 2 meses posteriores a su elaboración y entrega. Las farmacopeas deberán llegar a un acuerdo, pues esto encaminará a crear un documento de consenso final. De no llegar a un consenso, las partes involucradas deben acordar reuniones para discutir las diferencias y como solucionarlas,

también toman en cuenta los textos no armonizados y los requerimientos locales, si no se llega a un acuerdo, el tema puede ser eliminado del Plan de trabajo.

Para el caso de armonización por atributos y/o requerimientos locales, se elaboran borradores especiales que se anexaran al documento de consenso final.

3.2.2.4.2 B. Aprobación del borrador

Al llegar a un acuerdo total, la Farmacopea de Coordinación envía el borrador de la etapa 3B al resto de las farmacopeas 1 mes antes de la reunión del PDG para su confirmación final.

3.2.2.5 Etapa 4: Adopción e implementación regional

En esta etapa cada farmacopea actúa de forma independiente conforme a sus procedimientos regionales establecidos.

3.2.2.5.1 A. Adopción y publicación

El documento es presentado para su adopción a la organización responsable de cada farmacopea, el borrador armonizado es incorporado de acuerdo a los procedimientos de cada farmacopea.

3.2.2.5.2 B. Implementación

La implementación del documento armonizado es diferente en las regiones de PDG debido a sus requisitos legales, traducción y calendarios de publicación. También deben tener en cuenta que los fabricantes y usuarios de las farmacopeas necesitan tiempo para lograr la conformidad, es por ello que cada farmacopea permite plazos de tiempo después de la implementación para que los usuarios se acoplen a las nuevas modificaciones.

3.2.2.5.3 C. Indicación de armonización

Por medio de simbologías (los rombos negros indican atributos/disposiciones no armonizados, los rombos blancos indican requisitos locales), cada farmacopea debe señalar el estado de armonización de la monografía o capítulo general.

3.2.2.6 Etapa 5: Aceptación interregional (para capítulos previamente evaluados por ICH Q4B para la intercambiabilidad regulatoria)

Dentro de la directriz Q4B de ICH existen 16 anexos correspondientes a 16 capítulos generales. Para lograr la aceptación interregional, cada autoridad regional debe procesar un anexo específico para su publicación e implementación.

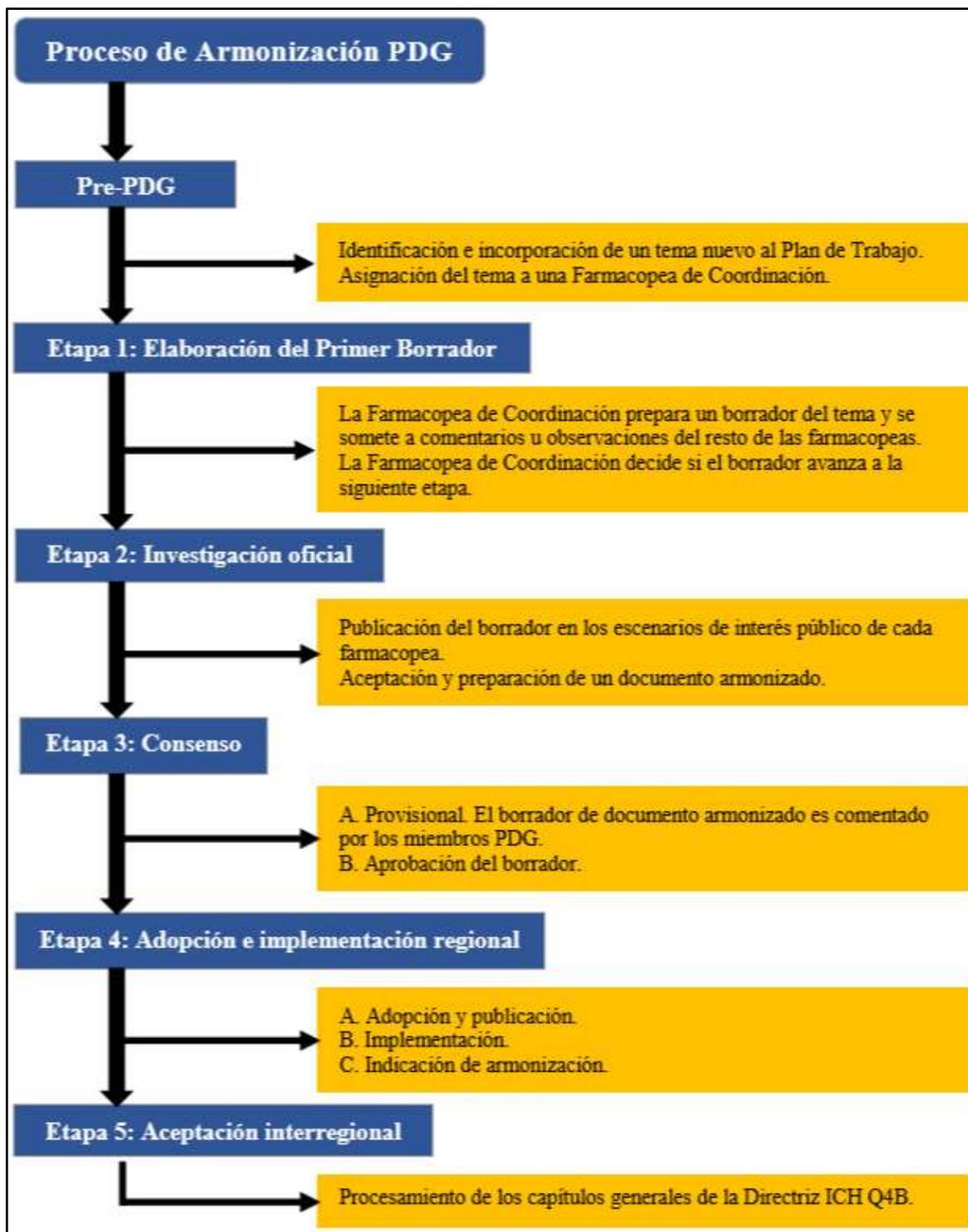


Figura 2. Resumen del proceso de armonización PDG.

3.3 ICH y su interacción con las farmacopeas

La Conferencia Internacional sobre la Armonización (ICH) de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano tuvo sus inicios en abril de 1990, en un principio conformado por las principales autoridades regulatorias y de la industria farmacéutica de Europa (EC y EFPIA), Japón (MHLW/PMDA y JPMA) y Estados Unidos (FDA y PhRMA), los cuales discuten aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos.

“La ICH tiene como misión llegar a una mayor armonización en todo el mundo con lo cual se garantizan medicamentos seguros, efectivos y de alta calidad, [...] esto se logra con el desarrollo de las Directrices ICH, que son elaboradas a través de un consenso científico con expertos regulatorios y de la industria farmacéutica [Traducción]” (ICH, Mission, s.f.).

“Tras la implementación exitosa de ICH Q6A y Q6B, el Comité de gestión de ICH reconoció la necesidad de impulsar la armonización de los capítulos/procedimientos seleccionados en las tres farmacopeas principales (Ph. Eur., JP y USP). Esto fue para evitar pruebas innecesarias por parte de la industria debido a las diferencias entre las farmacopeas regionales. Otros beneficios que se pueden lograr a través de la armonización incluyen potencialmente la reducción de costos y tiempo de comercialización y también el cumplimiento simultáneo de los requisitos de las tres farmacopeas [...] [Traducción]” (Teasdale , Elder, & Nims, 2018).

Como consecuencia de las preocupaciones por la armonización de las principales farmacopeas, se desarrolló una guía ICH para apoyar a la armonización por petición de los miembros industriales de ICH, esto derivó en la formación del EWG para apoyar a los miembros reguladores de las 3 regiones ICH en la orientación del concepto de intercambiabilidad de las monografías y capítulos generales. A partir de estos acontecimientos se desatan los siguientes sucesos:

- Marzo de 1999: El entonces Comité directivo de ICH hace mención de la implementación de la directriz ICH Q6B.
- Octubre de 1999: El entonces Comité directivo de ICH hace mención de la implementación de la directriz ICH Q6A.
- Noviembre de 2003: “El EWG junto con PDG identificaron y abordaron 11 capítulos generales para una armonización completa, esto se consideró esencial para obtener la plena utilidad de la directriz ICH Q6A [Traducción]” (USP, s.f.).

- Noviembre de 2008: “Se amplió el alcance de la directriz ICH Q4B con la incorporación de 5 capítulos generales (tamizado analítico, densidad aparente y compactada, friabilidad, electroforesis capilar y electroforesis en gel de poliacrilamida) [Traducción]” (USP, s.f.).
- Noviembre de 2010: “El EWG ICH Q4B fue disuelto por el comité de gestión ya que todos los capítulos se habían completado. Por otro lado, el PDG se comprometió a notificar al Secretariado de ICH sobre cualquier revisión de los capítulos armonizados [Traducción]” (USP, s.f.).
- 2011 en adelante: La armonización de monografías y de capítulos generales quedó en manos de PDG.

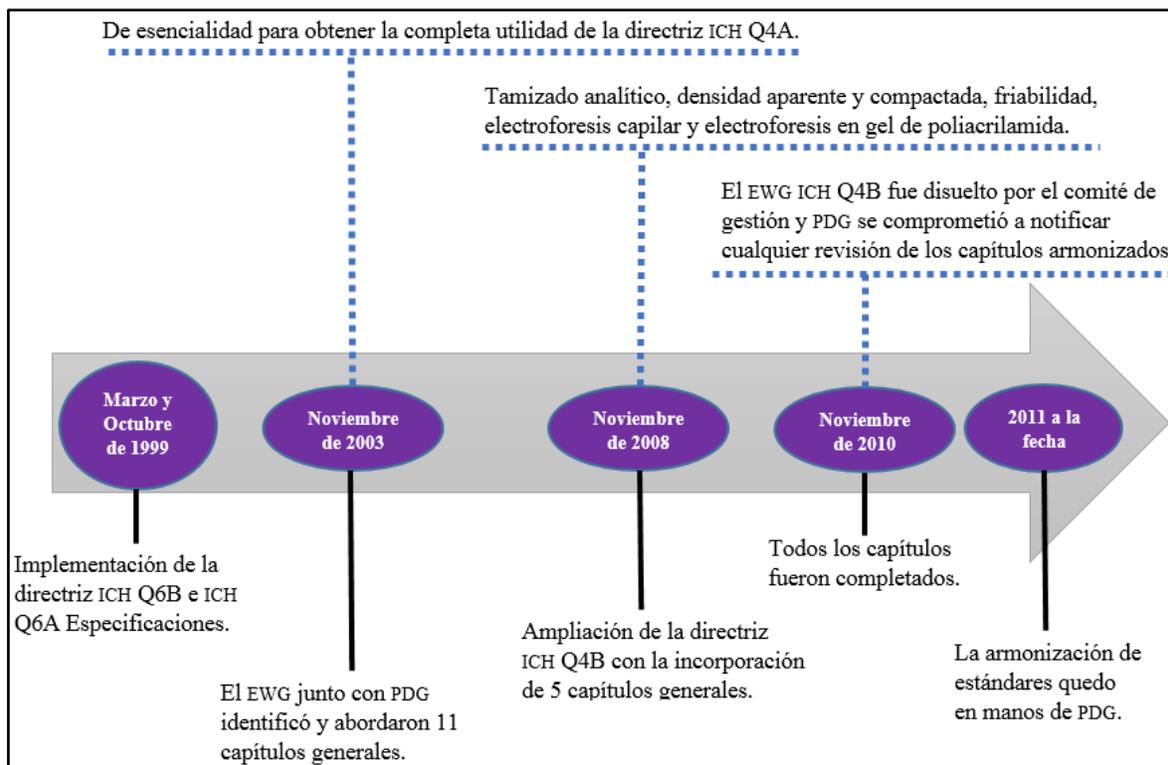


Figura 3. Línea del tiempo de la evolución del trabajo de ICH Q4B.

3.3.1 Organización de ICH

Los miembros reguladores y de la industria farmacéutica de Europa, Japón y Estados Unidos constituyen la estructura de ICH pero se organizan de la siguiente manera:

- Auditores. Se encargan de auditar los estados financieros.
- Asamblea: Es el órgano superior compuesto por Miembros fundadores y Observadores quienes se encargan de tomar decisiones como la admisión de nuevos miembros y la adopción de las Directrices ICH.

- Comité de gestión: Conformado por 13 miembros regulatorios e industriales y 2 observadores, se encargan de supervisar todos los aspectos operativos, asuntos administrativos, financieros y supervisan los Grupos de trabajo.
- Secretariado ICH: Se responsabiliza de la gestión diaria de ICH, coordina las actividades de ICH y brinda apoyo a la Asamblea, al Comité de gestión y a sus Grupos de trabajo.
- Coordinadores: Hay un coordinador por cada miembro, se encargan de comunicar y ser un punto de contacto. Su principal papel es asegurar la distribución adecuada de los documentos ICH y dar seguimiento de las acciones dentro de su respectiva organización.
- Grupos de trabajo: Realmente llamado Grupo de Trabajo de Expertos (EWG) y es designado por el Comité de gestión por cada tema de armonización seleccionado, el deber de este grupo es realizar borradores de documentos e informar sobre progresos y objetivos alcanzados.

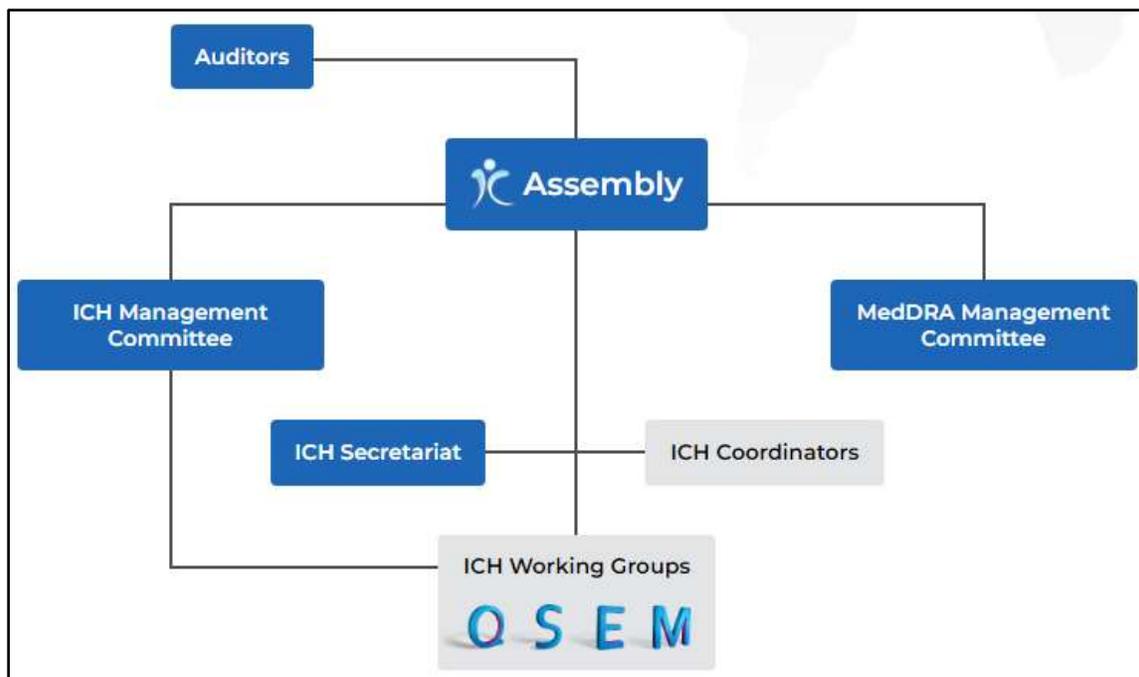


Figura 4. Organigrama ICH. Fuente: (ICH, Organisation of ICH, s.f.).

3.3.2 Proceso de armonización ICH

La armonización por medio de ICH se puede agrupar en 3 grandes etapas:

3.3.2.1 Etapa 1. Propuesta de un nuevo tema de armonización

El surgimiento de un nuevo tema de armonización surge de ámbitos muy distintos como asociaciones, federaciones, simposios, acuerdos, conferencias, etc., pero sin importar el origen del tema, la ICH

debe atender la nueva petición a través de sus miembros u observadores. La nueva propuesta de armonización puede pertenecer a las siguientes categorías:

- Nuevo tipo de medicamento.
- Falta de armonización en requerimientos técnicos actuales.
- Mejoramiento de la técnica de un método de análisis.
- Revisión de una recomendación.
- Mantenimiento de una recomendación existente.

3.3.2.2 Etapa 2. Preparación del “Concep Paper”

El *Concep Paper* es un documento sencillo en el que se resume la propuesta de armonización, este documento es elaborado por los miembros u observadores responsables y debe ser presentado ante el Comité de gestión cumpliendo con los siguientes apartados:

- Apartado 1. *Tipo de acción propuesta para armonizar.*
- Apartado 2. *Declaración del problema percibido.* Se hace una descripción de los problemas presentes o a futuro de la falta de armonización.
- Apartado 3. *Cuestiones a resolver.* Se establecen los principales puntos técnicos y científicos que se deben armonizar.
- Apartado 4. *Antecedentes de la propuesta.*
- Apartado 5. *Tipo de grupo de expertos.*

Una vez completado el *Concep Paper* es enviado a los Coordinadores para que los distintos miembros de ICH hagan sus comentarios. Posteriormente, el *Concep Paper* junto con los comentarios son enviados al Comité de gestión quién determinará si el tema a armonizar es de suficiente interés. Si el Comité de gestión aprueba la propuesta incorporará al *Concep Paper* los siguientes aspectos: objetivos y resultados esperados, los integrantes del EWG y el calendario junto con el plan de acción.

Dependiendo del tema de armonización se puede necesitar de un Plan de negocios, el cual es un documento que describe los costos y beneficios de armonizar un tema.

3.3.2.3 Etapa 3. Procedimiento formal de ICH

Para que el procedimiento formal de inicio, la Asamblea de ICH debe aprobar el *Concep Paper* y el Plan de negocios, además se establece el EWG con lo que se da inicio a los siguientes pasos:

3.3.2.3.1 Paso 1. Creación de consenso

El EWG trabaja en un borrador de consenso del Documento Técnico, el cual es un documento basado en los objetivos del *Concep Paper*. Si el Comité de gestión respalda al Documento Técnico se reunirá junto con el EWG para presentarlo ante la Asamblea. Una vez que se haya alcanzado consenso dentro del EWG, cada experto de este grupo debe firmar la aprobación del Documento Técnico, posteriormente se envía a la Asamblea para solicitar su adopción.

3.3.2.3.2 Paso 2a. Confirmación del consenso sobre el documento

Este paso se alcanza cuando la Asamblea aprueba el Documento Técnico lo que da pauta a iniciar la consulta regulatoria, esto significa que se ha alcanzado suficiente consenso científico sobre los temas técnicos.

3.3.2.3.3 Paso 2b. Adopción del borrador de la guía por parte de los Miembros Reguladores

Los Miembros reguladores de ICH toman las acciones necesarias para desarrollar el borrador de la Directriz basándose en el Documento Técnico. Este paso finaliza cuando los Miembros reguladores aprueban el proyecto de Directriz.

3.3.2.3.4 Paso 3. Consulta y discusión regulatoria

- Etapa I. Consulta regulatoria regional: La Directriz con la cual se llega a consenso científico sale del proceso ICH y se convierte en un tema de discusión en las regiones ICH. Es aquí donde las autoridades regulatorias y las asociaciones industriales proporcionan sus comentarios al Secretariado ICH.
- Etapa II. Discusión de los comentarios de la consulta regional: Luego de recibir los comentarios de la consulta regional, el EWG trabaja en un borrador tomando en cuenta los comentarios aportados para llegar a un consenso que se denomina Borrador de Directrices de Expertos del Paso 3.
- Etapa III. Finalización del Borrador de Directrices de Expertos del Paso 3. Si se llega a un consenso, este borrador es firmado por los expertos de los Miembro reguladores de ICH.

Posteriormente el documento se envía a los Miembros reguladores de la Asamblea para solicitar su adopción.

3.3.2.3.5 Paso 4. Adopción de una Guía ICH armonizada

Este paso se alcanza cuando la Asamblea decide que existe suficiente consenso sobre el proyecto de directrices, lo que significa que el documento final del Paso 4 ha sido adoptado por los Miembros reguladores de la Asamblea como guía armonizada de la ICH.

3.3.2.3.6 Paso 5. Implementación

La Directriz armonizada pasa a ser responsabilidad de cada región ICH, incorporándose de acuerdo a las legislaciones nacionales basados en los procedimientos habituales de cada región.

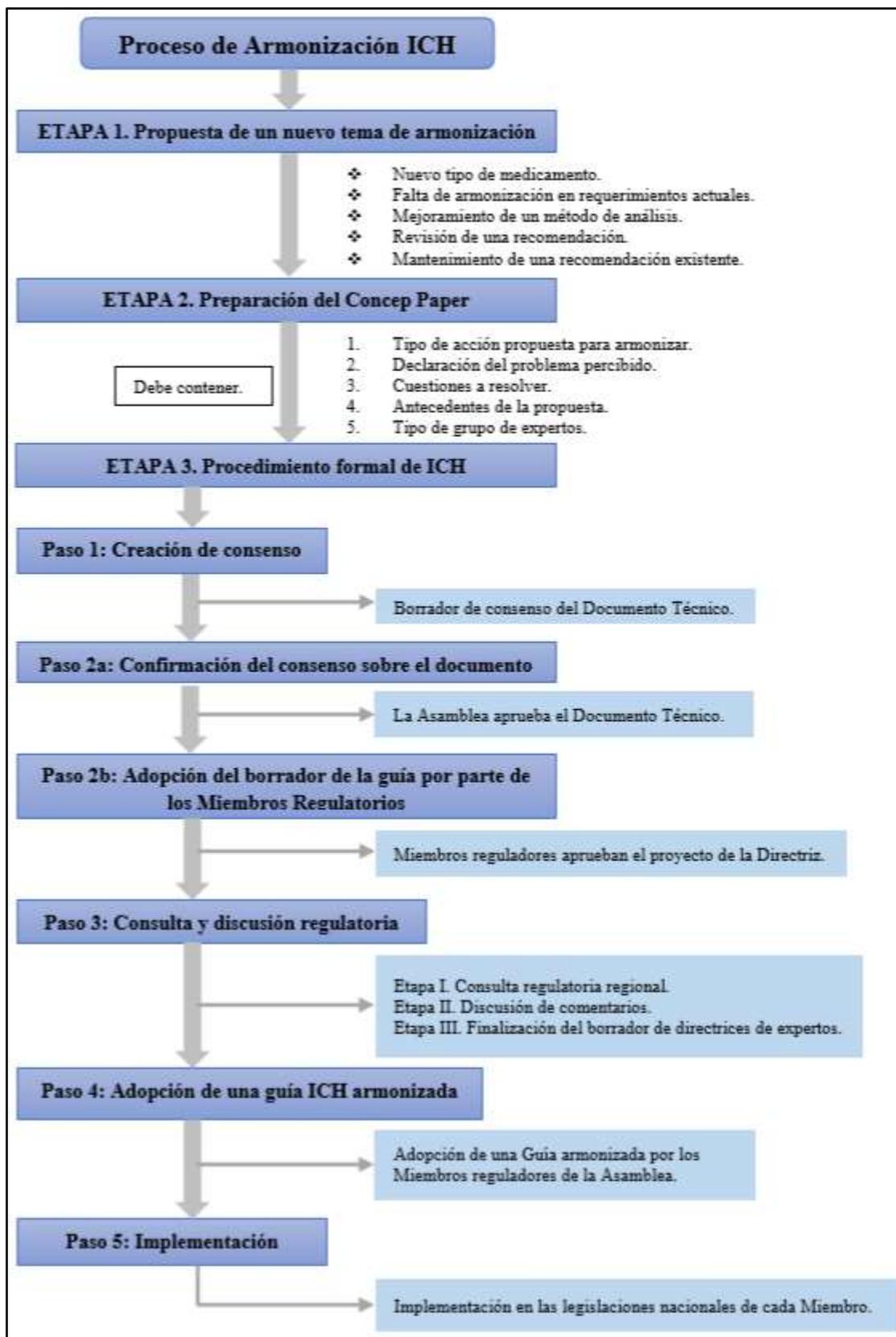


Figura 5. Resumen del proceso de armonización ICH.

3.3.3 México y su incorporación a ICH

Debido a que ICH quiere llevar la armonización en todo el mundo se ha dado a la tarea de incorporar nuevos miembros a sus filias colaborativas. Para poder ser miembro u observador se deben cumplir con criterios de elegibilidad, estos criterios están establecidos en los artículos 11, 12 y 17 de los *Artículos de Asociación de la ICH* y en la Sección 1 y 2 de las *Reglas de Procedimiento de la Asamblea de ICH*. En dichos documentos se resumen los criterios, actividades a cumplir previo a ser miembro u observador, derechos y responsabilidades para llegar a ser miembro u observador comprometido con ICH.

Es importante mencionar que ICH en sus *Reglas de Procedimiento de la Asamblea de ICH* propone un “Procedimiento acelerado” para ser Miembro de ICH, ya sea una autoridad regulatoria o una organización industrial, dicho procedimiento se basa en los siguientes puntos:

- Convertirse en miembro observador.
- Haber asistido al menos a una reunión de la Asamblea como observador.
- Haber implementado al menos el 75% de las directrices (incluyendo las de Nivel 1 y 2), adoptadas al menos un año antes de solicitar la membresía.
- Cumplir con las disposiciones del artículo 11.

México, por medio de COFEPRIS (una autoridad regulatoria), obtuvo su membresía en ICH como Miembro Regulador mediante el acatamiento de lo establecido en los *Artículos de Asociación de la ICH* y las *Reglas de Procedimiento de la Asamblea de ICH*, para ser aceptado, México realizó el siguiente proceso:

- 2016, México como observador. Tuvo participación en la Asamblea de ICH y designo expertos en los grupos de trabajo.
- 2017, Primer ingreso de solicitud ante ICH. México llevo a cabo la implementación continúa de las Guías de Estabilidad y las Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Activos Farmacéuticos.
- 2021, Segundo ingreso de solicitud ante ICH. Incorporación en la regulación de las Buenas Prácticas Clínicas.
- 17 de Noviembre de 2021, México como miembro de ICH. Compromisos de rutina con ICH e implementación de las guías ICH (Guías de Nivel 2 y 3).

- 2023, Estrategia de certidumbre regulatoria para el sector farmacéutico. Publicación de COFEPRIS donde se expone un programa de trabajo 2022-2030, en el cual se señala el compromiso de adoptar las guías ICH por completo para el año 2030.

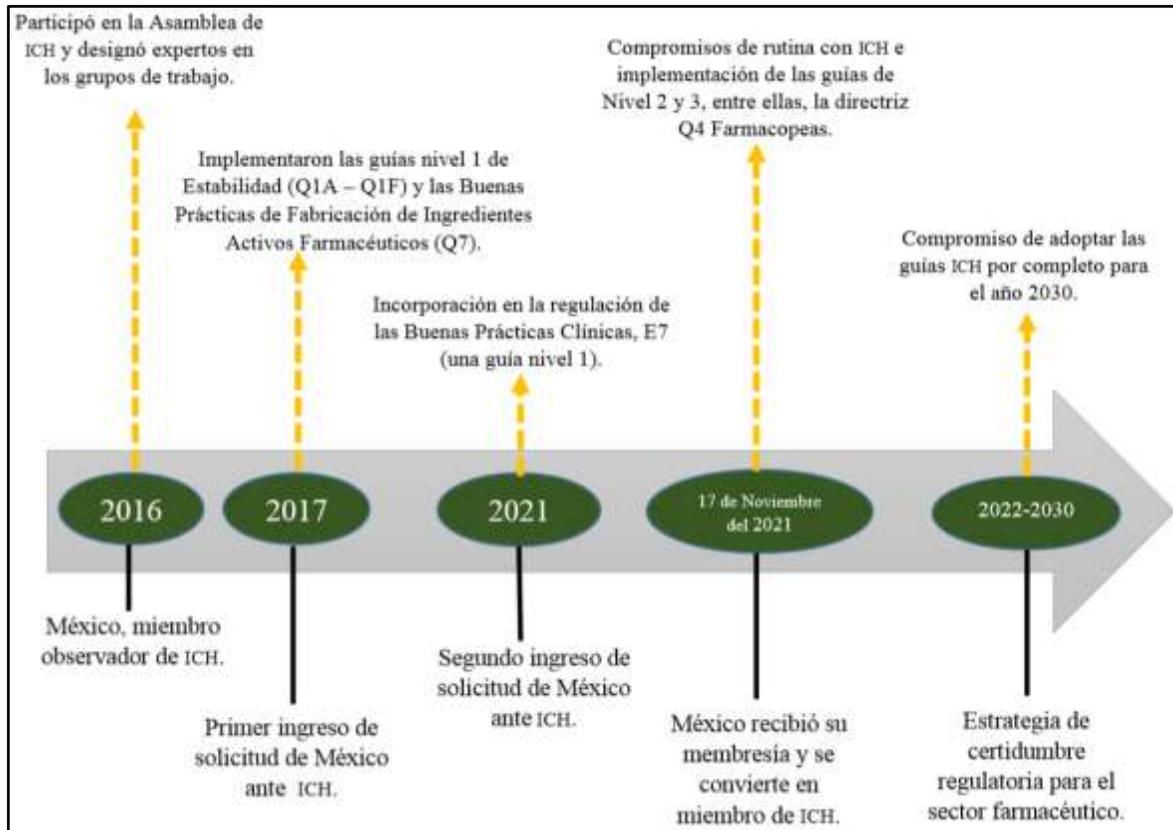


Figura 6. Acciones de México para formar parte de ICH y sus compromisos actuales.

Ahora que México es miembro de ICH tiene derecho a participar en reuniones de la Asamblea, votar en las decisiones de la Asamblea, proponer representantes para el Comité de gestión y tiene la capacidad de nombrar expertos para los Grupos de Trabajo. También tiene el deber de servir y apoyar los objetivos de la organización, así como actuar con buenos principios en el ejercicio de su labor.

Una de las tareas más importantes de COFEPRIS como Miembro Regulator es la implementación de todas las directrices ICH, para lo que debe tomarse un tiempo considerable, en el sentido de que ICH es consciente de que actualmente las directrices ascienden a aproximadamente 60 y no todas tienen la misma importancia, por tal motivo, las directrices se han clasificado en los siguientes niveles, basados en su importancia:

- Nivel 1: Q1, Q7, E6. México las implementó para ser Miembro de ICH.

- Nivel 2: E2A, E2B, E2D, M1 y M4. Deben ser implementadas dentro de los 5 años posteriores de haberse convertido en Miembro.
- Nivel 3: El resto de las Directrices. Deben ser implementadas a mediano y largo plazo luego del ingreso a ICH. En estas directrices está incluida la Directriz ICH Q4 Farmacopeas.

3.4 La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)

La COFEPRIS es la autoridad nacional encargada de preservar la salud respondiendo oportunamente a llamados de emergencia, preservando la regulación y mediante el control y prevención de riesgos sanitarios. Se caracteriza por ser un órgano desconcentrado con autonomía administrativa, técnica y operativa.

Tal y como se menciona en el artículo 17 bis, fracción II de la Ley General de Salud a la COFEPRIS le compete proponer al Secretario de Salud la política nacional de protección contra riesgos sanitarios así como su instrumentación en materia de: establecimientos de salud; *medicamentos y otros insumos para la salud*; disposición de órganos, tejidos, células de seres humanos y sus componentes; alimentos y bebidas, productos cosméticos; productos de aseo; tabaco, plaguicidas, nutrientes vegetales, sustancias tóxicas o peligrosas para la salud; productos biotecnológicos, suplementos alimenticios, materias primas y aditivos que intervengan en la elaboración de los productos anteriores; así como de prevención y control de los efectos nocivos de los factores ambientales en la salud de la persona, salud ocupacional y saneamiento básico.

3.4.1 COFEPRIS y su vínculo con FEUM

La FEUM y sus Suplementos son documentos normativos que establecen especificaciones de identidad, pureza y calidad para fármacos, aditivos, medicamentos y demás insumos para la salud y, que en el sector salud, son de relevancia ya que laboratorios, fabricantes y distribuidores deben apegarse a los métodos y criterios de FEUM y sus Suplementos. Lo anterior mencionado da razones suficientes para que la FEUM y lo que contiene sean elementos observables por la COFEPRIS.

En el Reglamento de la COFEPRIS, específicamente en el artículo 12 se menciona que corresponde a la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos proponer los criterios para la elaboración y coordinar las acciones para mantener actualizada la *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, los acuerdos y catálogos básicos de sustancias químicas, tóxicas y peligrosas, plaguicidas, productos farmacéuticos y productos médicos.

3.5 La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

La Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (CPFEUM) es un cuerpo integrado por expertos en salud, que por medio de sus publicaciones se encargan de asesorar a la Secretaría de Salud. El documento normativo, por excelencia, emitido por este cuerpo colegial es la Farmacopea (FEUM), la cual está definida por Reglamento de Insumos para la Salud en su título primero, artículo 2, fracción IX como:

“al documento expedido por la Secretaría que consigna los métodos generales de análisis y los requisitos sobre identidad, pureza y calidad de los fármacos, aditivos, medicamentos, productos biológicos y demás insumos para la salud”

La CPFEUM está formada por un equipo de trabajo que se divide en *Consejo Directivo*, *Consejo Técnico* y la *Dirección Ejecutiva*, de cuya labor en conjunto surgen las publicaciones que regulan y que establecen los estándares de calidad para la producción, distribución y almacenamiento de los medicamentos.

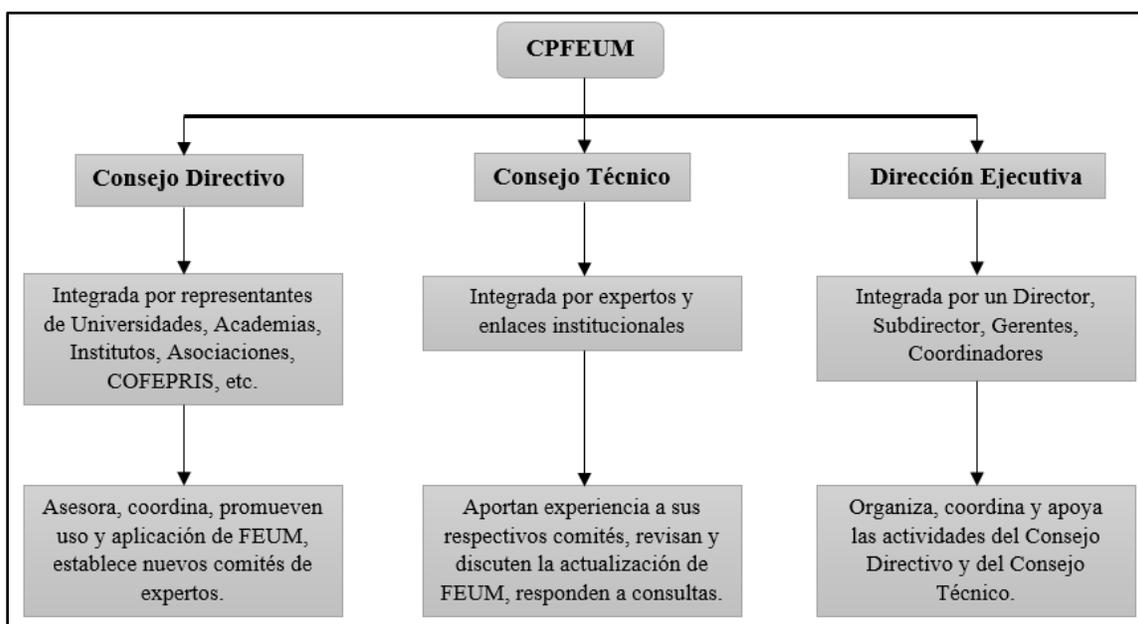


Figura 7. La CPFEUM, sus integrantes y funciones.

3.5.1 Marco jurídico de la FEUM

Un documento de relevancia y gran impacto en la salud pública como lo es la FEUM, debe ser mencionado en nuestras disposiciones jurídicas tales como acuerdos, normas, reglas, reglamentos y la LGS. Dentro de la LGS, en los artículos 200 y 258 se resalta la obligatoriedad de la FEUM, es decir,

los establecimientos que necesitan y deben poseer la FEUM y sus Suplementos oficiales para su funcionamiento, además de cumplir con lo establecido en dichos documentos.

Para el caso de los reglamentos como el Reglamento de Insumos para la Salud y el Reglamento de la COFEPRIS, se ven reflejadas las acciones para mantener a la FEUM actualizada, además de la capacidad normativa de la farmacopea, pues es común encontrar que laboratorios, fabricantes y distribuidores deben apearse a lo que dicta la FEUM para sus respectivas áreas. La FEUM también se hace presente en Acuerdos como objeto de elaboración y actualización por parte de COFEPRIS y como objeto de elaboración, revisión y actualización por parte de la CPFEUM.

Una de las regulaciones técnicas que da identidad a la FEUM es la NOM-001-SSA1-2020, *Que instituye la estructura de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos y el procedimiento para su revisión, actualización, edición y difusión*. Esta norma se instituyó partiendo de la LGS en su artículo 195 donde se señala que se debe mantener permanentemente actualizada la FEUM y de la necesidad de la participación de profesionistas en diversos campos de las ciencias farmacéuticas y áreas a fin, así como la incorporación de representantes de la autoridad sanitaria. Lo más destacable de esta NOM son sus principios generales, estructura y el proceso de emisión de la FEUM y sus Suplementos.

Finalmente, se establecieron las Reglas Internas de Operación de la CPFEUM como un conjunto de disposiciones que precisan la forma de operar dentro de la organización, su funcionamiento, integrantes y que establece las responsabilidades y principios éticos a la que los individuos deben apearse.



Figura 8. Pirámide de Hans Kelsen donde se muestra a la FEUM y su jerarquía jurídica dentro del ámbito sanitario. Basado de (Rangel Pérez, 2018).

3.5.2 Proceso de emisión de la FEUM y sus Suplementos

La actualización de la FEUM se realiza en lapsos que no excedan los 3 años, por medio de Suplementos o Ediciones. Al hablar de actualizar, se refiere a la modificación, exclusión o inclusión de contenidos.

3.5.2.1 Plan anual de trabajo

La Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia de la COFEPRIS junto con la CPFEUM se encargan de hacer público el Plan anual de trabajo dentro del primer trimestre del año en curso. En dicho programa se toman en cuenta los criterios de inclusión, exclusión y modificación.

3.5.2.2 Elaboración del borrador

El Comité de Expertos en cuestión debe encargarse de elaborar el borrador de las monografías, métodos, capítulos o apéndices sujetos a alguna actualización.

3.5.2.3 Consulta a usuarios

Todos los borradores de monografías, métodos, capítulos o apéndices aprobados deben someterse a un mecanismo llamado “Consulta a usuarios de la FEUM”, de esta manera los interesados pueden revisar, analizar, evaluar y enviar sus observaciones. Anualmente se tienen programados 4 periodos de consulta (febrero-marzo, mayo-junio, agosto-septiembre y noviembre-diciembre).

3.5.2.4 Revisión de observaciones de la consulta (Versión final)

Todas las observaciones bien sustentadas recibidas durante el periodo de consulta se deben turnar al Comité respectivo en un plazo que no exceda 10 días, de tal manera que se lleve a cabo la revisión, evaluación, aprobación, modificación y obtención de una versión final de la monografía, método, capítulo o apéndice. El Comité encargado tendrá un plazo de 6 meses para realizar estas actividades y una vez finalizadas emitirá su resolución y la turnará a la Dirección Ejecutiva de la CPFEUM, quien se encargará de hacer llegar la respuesta al usuario respectivo en un plazo no mayor a 20 días.

3.5.2.5 Edición e imprenta

La Dirección Ejecutiva de la CPFEUM se responsabiliza de realizar el proceso de edición de la FEUM, llevando a cabo las siguientes actividades: diseño de interiores y exteriores, revisión y corrección de estilo, revisión de pruebas, obtención de ISBN y la gestión de los derechos de autor.

3.5.2.6 Oficialización

Una vez que los ejemplares de FEUM y sus Suplementos están a disposición del público para su venta, la Secretaría de Salud emite un aviso por medio del DOF, donde además se indica la fecha de entrada en vigor de la publicación.

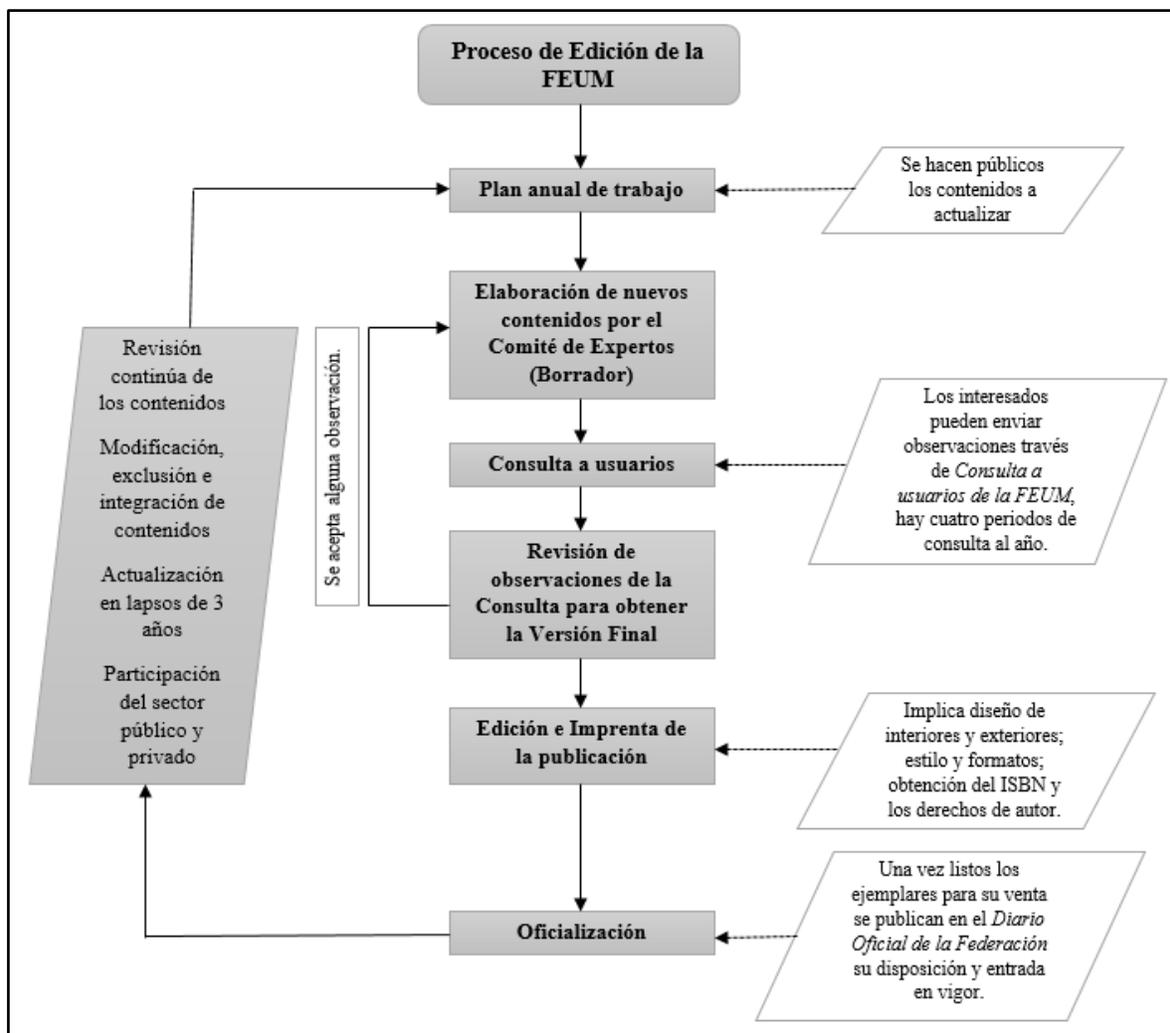


Figura 9. Resumen del proceso de edición de la FEUM.

3.6 Las complicaciones de la armonización

Ante la presencia de un suceso de talla internacional, las naciones interaccionan de acuerdo a los temas de interés, involucrando a sus profesionales para atender y desarrollar ciertas circunstancias de manera cooperativa a fin de obtener un beneficio en común, tal es el caso de ICH con sus miembros, quienes trabajan y realizan esfuerzos para armonizar requisitos técnicos y así obtener productos de la salud seguros, efectivos y de calidad.

Asegurar que un producto sea regulado de la misma manera y además elaborado bajo los mismos procesos y estándares, puede parecer sencillo a primera vista, no obstante, la armonización es un trabajo completo y por ello existen diversas barreras que pueden truncar o retardar el camino hacia la armonización:

- La armonización es un proceso que toma su tiempo: “en el ámbito internacional se requieren de años de investigación, esfuerzos y coordinación para llegar a metas concretas. Las personas que no están involucradas directamente en temas internacionales podrían pensar que el final de un acuerdo es cuando éste se firma por representantes de las naciones. Pero no es así. Pueden pasar varios meses desde el instante en que se acuerda, al momento donde se tiene un beneficio directo para la población” (COFEPRIS, Reliance, Cofepris y el ámbito internacional, 2021). Ejemplo de ello, es el tiempo que le tomó a los miembros fundadores de ICH conseguir la “armonización” de la directriz Q4B (de noviembre de 2003 a noviembre de 2010), a pesar de ello, en la actualidad aún existen ligeras discrepancias en sus métodos generales.
- Evaluaciones científicas: los procedimientos regulatorios también necesitan confiar de los aportes científicos por parte de otras autoridades regulatorias, cualquier inquietud puede tambalear o afectar la toma de decisiones, como ejemplo aplicado a ICH Q4B, sería la adopción de métodos que están validados y por lo tanto generarán resultados constantes y reproducibles.
- Deficiencias en la regulación: diversas autoridades reguladoras en América carecen de capacidad para ejercer funciones regulatorias básicas de forma integral. Al menos en nuestro país, la COFEPRIS carece de agilidad en los trámites. “Nuestro país cuenta con una creciente planta productiva farmacéutica que ha demostrado eficiencia y calidad de producción, pero si no salen con agilidad los permisos y todo tipo de trámites sanitarios, eso es un obstáculo a la eficiencia en el carril exportador” (Ramírez Coronel, 2022).

4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cada país establece requisitos específicos para aprobar el uso de medicamentos dentro de su territorio, esta situación es adversa para las industrias farmacéuticas, quienes tienen que apegarse a las disposiciones de cada nación, por ejemplo: deben formular productos de manera diferente para cada país, ejecutar pruebas clínicas para no incurrir en alguna falta ante las autoridades regulatorias y además deben de realizar pruebas analíticas diferentes de acuerdo a lo que establece cada farmacopea.

A finales del 2021 se aprobó una membresía para que México forme parte de ICH, este foro internacional reúne a las principales autoridades regulatorias y organizaciones industriales, las cuales discuten temas en los avances científicos y tecnológicos encaminados a mejorar la salud pública a nivel mundial. La misión de ICH es “lograr una mayor armonización en todo el mundo para garantizar que los medicamentos seguros, efectivos y de alta calidad, se desarrollen y registren de la manera más eficiente en cuanto a recursos. La armonización se logra a través del desarrollo de las Directrices ICH mediante un proceso de consenso científico con expertos regulatorios y de la industria que trabajan codo con codo. La clave del éxito de este proceso es el compromiso de los reguladores de ICH para implementar las Directrices finales [Traducción]” (ICH, Mission, s.f.).

ICH desempeña sus funciones de la siguiente manera: “*Formula recomendaciones* para la implementación y aplicación de guías técnicas para el registro de productos farmacéuticos; es un *Eje de comunicación* entre autoridades reguladoras y la industria farmacéutica; *Supervisa y actualiza* los requisitos técnicos para una mutua aceptación de los datos de investigación y desarrollo y; *Homologa los requisitos* para el desarrollo de nuevas tecnologías en la producción de medicamentos.” (COFEPRIS, 2022).

El ingreso de México a ICH representa una ventaja para armonizar nuestros documentos normativos y regulatorios pero el problema es ¿cómo vamos a identificar nuestras diferencias y deficiencias regulatorias?

Por tal cuestión el presente trabajo tiene la finalidad de encontrar las principales brechas entre los contenidos de los *Métodos Generales de Análisis* de la FEUM y los contenidos equivalentes encontrados en las directrices ICH. El método para esta determinación es el análisis de brechas, con el cual se pretende elaborar una matriz para identificar las principales discrepancias y, una vez identificadas proponer un plan para alcanzar la armonización entre FEUM e ICH.

5 OBJETIVOS

5.1 General

- Obtener un diagnóstico entre los contenidos farmacopeicos de la FEUM y los de ICH Q4B, a partir de un análisis de brechas, con el propósito de armonizar a nivel regulatorio nacional los criterios establecidos en los anexos de ICH Q4B.

5.2 Específicos

- Identificar las principales diferencias en los atributos, disposiciones y criterios de aceptación que establece la FEUM con respecto a las farmacopeas mencionadas en ICH Q4B a partir de una minuciosa búsqueda en sus contenidos.
- Presentar cuadros de resumen para exponer los contenidos farmacopeicos armonizados y los que difieren de los estándares internacionales utilizando una simbología.

6 METODOLOGÍA

Para desarrollar este diagnóstico se tienen en consideración los siguientes pasos:

- **Paso 1: Recolección de información FEUM e ICH.**

Se recolectan los contenidos de los *Métodos Generales de Análisis* de la FEUM que son homólogos a las directrices ICH *Q4B Pharmacopoeias*, de tal manera que la información se organizó como se muestra a continuación:

Tabla 1. Anexos de la guía ICH Q4B equivalentes a los MGA de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Guía ICH	MGA de FEUM	Farmacopeas	Versión indicada en la guía	Versión actualizada
<i>Residue on ignition/sulphated ash general chapter Q4B ANNEX 1(R1)</i>	MGA 0751. Residuo de la ignición	Ph.Eur.	2.4.14 Sulphated Ash	10.0
		JP	2.44 Residue on Ignition Test	18th Edition
		USP	<281> Residue on Ignition	USP43-NF38
<i>Test for extractable volume of parenteral preparations general chapter Q4B ANNEX 2(R1)</i>	MGA 0981. Variación de volumen	Ph.Eur.	2.9.17. Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations	10.0
		JP	6.05 Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations	18th Edition
		USP	<1> Injections General Chapter entitled "Volume in Containers"	USP43-NF38
<i>Test for particulate contamination: sub-visible particles general chapter Q4B ANNEX 3(R1)</i>	MGA 0651. Determinación de partículas en soluciones inyectables	Ph.Eur.	2.9.19. Particulate Contamination: Sub-visible Particles	10.3
		JP	6.07 Insoluble Particulate Matter Test for Injections	18th Edition
		USP	<788> Particulate Matter in Injections	USP43-NF38
<i>Microbiological examination of non-sterile products: microbial enumerations tests general chapter Q4B ANNEX 4A(R1)</i>	MGA 0571. Límites microbianos	Ph.Eur.	2.6.12. Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Microbial Enumeration Tests	10.3
		JP	4.05 Microbiological Examination of Non-Sterile Products: I. Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Microbial Enumeration Tests	18th Edition
		USP	<61> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests	USP43-NF38
<i>Microbiological examination of non-sterile products: test for specified microorganisms general chapter Q4B ANNEX 4B(R1)</i>	MGA 0571. Límites microbianos	Ph.Eur.	2.6.13. Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Tests for Specified Microorganisms	10.3
		JP	4.05 Microbiological Examination of Non-Sterile Products: II. Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Tests for Specified Microorganisms	18th Edition
		USP	<62> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms	USP43-NF38

Guía ICH	MGA de FEUM	Farmacopeas	Versión indicada en la guía	Versión actualizada
<i>Microbiological examination of non-sterile products: acceptance criteria for pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use general chapter Q4B ANNEX 4C(R1)</i>	Apéndice VII. Análisis microbiológico de productos farmacéuticos no estériles	Ph.Eur.	<i>5.1.4. Microbiological Quality of Non-Sterile Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use</i>	10.3
		JP	<i>General Information 12. Microbial Attributes of Nonsterile Pharmaceutical Products</i>	<i>18th Edition</i>
		USP	<i><1111> Microbiological Attributes of Nonsterile Pharmaceutical Products</i>	USP43-NF38
<i>Disintegration test general chapter Q4B ANNEX 5(R1)</i>	MGA 0261. Desintegración	Ph.Eur.	<i>2.9.1. Disintegration of Tablets and Capsules</i>	10.6
		JP	<i>6.09 Disintegration Test</i>	<i>18th Edition</i>
		USP	<i><701> Disintegration</i>	USP43-NF38
<i>Uniformity of dosage units general chapter Q4B ANNEX 6</i>	MGA 0299. Uniformidad de dosis	Ph.Eur.	<i>2.9.40. Uniformity of Dosage Units</i>	10.0
		JP	<i>6.02 Uniformity of Dosage Units</i>	<i>18th Edition</i>
		USP	<i>General Chapter <905> Uniformity of Dosage Units</i>	USP43-NF38
<i>Dissolution test general chapter Q4B ANNEX 7(R2)</i>	MGA 0291. Disolución	Ph.Eur.	<i>2.9.3. Dissolution Test for Solid Dosage Forms</i>	10.0
		JP	<i>6.10 Dissolution Test</i>	<i>18th Edition</i>
		USP	<i><711> Dissolution</i>	USP43-NF38
<i>Sterility test general chapter Q4B ANNEX 8(R1)</i>	MGA 0381. Esterilidad	Ph.Eur.	<i>2.6.1. Sterility</i>	10.0
		JP	<i>4.06 Sterility Test</i>	<i>18th Edition</i>
		USP	<i><71> Sterility Tests</i>	USP43-NF38
<i>Tablet friability general chapter Q4B ANNEX 9(R1)</i>	MGA 1041. Friabilidad	Ph.Eur.	<i>2.9.7. Friability of Uncoated Tablets</i>	10.0
		JP	<i>General Information 26. Tablet Friability Test</i>	<i>18th Edition</i>
		USP	<i><1216> Tablet Friability</i>	USP43-NF38
<i>Polyacrylamide gel electrophoresis general chapter Q4B ANNEX 10(R1)</i>	MGA 0311. Electroforesis	Ph.Eur.	<i>2.2.31. Electrophoresis entitled Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE)</i>	10.0
		JP	<i>General Information 23. SDS-Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i>	<i>18th Edition</i>
		USP	<i><1056> Biotechnology-derived Articles – Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i>	USP43-NF38

Guía ICH	MGA de FEUM	Farmacopeas	Versión indicada en la guía	Versión actualizada
<i>Capillary electrophoresis general chapter Q4B ANNEX 11</i>	MGA 0312. Electroforesis capilar	Ph.Eur.	<i>2.2.47. Capillary Electrophoresis</i>	10.1
		JP	<i>General Information 4. Capillary Electrophoresis</i>	<i>18th Edition</i>
		USP	<i>General Information Chapter <1053> Biotechnology-derived Articles – Capillary Electrophoresis</i>	USP43-NF38
<i>Analytical sieving general chapter Q4B ANNEX 12</i>	MGA 0891. Determinación de la distribución del tamaño de partícula por tamizado analítico	Ph.Eur.	<i>2.9.38. Particle-size Distribution Estimation by Analytical Sieving</i>	10.0
		JP	<i>3.04 Particle Size Determination entitled Method 2. Analytical Sieving Method</i>	<i>18th Edition</i>
		USP	<i>General Chapter <786> Particle Size Distribution Estimation by Analytical Sieving</i>	USP43-NF38
<i>Bulk density and tapped density of powders general chapter Q4B ANNEX 13</i>	MGA 1031. Densidad aparente y densidad compactada de polvos	Ph.Eur.	<i>2.9.34. Bulk Density and Tapped Density of Powders</i>	10.0
		JP	<i>3.01 Determination of Bulk and Tapped Densities</i>	<i>18th Edition</i>
		USP	<i>General Chapter <616> Bulk Density and Tapped Density of Powders</i>	USP43-NF38
<i>Bacterial endotoxins test general chapter Q4B ANNEX 14</i>	MGA 0316. Determinación de endotoxinas bacterianas	Ph.Eur.	<i>2.6.14. Bacterial Endotoxins</i>	10.0
		JP	<i>4.01 Bacterial Endotoxins Test</i>	<i>18th Edition</i>
		USP	<i>General Chapter <85> Bacterial Endotoxins Test</i>	USP43-NF38

- **Paso 2: Indicar el método elegido para poder llevar a cabo un análisis comparativo.**

Se considera utilizar el análisis de brechas debido a la claridad con la que se pueden exponer las diferencias entre el estado actual de FEUM y como se proyecta a futuro, considerando que el análisis de brechas “es una herramienta de análisis para comparar el estado y desempeño real de una organización, estado o situación en un momento dado, respecto a uno o más puntos de referencia seleccionados de orden local, regional, nacional y/o internacional. El resultado esperado es la generación de estrategias y acciones para llegar al referente u objetivo futuro deseado” (Ruiz Ballén, 2012).

A continuación se presentan los pasos y la preparación para el análisis de brechas:

Tabla 2. Pasos a seguir en un análisis de brechas.

Interrogantes	Aspectos de la propuesta
¿Cuál es la situación actual que se desea estudiar?	Debido a que México acaba de incorporarse como miembro de ICH, nuestras disposiciones jurídicas no se encuentran del todo alineadas a lo que dictan las directrices de ICH, por tanto, debemos llevar a cabo una minuciosa revisión de nuestros contenidos para identificar diferencias.
¿Cuál es el objetivo a futuro?	Llegar a un estado de armonización entre los contenidos FEUM e ICH.
¿Cuál es la principal acción para homologar la brecha entre el estado actual y el objetivo?	Identificar las diferencias entre FEUM e ICH, con lo que se puede trabajar para que los contenidos de FEUM se alineen a los criterios ICH.
¿Cuáles son los planes y las acciones requeridas para alcanzar el estado deseado?	<p>Desarrollar un análisis de brechas que permita distinguir las diferencias en contenidos FEUM e ICH, todo ello mediante una minuciosa revisión de sus contenidos.</p> <p>Comunicar a las principales autoridades involucradas del ámbito regulatorio farmacéutico.</p> <p>Atender la evolución de un proceso legal para hacer modificaciones normativas.</p> <p>Incorporar en los planes anuales de trabajo de los correspondientes comités (<i>Comité de Métodos Generales de Análisis</i> y <i>Comité de Bioensayo y pruebas microbiológicas</i>) de expertos, los métodos a actualizar para implementar adecuadamente las directrices ICH.</p>

Tabla 3. Preparación del análisis de brechas.

Puntos de consideración	Aspectos de la propuesta
Definir con claridad cuál es la brecha que se desea analizar.	Los miembros fundadores de ICH se caracterizan por ser países desarrollados (Europa, Japón y Estados Unidos), los cuales establecieron directrices basadas en el avance científico y tecnológico, sin dejar de lado que constantemente realizan consensos para estar actualizados y de esta manera garantizar la calidad, eficiencia y seguridad de insumos para la salud. México con su reciente integración a ICH debe de ponerse al tanto de estas directrices para poder homologar los atributos, disposiciones y criterios de aceptación contenidos en la FEUM con respecto a las guías ICH.
Identificar quienes están implicados en la brecha.	ICH. Farmacopea Europea. Farmacopea Japonesa. USP. COFEPRIS. CPFEUM. Comité de Métodos Generales de Análisis. Comité de Bioensayo y pruebas microbiológicas. Usuarios de la FEUM.
Instituir cuales son las causas más relevantes que determinan la brecha.	La reciente incorporación de México como miembro de ICH. Avance tecnológico de los miembros fundadores.
Equilibrar las diferencias de comportamiento entre los sistemas a comparar entre la brecha.	Para poder equilibrar las diferencias de los contenidos de los Métodos Generales de Análisis de FEUM respecto a los establecidos en ICH, se realizará una “matriz comparativa” (ver tabla 4) donde se plasmarán los textos que son homólogos a los textos de la Farmacopea Europea, Farmacopea Japonesa y Farmacopea de los Estados Unidos.
Equilibrar los indicadores de la situación actual y elaborar un listado con la finalidad de calcular la brecha.	“Tablas de resumen” (ver tabla 5) que demuestren el estado de armonización.
Diseñar con claridad el objetivo o estado futuro esperado.	Obtener un diagnóstico entre los contenidos farmacopeicos de la FEUM y los de ICH, a partir de un análisis de brechas, con el propósito de armonizar a nivel regulatorio nacional los criterios de ICH.

Puntos de consideración	Aspectos de la propuesta
Delimitar acciones a seguir para acortar la brecha.	Para armonizar los contenidos de los Métodos generales de análisis, deben ser revisados y actualizados, para ello tienen que ser incorporados al <i>Plan anual de trabajo</i> y posteriormente sometidos a <i>Consulta a usuarios de la FEUM</i> , con ello se obtendrá una versión final armonizada de los métodos.
Formar los diferentes escenarios que existen para acortar la brecha.	Existen dos escenarios para realizar ajustes a los textos de la FEUM y, de esta manera, llegar a un estado de armonización. Estas actividades se describen en el <i>Proceso de emisión de la FEUM y sus Suplementos</i> establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, <i>Que instituye la estructura de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos y el procedimiento para su revisión, actualización, edición y difusión</i> . Dichos escenarios son: <ul style="list-style-type: none"> • Incorporar las modificaciones al <i>Plan anual de trabajo</i> de los Comités de Métodos Generales de Análisis y de Bioensayo y pruebas microbiológicas. • Someter a propuesta los textos ajustados mediante la <i>Consulta a usuarios de la FEUM</i>, para obtener sugerencias puntuales.
Identificar los recursos necesarios para disminuir o eliminar la brecha.	Recurso intelectual (Coordinador y expertos de los Comités de Métodos Generales de Análisis y Bioensayo y pruebas microbiológicas), en cuyas manos recae el seguimiento de actividades para dar revisión permanente de la FEUM. Soporte de la Dirección Ejecutiva de la CPFEUM, quienes establecerán sistemas y procedimientos para el buen funcionamiento de la FEUM. COFEPRIS por medio de la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, cuyo objetivo es participar en la elaboración, revisión y actualización de la FEUM.
Establecer tiempos a considerar para la disminución o eliminación de la brecha.	Pueden ser en un intervalo de tiempo de 5 meses a 2 años (tiempo necesario para que este proyecto sea considerado en el plan anual de trabajo, posteriormente sometido a consulta a usuarios de la FEUM para finalmente revisar y actualizar los métodos involucrados) o incluso depender de los tiempos establecidos por COFEPRIS.

- **Paso 3: Elaboración de una matriz comparativa entre los contenidos FEUM e ICH Q4B.**

Al consultar las directrices ICH se hace la indicación de que la información de las farmacopeas de los miembros fundadores es intercambiable, ya que en ellas se establecen los atributos, disposiciones y criterios armonizados. Con este señalamiento se establece un formato para indicar las principales brechas, todo ello con ayuda de una simbología, lo cual se muestra a continuación:

<i>Simbología</i>	
	Los textos armonizados no tendrán un señalamiento específico.
◆ Texto ◆	Atributos o disposiciones no armonizadas (Texto no armonizado).
◇ Texto ◇	Requisitos locales (Texto no armonizado).
[...] Texto o Texto [...]	El párrafo original fue cortado para que coincida con el orden de los párrafos de los contenidos de la FEUM.
NE	No Establecido (quiere decir que no aparece en alguna o algunas farmacopeas y por lo tanto no hay armonización).
► Texto ◄	Texto que debe estar presente en FEUM para estar completamente armonizado.

Tabla 4. Ejemplo de la matriz comparativa.

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA (NOMBRE DEL MÉTODO)			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
Nombre del Método	Nombre del Método	Nombre del Método	Nombre del Método
Párrafo del MGA de la FEUM	Párrafo equivalente al de FEUM	Párrafo equivalente al de FEUM	Párrafo equivalente al de FEUM

- **Paso 4: Resumen del análisis comparativo.**

A partir de la matriz se elabora una tabla a modo de resumen del análisis de brechas, donde se indican los atributos, disposiciones y criterios armonizados y no armonizados de acuerdo con las principales brechas encontradas entre los contenidos de las farmacopeas, en dichas tablas también se colocan los requerimientos de FEUM para disminuir la brecha actual y así alcanzar la armonización.

Tabla 5. Ejemplo de la tabla de resumen.

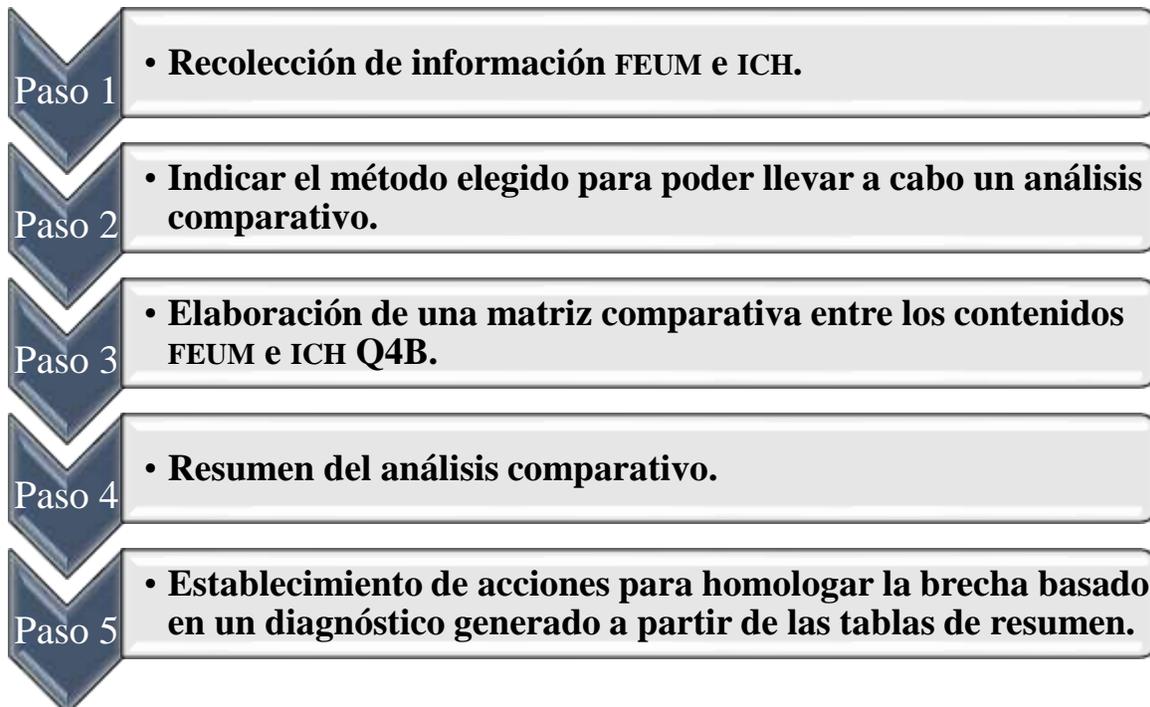
Nombre del método:				
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP
Requerimientos a FEUM para su armonización				

Simbología: +, armonizado; -, no armonizado para FEUM; /, no armonizado para otra farmacopea.

- **Paso 5: Establecimiento de acciones para homologar la brecha basado en un diagnóstico generado a partir de las tablas de resumen.**

Proponer acciones teóricas tomando en cuenta las principales discrepancias obtenidas del análisis de brechas y basándose en el Proceso de emisión de la FEUM y sus Suplementos.

6.1 Diagrama de flujo de los pasos a seguir en esta metodología



7 RESULTADOS

7.1 Resumen del análisis comparativo

Con la finalidad de comprender el estado de armonización de cada uno de los apartados de las farmacopeas abordadas en este trabajo se estableció la siguiente simbología:

<i>Simbología</i>	
+	Armonizado.
-	No armonizado para FEUM.
/	No armonizado para alguna farmacopea de los miembros fundadores de ICH, estos son señalados, más no son el objeto de estudio de este trabajo.

7.1.1 Resumen del MGA equivalente al Anexo 1 (R1) de ICH Q4B

Nombre del método:		MGA 0751. RESIDUO DE LA IGNICIÓN			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP	
Descripción	+	/	+	+	
Procedimiento	+	+	+	+	
Interpretación	+	+	+	+	
Requerimientos a FEUM para su armonización	En todos los apartados, podemos considerar a la FEUM como armonizada con respecto a las demás farmacopeas, hay pequeñas diferencias en los contenidos que pueden ser modificados para coincidir con las farmacopeas.				
	La FEUM proporciona un apartado de Cálculos que puede eliminarse por su obviedad o pueden ser señalados como no armonizado.				

7.1.2 Resumen del MGA equivalente al Anexo 2 (R1) de ICH Q4B

Nombre del método:		MGA 0981. VARIACIÓN DE VOLUMEN			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP	
Introducción y consideraciones	-	+	+	+	
Envases monodosis	-	+	+	+	
Envases multidosis	+	+	+	+	
Cartuchos y jeringas precargadas	-	+	+	+	
Infusiones parenterales	-	+	+	+	
Requerimientos a FEUM para su armonización	En la introducción y consideraciones de la monografía, la FEUM debe adoptar lo que estipulan las demás farmacopeas.				
	En el apartado de <i>Envases monodosis</i> , la FEUM no tiene un apartado que indique los contenidos de esta disposición, además la toma de muestra de estos envases no es igual a la indicada por el resto de las farmacopeas, por lo que la FEUM debe implementar y adoptar algunas disposiciones de las farmacopeas internacionales.				
	A pesar de que el contenido del apartado de <i>Envases multidosis</i> es considerado como armonizados, la FEUM debe señalar con un encabezado el nombre de este apartado.				
	Con lo que respecta a los apartados de <i>Cartuchos y jeringas precargadas</i> e <i>Infusiones parenterales</i> , la FEUM debe implementarlos completamente para poder armonizar la monografía.				

7.1.3 Resumen del MGA equivalente al Anexo 3 (R1) de ICH Q4B

Nombre del método: MGA 0651. DETERMINACIÓN DE PARTÍCULAS EN SOLUCIONES INYECTABLES				
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP
Introducción	+	+	+	+
MÉTODO I. Prueba de Conteo de Partículas por Oscurecimiento de la Luz	-	+	+	+
MÉTODO II. Prueba de Conteo Microscópico de Partículas	-	+	+	+
Requerimientos a FEUM para su armonización	El apartado introductorio de FEUM es distinto, sin embargo se consideró armonizado debido a que su descripción tiene el mismo significado al descrito por las otras farmacopeas. Hay textos de FEUM en el apartado introductorio que pueden clasificarse como no armonizados.			
	En los contenidos FEUM de los <i>Métodos I y II</i> , hay textos que incluyen consideraciones adicionales dentro de los métodos, por lo que no se considera a estos apartados como armonizados, difícilmente estos contenidos adicionales pueden ser eliminados, por lo que la FEUM debe mantenerlos como texto no armonizado o incluirlos dentro de disposiciones locales.			

7.1.4 Resumen del MGA equivalente al Anexo 4A (R1) de ICH Q4B

Nombre del método: MGA 0571. LÍMITES MICROBIANOS (CUENTA DE MICROORGANISMOS)				
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP
Introducción	-	+	+	+
Procedimientos generales	-	+	+	+
Métodos de recuento	+	+	+	+
Prueba de promoción del crecimiento, idoneidad del método de conteo y controles negativos				
Consideraciones generales	-	+	+	+
Preparación de cepas de prueba	+	+	+	+
Control negativo	-	+	+	+
Promoción del crecimiento de los medios	+	+	+	+
Idoneidad del método de recuento en presencia de producto	+	+	+	+
Prueba de productos				

Nombre del método:		MGA 0571. LÍMITES MICROBIANOS (CUENTA DE MICROORGANISMOS)			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP	
Cantidad utilizada para la prueba	+	+	+	+	
Examen del producto	+	+	+	+	
Interpretación de los resultados	-	+	+	+	
Requerimientos a FEUM para su armonización	El contenido introductorio de FEUM no está homologado con respecto al resto de las farmacopeas, por lo que debe implementarse la adopción de este contenido.				
	En el apartado de <i>Procedimientos generales</i> , la FEUM tiene una mínima diferencia en su contenido, la cual puede indicarse como no armonizada o puede modificarse para ser igual al resto de las farmacopeas. También se detectó la carencia de un fragmento de texto.				
	Dentro del apartado de <i>Consideraciones generales</i> , la FEUM carece del contenido que tienen implementado las demás farmacopeas.				
	En el apartado de <i>Control negativo</i> de la FEUM falta adjuntar un fragmento de texto para estar completamente homólogos con las farmacopeas mencionadas en ICH.				
	La FEUM debe anexar un párrafo en el apartado de <i>Promoción del crecimiento de los medios</i> para estar completamente equiparados con las demás farmacopeas.				
	En el apartado de <i>Idoneidad del Método de Recuento en Presencia de Producto</i> la preparación de la muestra de Líquidos viscosos debe indicarse como una disposición local.				
	En el apartado de <i>Interpretación de los resultados</i> , la FEUM debe incorporar un párrafo para la interpretación cuando se describe un criterio de aceptación para la calidad microbiológica.				

7.1.5 Resumen del MGA equivalente al Anexo 4B (R1) de ICH Q4B

Nombre del método:		MGA 0571. LÍMITES MICROBIANOS (MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS)			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP	
Introducción	-	+	+	+	
Procedimientos generales	+	+	+	+	
Propiedades de promoción del crecimiento e inhibitorias de los medios, idoneidad de la prueba y controles negativos					
Preparación de cepas de prueba	+	+	+	+	
Control negativo	-	+	+	+	
Promoción del crecimiento y propiedades inhibitorias de los medios	+	+	+	+	
Idoneidad del método de prueba	+	+	+	+	

Nombre del método:		MGA 0571. LÍMITES MICROBIANOS (MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS)			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP	
Prueba de productos					
Bacterias gramnegativas tolerantes a la bilis	+	+	+	+	
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	
<i>Salmonella</i>	+	+	+	+	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	+	+	
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	
<i>Clostridia</i>	+	+	+	+	
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	
Soluciones recomendadas y medios de cultivo	-	+	+	+	
Requerimientos a FEUM para su armonización	La FEUM tiene un apartado introductorio que no coincide con las demás farmacopeas, por lo que debe señalarse como no armonizado. Además, el texto de FEUM que se asemeja al apartado introductorio del resto de las farmacopeas no está posicionado al inicio de la monografía, sino en un apartado titulado <i>DETERMINACIÓN DE MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS</i> .				
	En el apartado de <i>Control negativo</i> , la FEUM necesita adicionar texto en su contenido para estar homologado con las farmacopeas indicadas en ICH.				
	En el apartado de <i>Promoción del crecimiento y propiedades inhibitoras de los medios</i> , a pesar de considerarse como armonizado, los contenidos de FEUM no son iguales a los señalados por las demás farmacopeas, por lo que puede implementarse un cambio en los textos para asegurar la similitud con las farmacopeas Europea, Japonesa y de Estados Unidos.				
	En el apartado de <i>Idoneidad del método de prueba</i> , a pesar de considerarse como armonizado, los contenidos de FEUM no son iguales a los señalados por las demás farmacopeas, por lo que puede implementarse un cambio en los textos para asegurar la similitud con las farmacopeas Europea, Japonesa y de Estados Unidos.				
	La FEUM en el apartado de <i>Prueba de productos</i> , tiene descripciones muy similares al resto de las farmacopeas por lo que se considera que esta armonizado, sin embargo se puede realizar esfuerzos para homologar los contenidos.				
	Para el apartado de <i>Soluciones recomendadas y medios de cultivo</i> la FEUM necesita modificar sus contenidos para ser similar con las demás farmacopeas.				

7.1.6 Resumen del MGA equivalente al Anexo 4C (R1) de ICH Q4B

APÉNDICE VII. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NO ESTÉRILES				
Nombre del método:				
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP
Criterios de aceptación para determinar la calidad microbiológica	+	+	+	+
Requerimientos a FEUM para su armonización	A pesar de que, en su mayoría, los textos de FEUM son similares al resto de las farmacopeas, fueron detectados algunos atributos que pueden pertenecer a atributos locales y no armonizados.			

7.1.7 Resumen del MGA equivalente al Anexo 5 (R1) de ICH Q4B

MGA 0261. DESINTEGRACIÓN				
Nombre del método:				
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP
Introducción	-	+	+	+
Aparato	+	+	+	+
Procedimiento	-	/	/	/
Interpretación	+	+	+	+
Requerimientos a FEUM para su armonización	En la Introducción de este método general hay discrepancias en terminologías y se presentan algunos párrafos adicionales dentro de FEUM por lo que pueden establecerse acciones para homologar las terminologías y los párrafos.			
	En la sección de <i>Aparato</i> se hace referencia al aparato y sus aditamentos, en su mayoría, los textos de FEUM corresponden a las otras farmacopeas, sin embargo, la FEUM maneja otras dimensiones del aparato, sus componentes y aditamentos. Estas diferencias pueden mantenerse como requerimientos locales o pueden emprenderse acciones para establecer lo que señalan las otras farmacopeas.			
	Con lo que respecta a <i>Procedimiento</i> , en las tabletas convencionales (o de liberación inmediata) no hay discrepancias, sin embargo, cada farmacopea indica procedimientos no armonizados para otros tipos de formas farmacéuticas.			

7.1.8 Resumen del MGA equivalente al Anexo 6 de ICH Q4B

Nombre del método:		MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP	
Introducción y generalidades	-	+	+	+	
Uniformidad de contenido					
Descripción	-	+	+	+	
Formas farmacéuticas sólidas	-	+	+	+	
Formas farmacéuticas líquidas o semisólidas	-	+	+	+	
Cálculo del valor de aceptación	+	+	+	+	
Variación de masa					
Descripción	-	+	+	+	
Tabletas sin recubrir o recubiertas con película	+	+	+	+	
Cápsulas duras	+	+	+	+	
Cápsulas blandas	+	+	+	+	
Formas farmacéuticas sólidas distintas de las tabletas y cápsulas	-	+	+	+	
Formas farmacéuticas líquidas	-	+	+	+	
Cálculo del valor de aceptación	+	+	+	+	
Criterios	+	+	+	+	
Requerimientos a FEUM para su armonización	En el contenido introductorio y de generalidades, la FEUM debe alinearse totalmente a lo descrito por las otras farmacopeas.				
	En la descripción de Uniformidad de contenido, la FEUM debe alinearse a lo que indican las demás farmacopeas, también debe señalar su contenido adicional como no armonizado o como algún requerimiento local.				
	En los apartados de <i>Formas farmacéuticas sólidas</i> y <i>Formas farmacéuticas líquidas o semisólidas</i> , la FEUM debe hacer modificaciones en su contenido para alinearse al resto de las farmacopeas.				
	Es importante señalar que la FEUM, dentro de sus textos en Uniformidad de contenido, también arroja disposiciones para Supositorios y sistemas transdérmicos y la Expresión de resultados de dichas formas farmacéuticas, por lo que es necesario que esas disposiciones sean señaladas como requerimientos locales.				
	En la descripción de Variación de masa, la FEUM debe alinearse completamente a lo que dictan las demás farmacopeas.				

	En el apartado de <i>Cápsulas duras</i> en Variación de masa, a pesar de considerarse como armonizado, la FEUM también incluye sólidos y sólidos estériles, en envases de dosis única, estas disposiciones deben ser señaladas como requerimientos locales.
	La FEUM carece de los apartados <i>Formas farmacéuticas sólidas distintas de las tabletas y cápsulas</i> y <i>Formas farmacéuticas líquidas</i> con respeto a las farmacopeas mencionadas en ICH, por lo que debe implementar estos contenidos. Por otra parte, la FEUM dispone de un apartado para <i>Soluciones para inhalación, envasadas en frasco ampula de vidrio o de plástico, destinadas para uso en nebulizadores</i> , el cual debe ser señalado como un requerimiento local.
	En el apartado de <i>Criterios</i> , la FEUM se muestra armonizada con el resto de las farmacopeas, sin embargo, también presenta criterios para Supositorios y Sistemas trasdérmicos, los cuales deben ser señalados como requerimientos locales.
	Finalmente, para esta monografía, la FEUM hace disposición de contenidos adicionales en comparación con el resto de las farmacopeas, estas disposiciones son: Uniformidad de dosis por variación de masa de las preparaciones en envases multidosis y VARIACIÓN DE MASA DE VITAMÍNICOS (CÁPSULAS y TABLETAS). Dichos contenidos deben marcarse como no armonizados (o como requerimientos locales).

7.1.9 Resumen del MGA equivalente al Anexo 7 (R2) de ICH Q4B

Nombre del método:		MGA 0291. DISOLUCIÓN			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP	
Introducción	-	+	+	+	
Aparato 1 (canastas)	+	+	+	+	
Aparato 2 (paletas)	-	+	+	+	
Aparato 3 (cilindro alternativo)	-	+	/	+	
Aparato 4 (celda de flujo continuo)	-	+	+	+	
Procedimiento para el aparato 1 o 2:					
Formas de dosificación de liberación convencional	-	+	+	+	
Formas de dosificación de liberación prolongada	-	+	+	+	
Formas de dosificación de liberación retardada	-	+	/	+	
Procedimiento para el aparato 3:					
Formas de dosificación de liberación convencional	-	+	/	+	

Nombre del método:		MGA 0291. DISOLUCIÓN			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP	
Formas de dosificación de liberación prolongada	-	+	/	+	
Formas de dosificación de liberación retardada	-	+	/	+	
Procedimiento para el aparato 4:					
Formas de dosificación de liberación convencional	-	+	+	+	
Formas de dosificación de liberación prolongada	-	+	+	+	
Formas de dosificación de liberación retardada	-	+	/	+	
Interpretación:					
Formas de dosificación de liberación convencional	+	+	+	+	
Formas de dosificación de liberación prolongada	-	+	+	+	
Formas de dosificación de liberación retardada	-	+	/	+	
Requerimientos a FEUM para su armonización	En el apartado introductorio, la FEUM dispone recomendaciones diferentes al resto de las farmacopeas, además incluye los medios enzimáticos para la prueba, por lo que este contenido puede indicarse como no armonizado.				
	Con relación al <i>Aparato 2 (paletas)</i> , el contenido de FEUM no coincide con las demás farmacopeas, por lo que se debe considerar la adopción de las disposiciones farmacopeicas extranjeras. Otro punto a destacar es que la FEUM indica que se debe realizar una calibración mecánica de los aparatos 1 y 2 (<i>Tabla 0291.1. Variables y puntos generales a considerar/verificar, Tabla 0291.2. Calibración de las variables mecánicas de los aparatos 1 y 2 y Tabla 0291.3. Variables funcionales o de operación de los aparatos 1 y 2</i>), dicho apartado y tablas deben ser consideradas como no armonizadas.				
	El <i>Procedimiento para el Aparato 1 y 2</i> están vinculados en todas las farmacopeas, excepto que para FEUM existen diferencias en sus contenidos en lo que respecta al resto, estas diferencias deben ser implementadas por la FEUM, de lo contrario no se encuentra armonizada. También la FEUM solo describe la prueba para <i>Formas de dosificación de liberación convencional</i> .				
	La FEUM debe implementar en sus contenidos al <i>Aparato 3 (cilindro alternativo)</i> , <i>Aparato 4 (celda de flujo continuo)</i> , así como sus respectivos <i>Procedimientos</i> no solo para <i>Formas de dosificación de liberación convencional</i> sino también para <i>Formas de dosificación de liberación prolongada y Formas de dosificación de liberación retardada</i> con su respectiva <i>Interpretación</i> .				

7.1.10 Resumen del MGA equivalente al Anexo 8 (R1) de ICH Q4B

Nombre del método:		MGA 0381. ESTERILIDAD			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP	
Introducción	-	+	+	+	
Precauciones contra la contaminación microbiana	-	+	+	+	
Medios de cultivo y temperaturas de incubación	+	+	+	+	
Prueba de idoneidad del método	+	+	+	+	
Prueba de esterilidad del producto a examinar	+	+	+	+	
Observación e interpretación de resultados	+	+	+	+	
Aplicación de la prueba a preparados parenterales, oftálmicos y otros no inyectables requeridos para cumplir con la prueba de esterilidad	+	+	+	+	
Número mínimo de elementos a prueba	-	+	+	+	
Requerimientos a FEUM para su armonización	En la parte introductoria, lo que establece la FEUM no es exactamente igual a lo mencionado por el resto de las farmacopeas, de tal manera que puede adoptarse el contenido introductorio de estas farmacopeas.				
	En el apartado de <i>Precauciones contra la contaminación microbiana</i> , el equivalente de FEUM no presenta los mismos contenidos, por lo que es necesario adoptar lo que señalan las otras farmacopeas. Además la FEUM señala otras condiciones que pueden ser identificadas como requerimientos locales.				
	Con lo que respecta a <i>Medios de cultivo y temperaturas de incubación</i> la FEUM presenta contenidos muy similares al compararlos con el resto de las farmacopeas, sin embargo hay textos faltantes que deben ser implementados.				
	En la <i>Prueba de esterilidad del producto a examinar</i> , la FEUM carece de pocos fragmentos de textos que deben ser implementados. A pesar de considerarse como armonizada, la FEUM hace referencia a pruebas (adicionales en comparación con el resto de las farmacopeas) de productos que deben ser señalados como no armonizados, tales como: sólidos para inyección no antibióticos, antibióticos sólidos para inyección (envases < 5 g), antibióticos sólidos para inyección (envases ≥ 5 g), antibióticos sólidos, mezclas y graneles, jeringas prellenadas, productos estériles en aerosol, dispositivos médicos cuyo interior se indica es estéril, jeringas vacías estériles, sólidos, suturas, algodón, gasas, uniformes quirúrgicos y artículos relacionados, dispositivos estériles y catéteres.				
	Las farmacopeas Europea, Japonesa y de Estados Unidos tienen un apartado llamado <i>Número mínimo de elementos a prueba</i> , dicho apartado debe ser implementado por la FEUM.				

7.1.11 Resumen del MGA equivalente al Anexo 9 (R1) de ICH Q4B

Nombre del método:		MGA 1041. FRIABILIDAD			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP	
Descripción	+	+	+	+	
Aparato	+	+	+	+	
Procedimiento	+	+	+	+	
Interpretación	+	+	+	+	
Requerimientos a FEUM para su armonización	En resumen, los contenidos de FEUM son muy similares a las farmacopeas mencionadas en ICH, no obstante, se pueden tomar medidas para igualar totalmente los contenidos.				
	La FEUM incluye un apartado de <i>Cálculos</i> , que puede ser eliminado por su obiedad o marcarlo como no armonizado.				

7.1.12 Resumen del MGA equivalente al Anexo 10 (R1) de ICH Q4B

Nombre del método:		MGA 0311. ELECTROFORESIS			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP	
Introducción	-	+	+	+	
Características de los geles de poliacrilamida	-	+	+	+	
Electroforesis en gel desnaturalizante de poliacrilamida	-	+	+	+	
Características de la electroforesis en gel del sistema tampón discontinuo	-	+	+	+	
Preparación de geles de poliacrilamida SDS tampón verticales discontinuos	-	+	+	+	
Electroforesis en gel de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida: geles de concentración en gradiente	-	+	+	+	
Detección de proteínas en geles	-	+	+	+	
Registro de resultados	-	+	+	+	
Determinación de la masa molecular	-	+	+	+	
Validación de la prueba	-	+	+	+	

Nombre del método:		MGA 0311. ELECTROFORESIS			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP	
Cuantificación de impurezas	-	+	+	+	
Requerimientos a FEUM para su armonización	Los contenidos de FEUM no están armonizados. Es necesario implementar la adopción de los textos de las farmacopeas mencionadas en ICH.				

7.1.13 Resumen del MGA equivalente al Anexo 11 de ICH Q4B

Nombre del método:		MGA 0312. ELECTROFORESIS CAPILAR			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP	
Principios generales	-	+	+	+	
Aparato	-	+	+	+	
Electroforesis de Zona Capilar	-	+	+	+	
Electroforesis en Gel Capilar	-	+	+	+	
Enfoque Isoeléctrico Capilar	-	+	+	+	
Cromatografía Electrocinética Micelar	-	+	+	+	
Cuantificación	-	+	+	+	
Idoneidad del sistema	-	+	+	+	
Requerimientos a FEUM para su armonización	Los contenidos de FEUM no están del todo armonizados, a pesar de que los apartados coinciden, los textos no son similares. Es necesario implementar la adopción de los textos de las farmacopeas mencionadas en ICH.				

7.1.14 Resumen del MGA equivalente al Anexo 12 de ICH Q4B

Nombre del método:		MGA 0891. DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA POR TAMIZADO ANALÍTICO			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP	
Introducción	+	+	+	+	
Principios del tamizado analítico	+	+	+	+	
Tamices de prueba	-	+	+	+	
Métodos de tamizado	+	+	+	+	
Interpretación	+	+	+	+	
Requerimientos a FEUM para su armonización	Los contenidos de FEUM en los apartados de <i>Introducción</i> y <i>Principios de tamizado analítico</i> resultan homólogos en comparación con el resto de las farmacopeas, sin embargo hay ausencia de texto en				

	algunos párrafos, por lo que debe considerarse la implementación de estos textos para estar completamente armonizados.
	En el apartado de <i>Tamices de prueba</i> , la FEUM tiene contenidos con discrepancias significativas al resto de las farmacopeas, algunas diferencias pueden ser adoptadas y otras deben mantenerse como disposiciones no armonizadas. Una de las principales diferencias son las tablas: <i>Tabla 0891.1</i> . Aberturas de las mallas de referencia y <i>Tabla 0891.2</i> . Clasificación de los sólidos por su tamaño, las cuales deben adoptar los criterios de las farmacopeas Europea, Japonesa y de Estados Unidos.
	La FEUM, dentro de este <i>Método General de Análisis</i> , tiene un apartado no armonizado llamado FINURA DE POLVO, el cual puede ser indicado como una disposición local.

7.1.15 Resumen del MGA equivalente al Anexo 13 de ICH Q4B

Nombre del método:	MGA 1031. DENSIDAD APARENTE Y DENSIDAD COMPACTADA DE POLVOS			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP
Densidad aparente	+	+	+	+
Método 1: Medición en una probeta graduada	+	+	+	+
Método 2: Medición en un volúmetro	+	+	+	+
Método 3: Medición en un recipiente	+	+	+	+
Densidad compactada	+	+	+	+
Método 1	+	+	+	+
Método 2	+	+	+	+
Método 3	+	+	+	+
Medidas de compresibilidad del polvo	+	+	+	+
Requerimientos a FEUM para su armonización	A pesar de que, en su mayoría los textos de FEUM son similares al resto de las farmacopeas, fueron detectados algunos fragmentos de textos que faltan implementar para llegar al estado de armonización.			
	En lo que concierne a los <i>Métodos 1</i> y <i>2</i> de Densidad compactada de la FEUM, estos se encuentran alternos al del resto de las farmacopeas, es decir, el <i>Método 1</i> de FEUM corresponde con el <i>Método 2</i> del resto de las farmacopeas y el <i>Método 2</i> de FEUM corresponde al <i>Método 1</i> de dichas farmacopeas, no obstante, sus disposiciones son similares.			
	En el apartado de <i>Medidas de compresibilidad del polvo</i> , la FEUM presenta una tabla adicional (<i>Tabla 1031.1</i> . Índice de compresibilidad e índice de Hausner.), la cual puede considerarse como requerimiento local y por lo tanto no se encuentra armonizada.			

7.1.16 Resumen del MGA equivalente al Anexo 14 de ICH Q4B

Nombre del método:		MGA 0316. DETERMINACIÓN DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS			
Atributos, disposiciones o criterios	FEUM	Ph. Eur.	JP	USP	
Introducción	-	+	+	+	
Aparato	+	+	+	+	
Reactivos y soluciones de prueba	-	+	+	+	
Preparación de soluciones	-	+	+	+	
Determinación de la Máxima Dilución Válida (MDV)	-	+	+	+	
Técnica del GEL-CLOT	+	+	+	+	
Técnicas fotométricas cuantitativas	+	+	+	+	
Requerimientos a FEUM para su armonización	Dentro del apartado introductorio, la FEUM presenta diferencias que pueden ajustarse a lo que dicen las demás farmacopeas.				
	En el apartado de <i>Aparato</i> , a pesar de estar armonizados, la FEUM hace referencia a este como Material y equipos, además de que el contenido de sus textos solo se asemeja.				
	En los apartados de <i>Reactivos y soluciones de prueba</i> y <i>Preparación de soluciones</i> la FEUM se diferencia en las preparaciones de Control Estándar de Endotoxina y en la preparación de Estándar de endotoxina, además, en la preparación de la Muestra hay una disposición para Dispositivos médicos la cual puede indicarse como no armonizada (o como un atributo local).				
	En el Apartado <i>MDV</i> , la FEUM estipula otros tipos de fórmulas para el cálculo de este requerimiento, también incluye este cálculo para Dispositivos médicos (disposición que no se encuentra en el resto de las farmacopeas).				
	En cuanto a la <i>Técnica del GEL-CLOT</i> y <i>Técnicas fotométricas cuantitativas</i> , la FEUM se asemeja en sus contenidos con las otras farmacopeas, salvo en algunos textos donde hay ausencia de contenido o hay información adicional. Por ejemplo, la <i>Tabla 0316.1</i> . Ejemplo y la consideración de Dispositivos médicos en sus disposiciones que pueden marcarse como disposiciones locales (o no armonizadas).				

8 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

8.1 Diagnóstico

Con el propósito de jerarquizar y clasificar las brechas encontradas, para el caso de cada MGA, se indica si sus brechas son mínimas, moderadas y/o significativas. Esto permite saber de manera simple el grado de diferencia que cada método tiene respecto a sus homólogos internacionales y, por ende, es un indicador de los esfuerzos que se tienen que realizar para armonizarse.

- Brechas mínimas: son todas aquellas que se originan, en su mayoría, por la carencia o inserción de pequeños fragmentos de texto en las disposiciones farmacopeicas de la FEUM.
- Brechas moderadas: se distinguen no solo por lo mencionado en brechas mínimas, sino que también hay diferencias en atributos, disposiciones y criterios, además alguno de los apartados debe implementarse completamente y es posible que dentro del método haya apartados que necesiten una reestructuración para ordenarlos de acuerdo con el “formato global” de las farmacopeas de los miembros fundadores de ICH.
- Brechas significativas: son las diferencias críticas encontradas en los métodos de FEUM con relación al resto de las farmacopeas, en el entendido de que en todo el método o en la mayoría de los apartados no hay intercambiabilidad (o similitud total), lo que orilla a nuestra farmacopea a modificar la totalidad de su contenido o adaptar disposiciones específicas de las farmacopeas europea, japonesa y estadounidense.

Partiendo de las brechas identificadas y con el respectivo análisis de cada uno de los anexos ICH Q4B en el que se ven involucrados la Ph. Eur., JP y USP contra la FEUM, es posible generar un diagnóstico de cada una de las monografías de los MGA como a continuación se describe:

Tabla 6. Diagnóstico final de cada MGA.

Cotejo entre	Diagnóstico	Alternativas para alcanzar la armonización
<p><i>Residue on ignition/sulphated ash general chapter Q4B ANNEX 1(R1)</i> y MGA 0751. Residuo de la ignición</p>	<p>Las brechas encontradas en los contenidos de esta monografía son mínimas y solo se reducen a pequeños fragmentos de texto adicionales en algunos apartados de la FEUM.</p>	<p>La FEUM pone a disposición un apartado extra para el cálculo de residuo de la ignición, al cual, dentro de la simbología de PDG puede considerarse como un requisito local o como un atributo no armonizado.</p>
<p><i>Test for extractable volume of parenteral preparations general chapter Q4B ANNEX 2(R1)</i> y MGA 0981. Variación de volumen</p>	<p>De los contenidos de los apartados, en su mayoría, presentan brechas significativas, lo cual significa que la FEUM debe adoptar contenidos de farmacopeas internacionales o en menor medida modificar lo que estipula. La FEUM carece de los apartados que refieren en las Ph. Eur., JP y USP como <i>Envases monodosis</i> y <i>Envases multidosis</i>, en el sentido de que tiene los contenidos para el análisis de este tipo de insumos, pero carece del señalamiento apropiado para ellos. En cuanto a los apartados de <i>Cartuchos y jeringas precargadas</i> e <i>Infusiones parenterales</i> estipulados por las farmacopeas mencionadas en ICH, la FEUM debe implementar completamente estos apartados.</p>	<p>Las acciones que deben ser tomadas para alcanzar la armonización son rigurosas y de gran impacto dentro de este método, ya que la mayor parte de su contenido tiene que ser modificado o incluso adoptar completamente lo descrito por las farmacopeas de los miembros fundadores de ICH.</p>
<p><i>Test for particulate contamination: sub-visible particles general chapter Q4B ANNEX 3(R1)</i> y MGA 0651. Determinación de partículas en soluciones inyectables</p>	<p>En esta monografía podemos encontrar brechas moderadas en los apartados de <i>Método I. Prueba de Conteo de Partículas por Oscurecimiento de la Luz</i> y <i>Método II. Prueba de Conteo Microscópico de Partículas</i>, debido a que la FEUM pone a disposición contenidos adicionales con respecto a las farmacopeas referidas en ICH, además, los contenidos en común solo se asemejan en cuanto a su significado pero no son del todo iguales.</p>	<p>Para armonizar este MGA, los contenidos adicionales detectados pueden ser eliminados, o utilizar la simbología establecida por PDG para indicar que no hay armonización.</p>

Cotejo entre	Diagnóstico	Alternativas para alcanzar la armonización
<p><i>Microbiological examination of non-sterile products: microbial enumerations tests general chapter Q4B ANNEX 4A(R1)</i> y MGA 0571. Límites microbianos</p>	<p>Con respecto al contenido introductorio de esta monografía, se puede considerar que la brecha es significativa ya que la FEUM debe implementarla por completo. Por otro lado, se puede considerar que la brecha es moderada para los apartados de <i>Procedimientos generales, Consideraciones generales, Control negativo, Promoción del crecimiento de los medios e Implementación de los resultados</i>, pues en ellos solo es necesario incorporar algunos párrafos en el contenido. En el apartado de <i>Idoneidad del Método de Recuento en Presencia de Producto</i> la preparación de la muestra de Líquidos viscosos es una disposición que la FEUM tiene adicional con respecto a la Ph. Eur., JP y USP.</p>	<p>En general, este método debe agregar contenido para armonizarse por completo. Por otro lado, en el apartado de <i>Idoneidad del Método de Recuento en Presencia de Producto</i> la preparación de la muestra de Líquidos viscosos debe ser señalada como un requerimiento local o como no armonizado.</p>
<p><i>Microbiological examination of non-sterile products: test for specified microorganisms general chapter Q4B ANNEX 4B(R1)</i> y MGA 0571. Límites microbianos</p>	<p>Para este capítulo, las brechas más significativas corresponden a los apartados de introducción, <i>Control negativo</i> y <i>Soluciones recomendadas y medios de cultivo</i>, ya que en ellos es necesario hacer ajustes en los textos e incluso implementarlos completamente para que la FEUM este homologada con ICH. También se encontraron brechas moderadas en apartados como <i>Promoción del crecimiento y propiedades inhibitoras de los medios, Idoneidad del método de prueba y Prueba de productos</i>, donde los textos significan lo mismo, pero la FEUM puede realizar esfuerzos por equilibrar sus contenidos con respecto al resto de las farmacopeas.</p>	<p>En este caso, como en muchos otros, la traducción de las Ph. Eur., JP y USP significan lo mismo con lo establecido en FEUM, sin embargo, no están escritos de igual forma, esta situación es especial ya que la armonización demanda que los estándares sean intercambiables, por lo que los comités de expertos en cuestión deben considerar una nueva redacción del método para que se iguale con las farmacopeas ICH. También es importante implementar, casi en su totalidad, algunos apartados para alcanzar el estado de armonización.</p>

Cotejo entre	Diagnóstico	Alternativas para alcanzar la armonización
<p><i>Microbiological examination of non-sterile products: acceptance criteria for pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use general chapter Q4B ANNEX 4C(R1)</i> y Apéndice VII. Análisis microbiológico de productos farmacéuticos no estériles</p>	<p>La principal discrepancia encontrada en este método general es que la FEUM no la incluye en los MGA, sin embargo, su contenido es muy similar con las farmacopeas europea, japonesa y de Estados Unidos, por lo que no fue necesario considerar alguna brecha significativa dentro de esta monografía, no obstante, la FEUM pone a disposición contenido adicional, el cual puede ser considerado dentro de los requisitos locales o no armonizados.</p>	<p>El contenido adicional debe ser señalado como requisitos locales o no armonizados. Además, los comités competentes deben discutir el traslado de esta monografía (Apéndice VII) al capítulo de <i>Métodos Generales de Análisis</i>.</p>
<p><i>Disintegration test general chapter Q4B ANNEX 5(R1)</i> y MGA 0261. Desintegración</p>	<p>Las principales brechas significativas para este MGA se encontraron en el apartado de <i>Procedimiento</i>, pues a pesar de que todas las farmacopeas, incluida la FEUM, coinciden en el procedimiento para tabletas convencionales, después proponen procedimientos para formas farmacéuticas diferentes, es aquí donde dejan de coincidir. Otra brecha quizá menos significativa (moderada) se encontró en las terminologías del apartado introductorio, donde además, la FEUM pone a disposición texto adicional que no coincide con el resto de las farmacopeas. También, fueron identificadas pequeñas diferencias en el apartado de <i>Aparato</i> de la FEUM, donde las dimensiones del aparato, componentes y aditamentos no son iguales a las señaladas por las farmacopeas de los miembros de ICH.</p>	<p>Los procedimientos para diversas formas farmacéuticas establecido en la FEUM deben de ser considerados como requerimientos locales de acuerdo con la simbología de PDG. Otra propuesta para alcanzar la armonización en este método, es alinear los atributos del apartado de <i>Aparato</i> para que los componentes y aditamentos del disolutor sean homólogos al resto de las farmacopeas. Los textos adicionales por FEUM deben ser señalados como no armonizados o como requerimientos locales.</p>

Cotejo entre	Diagnóstico	Alternativas para alcanzar la armonización
<p><i>Uniformity of dosage units general chapter Q4B ANNEX 6</i> y MGA 0299. Uniformidad de dosis</p>	<p>Para este MGA, la FEUM tiene brechas moderadas que deben ser tomadas en cuenta, primeramente porque dispone de requerimientos adicionales con respecto a las demás farmacopeas, tal es el caso de requerimientos para supositorios y sistemas transdérmicos, sólidos y sólidos estériles en envases de dosis única de los textos de Variación de masa, el apartado de <i>Soluciones para inhalación, envasadas en frasco ampola de vidrio o de plástico, destinadas para uso en nebulizadores</i> y Uniformidad de dosis por variación de masa de las preparaciones en envases multidosis y VARIACIÓN DE MASA DE VITAMÍNICOS (CÁPSULAS y TABLETAS). Entre las brechas significativas, se distinguen por ser contenido que debe modificarse o implementarse totalmente dentro de FEUM, tales como: el contenido introductorio y de generalidades, los párrafos de descripción de Uniformidad de contenido y Variación de masa, los apartados de <i>Formas farmacéuticas sólidas</i> y de <i>Formas farmacéuticas líquidas o semisólidas</i> y los apartados de <i>Formas farmacéuticas sólidas distintas de las tabletas y cápsulas</i> y <i>Formas farmacéuticas líquidas</i>.</p>	<p>En el diagnóstico de este método, podemos apreciar que existen requerimientos adicionales por parte de FEUM los cuales pueden ser resaltados como requerimientos locales o como no armonizados. Por otra parte, es apreciable que hay contenido que no ha sido estipulado por FEUM y como consecuencia debe implementarse tal cual como se describe en otras farmacopeas.</p>
<p><i>Dissolution test general chapter Q4B ANNEX 7(R2)</i> y MGA 0291. Disolución</p>	<p>Este es uno de los MGA que requiere de cambios mayores porque las brechas encontradas son significativas en el sentido de que hay que implementar nuevas disposiciones, ya que la FEUM carece de contenidos para el <i>Aparato 3 (cilindro alternativo)</i>, <i>Aparato 4 (celda de flujo continuo)</i>, así como sus respectivos <i>Procedimientos</i> no solo para <i>Formas de dosificación de liberación convencional</i> sino también para <i>Formas de dosificación de liberación prolongada</i> y <i>Formas de dosificación de liberación retardada</i> con su respectiva <i>Interpretación</i>. También debe homologar el contenido del <i>Aparato 2 (paletas)</i> y <i>Procedimiento para el Aparato 1 y 2</i>, así como implementar el procedimiento e interpretación para <i>Formas de dosificación de liberación prolongada</i> y <i>Formas de dosificación de liberación retardada</i>.</p>	<p>Para armonizar este método, se deben de adoptar e incorporar disposiciones de las Ph. Eur., JP y USP tanto para aparatos, procedimientos, formas farmacéuticas a analizar e interpretación.</p>

Cotejo entre	Diagnóstico	Alternativas para alcanzar la armonización
<p><i>Sterility test general chapter Q4B ANNEX 8(R1)</i> y MGA 0381. Esterilidad</p>	<p>Para tal MGA, se encontraron brechas moderadas, principalmente en el apartado introductorio de la FEUM y en el de <i>Precauciones contra la contaminación microbiana</i>, ya que estos contenidos no son iguales a los mencionados por las demás farmacopeas, además el apartado de <i>Número mínimo de elementos a prueba</i> debe ser implementado totalmente. Otros apartados mostrados por la FEUM están armonizados, pero deben agregar fragmentos de texto para estar completamente iguales a las farmacopeas de ICH.</p>	<p>Para homologar este MGA, es necesario la incorporación, modificación y adopción de diversos apartados.</p>
<p><i>Tablet friability general chapter Q4B ANNEX 9(R1)</i> y MGA 1041. Friabilidad</p>	<p>Este MGA no posee brechas significativas debido a la similitud de FEUM con la Ph. Eur., JP y USP.</p>	<p>Se pueden realizar esfuerzos para que las pequeñas diferencias encontradas se ajusten a las farmacopeas internacionales.</p>
<p><i>Polyacrylamide gel electrophoresis general chapter Q4B ANNEX 10(R1)</i> y MGA 0311. Electroforesis</p>	<p>Este MGA posee las brechas más significativas, pues ninguno de los contenidos de FEUM es igual al de las farmacopeas de los miembros fundadores de ICH, de tal manera que se deben realizar esfuerzos por modificar este MGA o adoptar completamente el contenido de las demás farmacopeas.</p>	<p>Este MGA debe ser modificado completamente para alcanzar la armonización, lo que conlleva a la adopción de métodos generales de farmacopeas extranjeras.</p>
<p><i>Capillary electrophoresis general chapter Q4B ANNEX 11</i> y MGA 0312. Electroforesis capilar</p>	<p>Otro caso de brechas significativas es este MGA, ya que los contenidos de FEUM no son iguales a los establecidos por el resto de las farmacopeas, lo que conduce a realizar esfuerzos por homologar este método general o adoptar completamente el contenido de las demás farmacopeas.</p>	<p>Este MGA debe ser modificado completamente para alcanzar la armonización, lo que conlleva a la adopción de métodos generales de farmacopeas extranjeras.</p>

Cotejo entre	Diagnóstico	Alternativas para alcanzar la armonización
<p><i>Analytical sieving</i> <i>general chapter Q4B</i> <i>ANNEX 12</i> y MGA 0891. Determinación de la distribución del tamaño de partícula por tamizado analítico</p>	<p>La principal brecha significativa en este MGA se ve reflejada en el apartado de <i>Tamices de prueba</i> por las diferencias que tiene FEUM respecto a las farmacopeas analizadas. Otra brecha importante es que en la FEUM se establece un apartado adicional distinto al del resto de las farmacopeas, llamado FINURA DE POLVO.</p>	<p>Para homologar nuestra farmacopea es necesario modificar las diferencias del apartado de <i>Tamices de prueba</i>. El apartado adicional de FEUM (FINURA DE POLVO) debe ser señalado como requerimiento local o no armonizado.</p>
<p><i>Bulk density and tapped density of powders</i> <i>general chapter Q4B</i> <i>ANNEX 13</i> y MGA 1031. Densidad aparente y densidad compactada de polvos</p>	<p>Para este Método general, las brechas son mínimas, no obstante, se identificaron algunos fragmentos de textos que faltan implementar para llegar al estado de armonización, también es necesario que la FEUM se ajuste al orden de los apartados que manejan las demás farmacopeas.</p>	<p>Al igual que otros MGA, este método puede ser ajustado al “formato global”, además de incorporar fragmentos de texto para estar completamente armonizados.</p>
<p><i>Bacterial endotoxins test</i> <i>general chapter Q4B</i> <i>ANNEX 14</i> y MGA 0316. Determinación de endotoxinas bacterianas</p>	<p>En el MGA fueron localizadas brechas que se resumen en solo ajustar el texto de FEUM, tal es el caso del apartado introductorio, <i>Aparato</i>, <i>Técnica del GEL-CLOT</i> y <i>Técnicas fotométricas cuantitativas</i>. En cuanto a las brechas más significativas, se localizaron en los apartados de <i>Reactivos y soluciones de prueba</i>, <i>Preparación de soluciones</i> y <i>MVD</i>, donde la FEUM difiere en el contenido, teniendo que realizar esfuerzos por alinear los textos al resto de las farmacopeas, en adición, la FEUM tiene que señalar algunos de sus contenidos como requisitos locales.</p>	<p>Para alcanzar la armonización en este método general, será necesario la modificación técnica de algunos textos. Los apartados con brechas significativas deben ser modificados en su totalidad (adopción de disposiciones a partir de farmacopeas de miembros fundadores ICH).</p>

Al partir de que México ha sido incorporado como país miembro de ICH y que en sus obligaciones está implementar las Directrices ICH surgió la necesidad de realizar cambios a las disposiciones jurídicas para armonizarse internacionalmente, por lo que es evidente que debemos iniciar con la identificación de diferencias en nuestros documentos normativos, como es el caso de la FEUM. Es así como, a partir de las Matrices comparativas y el Resumen del análisis comparativo, fue posible identificar las principales discrepancias de los MGA respecto a los Anexos de ICH Q4B.

Con el Diagnóstico elaborado se determina lo siguiente:

- Los MGA que menos esfuerzo requieren para la armonización son: MGA 0751. Residuo de la ignición, Apéndice VII. Análisis microbiológico de productos farmacéuticos no estériles, MGA 1041. Friabilidad y MGA 1031. Densidad aparente y densidad compactada de polvos.
- Las brechas moderadas y en las que se necesita trabajar para alcanzar la armonización pertenecen a los Métodos generales de: MGA 0651. Determinación de partículas en soluciones inyectables, MGA 0571. Límites microbianos (cuenta de microorganismos), MGA 0571. Límites microbianos (microorganismos específicos), MGA 0261. Desintegración, MGA 0381. Esterilidad, MGA 0891. Determinación de la distribución del tamaño de partícula por tamizado analítico y MGA 0316. Determinación de endotoxinas bacterianas.
- Los MGA con las brechas más significativas y que incluso podría ser necesario modificarlos completamente o adoptar los requerimientos y disposiciones de las farmacopeas ICH son: MGA 0981. Variación de volumen, MGA 0299. Uniformidad de dosis, MGA 0291. Disolución, MGA 0311. Electroforesis y MGA 0312. Electroforesis capilar.
- En general, y por cuestiones de traducción, los contenidos de FEUM no son exactamente similares a los de la Ph. Eur., JP y USP, pero poseen el mismo significado en lo que establecen, esta situación podría presentarse ante los Comités de expertos correspondientes para determinar si los contenidos se mantienen o si se deben realizar esfuerzos para ajustar los textos a la traducción literal.
- Para la mayoría de los contenidos considerados como armonizados para FEUM, existen fragmentos de textos que deben ser incorporados o adoptados para armonizarse completamente, esta situación también debe ser considerada por los Comités correspondientes para dictaminar una modificación al respecto.
- Los *Comités de Métodos Generales de Análisis y Bioensayo y pruebas microbiológicas* también deben de contemplar los atributos, disposiciones y criterios que en los MGA de FEUM se encuentran adicionales con respecto a las farmacopeas de los miembros fundadores, esto

con el propósito de hacer uso de la simbología propuesta por PDG para hacer señalamientos de los contenidos considerados como no armonizados o como requisitos locales.

- Podría considerarse la iniciativa de adoptar el “formato global” en nuestros MGA, es decir, que el contenido de los métodos se ajuste al orden en que están plasmados los apartados de las farmacopeas europea, japonesa y estadounidense.

8.2 Acciones para homologar la brecha

El área farmacéutica como parte de la salud es uno de los sectores más regulados debido al impacto que tiene sobre la población, en el entendido de que un incumplimiento regulatorio podría atentar contra el bienestar de sus consumidores. Es por ello que en la actualidad, México cuenta con diversas disposiciones jurídicas aplicadas al campo de los medicamentos y que fijan los requisitos para los procesos, productos y servicios a fin de evitar daños en los usuarios. La FEUM como instrumento jurídico no solo establece controles y reglamentos para el cumplimiento de requisitos y especificaciones de productos farmacéuticos sino que también realiza esfuerzos por mantener estas disposiciones actualizadas técnica y científicamente, lo que involucra la apertura de nuestro país hacia el mundo y que se vio reflejado en la incorporación de México como miembro de ICH que, a su vez, trae como consecuencia la necesidad de revisar monografías y métodos de la farmacopea para homologarla a los estándares internacionales.

Las acciones para homologar las brechas aplican para cada uno de los MGA estudiados en este trabajo, dichas acciones deben ser obligatorias a consecuencia de que México debe implementar las Guías ICH que tienen impacto en nuestra farmacopea, es por ello que estas modificaciones deben ser derivadas de los planes de trabajo que se establecen en la Secretaría de Salud por medio de la COFEPRIS y rigiéndose bajo lo que dicta la NOM-001-SSA1-2020 en materia de revisión y actualización.

La Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia debe tomar sugerencias y planes de trabajo por medio de la COFEPRIS para entablar acuerdos y coordinarse con los *Comités de Métodos Generales de Análisis y Bioensayo y pruebas microbiológicas* de la CPFEUM para generar las iniciativas de modificación de dichos estándares, una vez generados los borradores por los expertos del comité encargado se difundirán por medio de la “Consulta a usuarios de la FEUM”. Con la ayuda de esta consulta se espera que las partes interesadas emitan su análisis, evaluación y comentarios, si los comentarios son aceptados por los *Comités de Métodos Generales de Análisis y Bioensayo y pruebas microbiológicas*, se tomarán en cuenta en los MGA por modificar y así emitir el nuevo contenido a publicar como un material armonizado.

9 CONCLUSIONES

Se abordaron los diversos contenidos farmacopeicos con el uso de matrices comparativas y cuadros de resumen como herramientas para facilitar la entrega de una comparación entre las diversas farmacopeas, además la orientación con una simbología apropiada proporciona un adecuado entendimiento de las principales diferencias en los atributos, disposiciones y criterios de aceptación. Es así como se determinan las brechas entre los contenidos de FEUM y los de las farmacopeas de los miembros fundadores de ICH.

El análisis de las brechas encontradas brinda la ayuda necesaria para generar un diagnóstico de los contenidos de cada uno de los MGA, donde se destacan: diferencias en diversos apartados, contenidos adicionales o faltantes por parte de FEUM (que pueden abordarse como atributos no armonizados o requisitos locales) y es posible hacer una distinción entre los MGA que necesitan pocos esfuerzos para su armonización y los que requieren de modificaciones significativas.

Como resultado de recabar información, la aplicación de un análisis de brechas como herramienta para determinar diferencias y la simplificación de las diferencias encontradas para cada MGA fue posible determinar que métodos de la FEUM requieren mayor esfuerzo para armonizarlos. Dicho esto, los métodos clasificados en este trabajo con brechas moderadas y significativas deben de entrar en los planes de trabajo para ser sujetos a cambios en su contenido, pues con el diagnóstico final se concluye que actualmente no garantizan la armonización con ICH.

Por lo anterior, este diagnóstico permite conocer la realidad de cada uno de los MGA en relación a su contenido armonizado y sus principales diferencias con las farmacopeas mencionadas en los anexos de ICH Q4B, asimismo este trabajo tiene una visión encaminada a lograr el completo estado de armonización de los métodos generales de la farmacopea mexicana, por lo que se perfila como un material de consulta para los referentes involucrados en el sector regulatorio internacional y nacional, como lo son ahora la COFEPRIS y la CPFEUM, y apoyará la toma de decisiones para sentar los planes de trabajo que se avecinan en materia de regulación internacional.

9.1 Próximos pasos

Los resultados obtenidos pueden brindar soporte para:

- Que sean considerados y aplicados a los MGA en cuestión como objeto de modificación por parte de los *Comités de Métodos Generales de Análisis y Bioensayo y pruebas microbiológicas*.

- Que los MGA con brechas moderadas y significativas sean incluidos en el *Plan anual de trabajo* y posteriormente sometidos a *Consulta a usuarios de la FEUM*, con el propósito de homologar nuestros contenidos a los de las farmacopeas internacionales.
- Mostrar ante COFEPRIS las acciones llevadas a cabo para adoptar la Directriz ICH Q4 (una guía considerada de nivel 3).

9.2 Perspectivas

- Referencia para identificar las principales brechas entre contenidos de la FEUM y las farmacopeas de ICH.
- Armonización internacional.
- Colaboración en la implementación de los criterios ICH.
- Derivado del reconocimiento y aplicación a nivel mundial de ICH, en México se verán favorecidos los procesos regulatorios y los análisis de calidad.
- Punto de partida para incentivar el avance científico y tecnológico.
- Capacitación de personal del área farmacéutica, lo que conlleva a mayor competitividad del sector farmacéutico.
- Compartir experiencia.
- Mejora la transparencia y confianza regulatoria.
- Da continuidad a la convergencia regulatoria para fortalecer capacidades y ampliar el acceso a los medicamentos.
- Favorece los registros globales de los medicamentos.

10 ANEXOS

Debido a que las matrices comparativas son muy amplias, en este espacio se colocará a modo de ejemplo una sola matriz, cuya clasificación y jerarquía como se describe en el apartado de *Diagnóstico* del análisis de los resultados de este trabajo, pertenece a una brecha significativa.

La información aquí establecida tiene como propósito mantener el estilo de cada farmacopea, por lo que se aprecian diferencias en la redacción de los textos de cada farmacopea.

Tabla 7. Ejemplo de una matriz comparativa.

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS	2.9.40. UNIFORMIDAD DE LAS UNIDADES DE DOSIFICACIÓN	6.02 Uniformidad de las Unidades de Dosificación	<701> UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN
NE	Para garantizar la consistencia de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener un contenido de sustancia farmacológica dentro de un rango estrecho alrededor de la afirmación de la etiqueta. Las unidades de dosificación se definen como formas de dosificación que contiene una sola dosis o una parte de una dosis de una sustancia activa en cada unidad de dosificación. ◊A menos que se indique lo contrario, ◊ la uniformidad de la especificación de unidades de dosificación no está destinada a aplicarse a soluciones, suspensiones, emulsiones o geles en envases de dosis única destinados a la acción local después de la administración cutánea. ◊La prueba de uniformidad de contenido no se requiere para las preparaciones multivitamínicas, monovitamínicas y de oligoelementos. ◊	Para garantizar la consistencia de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener un contenido de sustancia farmacológica dentro de un rango estrecho alrededor de la afirmación de la etiqueta. Las formas de dosificación tales como comprimidos, cápsulas, paquetes de polvos o gránulos, ampollas, contienen una sola dosis o una parte de una dosis de un fármaco en cada unidad de dosificación. La especificación de uniformidad de las unidades de dosificación no está destinada a aplicarse a suspensiones, emulsiones o geles en envases de dosis unitaria destinados a la administración cutánea externa.	Para garantizar la consistencia de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener un contenido de sustancia farmacológica dentro de un rango estrecho alrededor de la afirmación de la etiqueta. Las unidades de dosificación se definen como formas de dosificación que contienen una sola dosis o una parte de una dosis de sustancia farmacológica en cada unidad. La uniformidad de la especificación de unidades de dosificación no pretende aplicarse a soluciones, suspensiones, emulsiones o geles en envases de dosis unitaria destinados a la administración cutánea externa.

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
♦Para los fines de este método, los términos “ <i>unidad</i> ” y “ <i>unidad de dosis</i> ” se consideran como sinónimos y se definen como formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad. ♦	El término "uniformidad de la unidad de dosificación" se define como el grado de uniformidad en la cantidad de la sustancia farmacológica entre las unidades de dosificación. [...]	El término "Uniformidad de la unidad de dosificación" se define como el grado de uniformidad en la cantidad de la sustancia farmacológica entre las unidades de dosificación. [...]	♦ [NOTA—En este capítulo, <i>unidad</i> y <i>unidad de dosificación</i> son sinónimos.] ♦ El término "uniformidad de la unidad de dosificación" se define como el grado de uniformidad en la cantidad de la sustancia farmacológica entre las unidades de dosificación. [...]
La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de <i>Variación de masa</i> o <i>Uniformidad de contenido</i> ► (ver la <i>Tabla 0299.1.</i>) ◀. Los requisitos se aplican individualmente para cada ingrediente activo del producto tanto en unidades de dosis que contengan un solo ingrediente activo como en aquellas que contengan dos o más ingredientes activos, a menos que se especifique otra cosa en la monografía individual.	La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar por cualquiera de dos métodos, uniformidad de contenido o variación de masa (consulte la <i>Tabla 2.9.40.-1</i>). [...] Por lo tanto, los requisitos de este capítulo se aplican a cada sustancia farmacológica que esté comprendida en unidades de dosificación que contengan 1 o más sustancias farmacológicas, a menos que se especifique lo contrario en otra parte de esta Farmacopea.	La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar por cualquiera de dos métodos, <i>Uniformidad de contenido</i> o <i>Variación de masa</i> (consulte la <i>Tabla 6.02-1</i>). [...] [...] Por lo tanto, los requisitos de este capítulo se aplican a cada sustancia farmacológica que esté comprendida en unidades de dosificación que contengan una o más sustancias farmacológicas, a menos que se especifique lo contrario en otra parte de esta Farmacopea.	La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante cualquiera de los dos métodos, <i>Uniformidad de contenido</i> o <i>Variación de ♦peso♦</i> (consulte la <i>Tabla 1</i>). [...] [...] Por lo tanto, los requisitos de este capítulo se aplican a cada sustancia farmacológica que esté comprendida en unidades de dosificación que contengan una o más sustancias farmacológicas, a menos que se especifique lo contrario en otra parte de esta Farmacopea.
♦El método de <i>Variación de masa</i> se basa en la medición de la masa individual de las unidades de dosis en prueba y el cálculo de la variación entre ellas, relacionada al contenido del principio activo, y suponiendo una distribución homogénea. ♦	NE	NE	NE
Se aplica para las siguientes formas farmacéuticas: • Cápsulas duras y tabletas que contengan 25 mg o más de un principio activo y si éste constituye el 25 % o más de la masa total de la unidad de dosis o del	La prueba de variación de masa es aplicable para las siguientes formas de dosificación: (1) soluciones contenidas en envases monodosis y en cápsulas blandas; (2) sólidos (incluidos polvos, gránulos y sólidos estériles) que se empaquen en	La prueba de <i>Variación de Masa</i> es aplicable para las siguientes formas de dosificación: (i) soluciones contenidas en envases monodosis y en cápsulas blandas ◊ en las que todos los componentes estén perfectamente disueltos;	La prueba de <i>Variación de ♦Peso♦</i> es aplicable para las siguientes formas de dosificación: Ver Anexo 10.

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
<p>contenido de la cápsula en el caso de cápsulas duras.</p> <ul style="list-style-type: none"> Soluciones orales en envases de dosis única y en cápsulas blandas. Sólidos (estériles ♦o no♦) en envases de dosis única sin sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas. Sólidos (estériles o no) en envases de dosis única con o sin sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas, que hayan sido preparados a partir de soluciones verdaderas y liofilizados en el envase final y cuyas etiquetas indiquen este método de preparación. 	<p>contenedores monodosis y no contienen sustancias añadidas activas o inactivas;</p> <p>(3) sólidos (incluidos los sólidos estériles) que se empaican en contenedores monodosis, con o sin sustancias añadidas activas o inactivas, que se han preparado a partir de soluciones verdaderas y liofilizados en los paquetes finales y están etiquetados para indicar este método de preparación;</p> <p>(4) cápsulas duras, comprimidos sin recubrir o comprimidos recubiertos con película, que contengan 25 mg o más de un fármaco que represente 25 por ciento o más, en masa, de la unidad de dosificación o, en el caso de cápsulas duras, del contenido de la cápsula, excepto que la uniformidad de otras sustancias activas presentes en proporciones menores se demuestre al cumplir con los requisitos de uniformidad de contenido.</p>	<p>(ii) sólidos (incluidos polvos, gránulos y sólidos estériles) que se envasan en envases monodosis y no contienen sustancias añadidas activas o inactivas;</p> <p>(iii) sólidos (incluidos los sólidos estériles) que se envasan en envases monodosis, con o sin sustancias añadidas activas o inactivas, que se han preparado a partir de soluciones verdaderas ♦en las que todos los componentes están perfectamente disueltos♦ y liofilizados en los paquetes finales y están etiquetados para indicar este método de preparación; y</p> <p>(iv) cápsulas duras, comprimidos sin recubrir o comprimidos recubiertos con película, que contengan 25 mg o más de un fármaco que represente 25% o más, en peso, de la unidad de dosificación o, en el caso de cápsulas duras, del contenido de la cápsula, ♦o en el caso de tabletas recubiertas con película, las tabletas pre-recubiertas, ♦ excepto que la uniformidad de otras sustancias farmacológicas presentes en proporciones menores se demuestre al cumplir con los requisitos de uniformidad de contenido.</p>	<p>La prueba de uniformidad de contenido se requiere para todas las formas de dosificación que no cumplan con las condiciones anteriores para la prueba de variación de masa. ♦Alternativamente, los productos que no cumplan con el límite de 25 mg/25 por ciento pueden probarse para determinar la uniformidad de las unidades de</p>
<p>♦Nota: en el caso de que en una forma farmacéutica existan dos o más principios activos y alguno de ellos no cumple los requisitos para <i>Variación de masa</i>, para dicho principio activo deberá realizarse la prueba de <i>Uniformidad de contenido</i>.♦</p>	<p>La prueba de uniformidad de contenido se requiere para todas las formas de dosificación que no cumplan con las condiciones anteriores para la prueba de variación de masa. ♦Alternativamente, los productos que no cumplan con el límite de 25 mg/25 por ciento pueden probarse para determinar la uniformidad de las unidades de</p>	<p>La prueba de uniformidad de contenido se requiere para todas las formas de dosificación que no cumplan con las condiciones anteriores para la prueba de variación de masa. ♦Alternativamente, los productos enumerados en el punto (iv) anterior que no cumplan con el límite de umbral de 25 mg/25 % pueden someterse a</p>	<p>La prueba de uniformidad de contenido se requiere para todas las formas de dosificación que no cumplan con las condiciones anteriores para la prueba de <i>Variación de ♦Peso</i>.¹</p> <p>¹El texto de la Farmacopea Europea y la Farmacopea Japonesa no es aceptado por la</p>

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
	<p>dosificación por variación de masa en lugar de la prueba de uniformidad de contenido con la siguiente condición: la desviación estándar relativa (RSD) de la concentración de la sustancia activa en las unidades de dosificación final no es más del 2 por ciento, según los datos de validación del proceso y los datos de desarrollo, y si ha habido aprobación reglamentaria de tal cambio. La RSD de concentración es la RSD de la concentración por unidad de dosificación (m/m o m/V), donde la concentración por unidad de dosificación es igual al resultado del ensayo por unidad de dosificación dividido por la masa de la unidad de dosificación individual. Ver la fórmula RSD en la Tabla 2.9.40.-2. ♦</p>	<p>la prueba de uniformidad de las unidades de dosificación mediante variación de masa en lugar de la prueba de uniformidad de contenido si la desviación estándar relativa (RSD) de la concentración del sustancia farmacológica en las unidades de dosificación final no es más del 2%, según los datos de validación del proceso y los datos de desarrollo, y si ha habido aprobación regulatoria de dicho cambio. La RSD de concentración es la RSD de la concentración por unidad de dosificación (p/p o p/v), donde la concentración por unidad de dosificación es igual al resultado del ensayo por unidad de dosificación dividido por el peso de la unidad de dosificación individual. Ver la fórmula RSD en la Tabla 6.02-2. ♦</p>	<p>Farmacopea de los Estados Unidos: Alternativamente, los productos enumerados en el punto (4) anterior que no cumplan con el límite de umbral de 25 mg/25 % pueden someterse a pruebas de uniformidad de las unidades de dosificación mediante Variación de masa en lugar de la Prueba de uniformidad de contenido si la desviación estándar relativa (RSD) de la concentración del fármaco en las unidades de dosificación finales no supera el 2 %, según los datos de validación del proceso y los datos de desarrollo, y si ha habido aprobación reglamentaria de dicho cambio. La RSD de concentración es la RSD de la concentración por unidad de dosificación (p/w o p/v), donde la concentración por unidad de dosificación es igual al resultado del ensayo por unidad de dosificación dividido por el peso de la unidad de dosificación individual. Consulte la fórmula RSD en la Tabla 2. ♦</p>
<p>♦El método de <i>Uniformidad de contenido</i> se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos. Se puede aplicar a todas las formas farmacéuticas y es necesario en los casos que se describen a continuación: ♦</p>	<p>La prueba de uniformidad de contenido de las preparaciones presentadas en unidades de dosificación se basa en el ensayo de los contenidos individuales de la(s) sustancia(s) activa(s) de varias unidades de dosificación para determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos. En todos los casos se podrá aplicar el método de uniformidad de contenido.</p>	<p>[...] La prueba de <i>Uniformidad de Contenido</i> de las preparaciones presentadas en unidades de dosificación se basa en el ensayo de los contenidos individuales de la(s) sustancia(s) farmacéutica(s) de varias unidades de dosificación para determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos. En todos los casos se podrá aplicar el método de <i>Uniformidad de Contenido</i>.</p>	<p>[...] La prueba de uniformidad del contenido de las preparaciones presentadas en unidades de dosificación se basa en el análisis del contenido individual de la(s) sustancia(s) farmacológica(s) en varias unidades de dosificación para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites establecidos. En todos los casos se podrá aplicar el método de <i>Uniformidad de Contenido</i>.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ♦Tabletas recubiertas, con excepción de las tabletas recubiertas con una película y que contengan 25 mg o más de un 	<p>NE</p>	<p>NE</p>	<p>NE</p>

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
<p>principio activo que constituya el 25 % o más de la masa total de la tableta.</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspensiones, emulsiones o geles en envases de dosis única o en cápsulas blandas, destinadas exclusivamente para administración sistémica y no para los fármacos destinados para administración externa, cutánea. Sólidos (estériles o no) en envases de dosis única con sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas cuando no se cumplen los requisitos establecidos para <i>Variación de masa</i> (véase <i>tabla 0299.1</i>). Soluciones para inhalación envasadas en frasco ampula de vidrio o de plástico, destinadas para uso en nebulizadores. 			
<p>A menos que se indique algo diferente en la monografía individual, los aerosoles e inhaladores y unidades de dosificación de dosis fija o medida (con válvula de dosificación), e inhaladores de polvos secos que contengan polvos de inhalación en reservorios, deben cumplir con los requisitos establecidos, según corresponda, de <i>Uniformidad de dosis liberada</i> o de <i>Uniformidad de dosis liberada en todo el contenido del MGA 0021. Aerosoles, atomizadores e inhaladores. Uniformidad de dosis, propiedades fisicoquímicas y aerodinámicas de sus componentes.</i> ♦</p>	NE	NE	NE
<p>♦PROCEDIMIENTOS PARA, VARIACIÓN DE MASA ♦Para determinar la uniformidad de dosis en una preparación por este método,</p>	<p>VARIACIÓN DE MASA Llevar a cabo un ensayo de la(s) sustancia(s) farmacológica(s) en una muestra representativa del lote utilizando un método</p>	<p>2. Variación de masa ◊La <i>Variación de Masa</i> se lleva a cabo asumiendo que la concentración (masa de</p>	<p>VARIACIÓN DE *PESO, Llevar a cabo un ensayo de la(s) sustancia(s) farmacológica(s) en una muestra representativa del lote utilizando un método</p>

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
seleccionar 10 unidades y proceder como se indica a continuación para cada preparado farmacéutico. Nota: se pueden utilizar las unidades que se hayan destinado para la valoración del principio activo. ♦	analítico apropiado. Este valor es el resultado A, expresado como porcentaje de lo declarado en la etiqueta (ver Cálculo del Valor de Aceptación). Suponga que la concentración (masa de sustancia activa por masa de unidad de dosificación) es uniforme. Seleccione no menos de 30 unidades de dosificación y proceda de la siguiente manera para la forma de dosificación designada.	sustancia farmacológica por masa de unidad de dosificación) es uniforme en un lote. ♦ Llevar a cabo un ensayo de la(s) sustancia(s) farmacológica(s) en una muestra representativa del lote utilizando un método analítico apropiado. Este valor es el resultado A, expresado como % de lo declarado en la etiqueta (ver Cálculo del Valor de Aceptación). Seleccione no menos de 30 unidades de dosificación y proceda de la siguiente manera para la forma de dosificación designada.	analítico apropiado. Este valor es el resultado A, expresado como porcentaje de lo declarado en la etiqueta (ver Cálculo del valor de aceptación). Suponga que la concentración (peso de sustancia farmacológica por peso de unidad de dosificación) es uniforme. Seleccione no menos de 30 unidades de dosificación y proceda de la siguiente manera para la forma de dosificación designada.
Tabletas sin recubrimiento y tabletas recubiertas con película. Pesar con exactitud 10 tabletas individualmente. Calcular el contenido del principio activo en cada una de las 10 tabletas expresado como el porcentaje de la cantidad declarada, relacionando la masa de cada tableta con el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía individual del producto. Calcular el valor de aceptación.	Tabletas sin recubrir o recubiertas con película. Pese con precisión 10 tabletas individualmente. Calcule el contenido de la sustancia activa, expresado como porcentaje de lo declarado en la etiqueta, de cada tableta a partir de la masa de las tabletas individuales y el resultado del ensayo. Calcular el valor de aceptación.	(i) Tabletas sin recubrir o recubiertas con película: Pese con precisión 10 tabletas individualmente. Calcule el contenido, expresado como % de lo declarado en la etiqueta, de cada tableta a partir de la masa de las tabletas individuales y el resultado del ensayo. Calcular el valor de aceptación.	Tabletas sin recubrir o recubiertas con película Pesar con precisión 10 tabletas individualmente. Calcule el contenido, expresado como porcentaje de lo declarado en la etiqueta, de cada tableta a partir del ♦peso♦ de la tableta individual y el resultado del Ensayo. Calcular el valor de aceptación.
Cápsulas duras, ♦sólidos y sólidos estériles, en envases de dosis única. ♦ Pesar con ♦exactitud♦ 10 unidades individualmente para obtener el peso bruto, identificar cada unidad, vaciar el contenido de cada cápsula o envase por un método adecuado y pesar con exactitud cada cápsula o envase vacío. Calcular el peso neto individual por diferencia del peso bruto menos el peso de	Cápsulas duras. Pesar con precisión 10 cápsulas individualmente, teniendo cuidado de preservar la identidad de cada cápsula. Retire el contenido de cada cápsula por medios adecuados. Pese con precisión las conchas vacías individualmente y calcule para cada cápsula la masa neta de su contenido restando la masa de la concha de la masa bruta respectiva. Calcular el	(ii) Cápsulas duras: Pesar con precisión 10 cápsulas individualmente, teniendo cuidado de preservar la identidad de cada cápsula. Retire el contenido de cada cápsula por medios adecuados. Pese con precisión las conchas vacías individualmente y calcule para cada cápsula la masa neta de su contenido restando la masa de la concha de la masa bruta respectiva. Calcular el	Cápsulas duras Pese con precisión 10 cápsulas individualmente, teniendo cuidado de preservar la identidad de cada cápsula. Retire el contenido de cada cápsula por un medio adecuado. Pese con precisión las cápsulas vacías individualmente y calcule para cada cápsula el ♦peso♦ neto de su contenido restando el ♦peso♦ de la cápsula

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
<p>las cápsulas o envases vacíos correspondientes y relacionar el resultado de la valoración del principio activo obtenido ♦como se indica en la monografía individual del producto con el peso neto individual, para calcular el contenido del principio activo en cada una de las 10 unidades, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. ♦ Calcular el valor de aceptación.</p>	<p>contenido de sustancia activa en cada cápsula a partir de la masa de producto extraído de las cápsulas individuales y el resultado del ensayo. Calcular el valor de aceptación.</p>	<p>contenido de sustancia farmacológica de cada cápsula a partir de la masa de las cápsulas individuales y el resultado del ensayo. Calcular el valor de aceptación.</p>	<p>del respectivo ♦peso♦ bruto. Calcule el contenido de sustancia farmacológica de cada cápsula a partir del ♦peso neto♦ del ♦contenido♦ de la cápsula individual y el resultado del Ensayo. Calcular el valor de aceptación.</p>
<p>Cápsulas blandas. Pesar individualmente con exactitud 10 cápsulas intactas, para obtener el peso bruto; identificar cada cápsula. Abrir las cápsulas cortando con tijeras o navaja y vaciar el contenido lavando la cápsula con un disolvente que no disuelva la cápsula y sí elimine totalmente el contenido. Dejar evaporar el disolvente de la cápsula a temperatura ambiente durante 30 min, evitando que la cápsula adquiera o pierda humedad. Pesar individualmente las cápsulas vacías y calcular el contenido neto ♦por diferencia del peso bruto menos el peso de las cápsulas vacías. ♦ Relacionar el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía individual del producto con el peso neto individual, para calcular el contenido del principio activo en cada una de las cápsulas, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. Calcular el valor de aceptación. ♦Soluciones orales y jarabes en envases de dosis única. Pesar con exactitud la cantidad de líquido que drene, en no más de 5 s, de cada uno de 10 envases</p>	<p>Cápsulas blandas. Pesar con precisión las 10 cápsulas intactas individualmente para obtener sus masas brutas, teniendo cuidado de preservar la identidad de cada cápsula. A continuación, corte las cápsulas con un instrumento de corte adecuado, limpio y seco, como unas tijeras o una cuchilla abierta y afilada, y elimine el contenido lavándolas con un disolvente adecuado. Permita que el solvente ocluido se evapore de las cubiertas a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 30 minutos, tomando precauciones para evitar la absorción o pérdida de humedad. Pese las conchas individuales y calcule el contenido neto. Calcule el contenido de sustancia activa en cada cápsula a partir de la masa de producto extraído de las cápsulas individuales y el resultado del ensayo. Calcular el valor de aceptación.</p>	<p>(iii) Cápsulas blandas: pesar con precisión las 10 cápsulas intactas individualmente para obtener sus masas brutas, teniendo cuidado de preservar la identidad de cada cápsula. A continuación, corte las cápsulas con un instrumento de corte adecuado, limpio y seco, como unas tijeras o una cuchilla abierta y afilada, y elimine el contenido lavándolas con un disolvente adecuado. Permita que el solvente ocluido se evapore de las cubiertas a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 30 minutos, tomando precauciones para evitar la absorción o pérdida de humedad. Pese las conchas individuales y calcule el contenido neto. Calcule el contenido de sustancia farmacológica en cada cápsula a partir de la masa de producto extraído de las cápsulas individuales y el resultado del ensayo. Calcular el valor de aceptación.</p>	<p>Cápsulas blandas Pese con precisión 10 cápsulas intactas individualmente para obtener sus ♦pesos♦ brutos, teniendo cuidado de preservar la identidad de cada cápsula. A continuación, corte las cápsulas con un instrumento de corte adecuado, limpio y seco, como unas tijeras o una cuchilla abierta y afilada, y elimine el contenido lavándolas con un disolvente adecuado. Permita que el solvente ocluido se evapore de las cubiertas a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 30 minutos, tomando precauciones para evitar la absorción o pérdida de humedad. Pese las conchas individuales y calcule el contenido neto. Calcule el contenido de sustancia farmacológica en cada cápsula a partir del ♦peso♦ del producto extraído de las cápsulas individuales y el resultado del Ensayo. Calcular el valor de aceptación.</p>

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
individuales. Si es necesario calcular el volumen equivalente después de determinar la densidad del producto, como se indica en el <i>MGA 0251, Densidad Relativa</i> . A partir del resultado de la valoración del principio activo, obtenido como se indica en la monografía individual del producto, y del peso neto del contenido del envase individual, calcular el contenido del principio activo en el líquido drenado de cada una de las 10 unidades, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. Calcular el valor de aceptación. ♦			
NE	Formas de dosificación sólida que no sean tabletas y cápsulas. Proceda como se indica para las cápsulas duras, tratando cada unidad como se describe en el mismo. Calcular el valor de aceptación.	(iv) Formas de dosificación sólidas que no sean tabletas y cápsulas: Proceda como se indica para las <i>Cápsulas Duras</i> , tratando cada unidad de dosificación como se describe en el mismo. Calcular el valor de aceptación.	Formas farmacéuticas sólidas distintas de las tabletas y cápsulas Proceda como se indica para las <i>Cápsulas Duras</i> , tratando cada unidad como se describe en el mismo. Calcular el valor de aceptación.
NE	Formas farmacéuticas líquidas ♦ o semisólidas♦. Pesar con precisión la cantidad de líquido o semisólido que se extrae de cada uno de los 10 envases individuales en condiciones de uso normal. Si es necesario, calcule el volumen equivalente después de determinar la densidad. Calcule el contenido de sustancia activa en cada contenedor a partir de la masa de producto extraído de los contenedores individuales y el resultado del ensayo. Calcular el valor de aceptación.	(v) Formas farmacéuticas líquidas: Pesar con precisión la cantidad de líquido que se extrae de cada uno de los 10 envases individuales en condiciones de uso normal. Si es necesario, calcule el volumen equivalente después de determinar la densidad. Calcule el contenido de sustancia farmacológica en cada contenedor a partir de la masa de producto extraído de los contenedores individuales y el resultado del ensayo. Calcular el valor de aceptación.	Formas de dosificación líquidas Pesar con precisión la cantidad de líquido que se extrae de cada uno de los 10 recipientes individuales en condiciones de uso normal. Si es necesario, calcule el volumen equivalente después de determinar la densidad. Calcular el contenido de sustancia farmacológica en cada contenedor a partir de la masa de producto extraído de los contenedores individuales y el resultado del Ensayo. Calcular el valor de aceptación.
Cálculo del valor de aceptación. Calcular el valor de aceptación como se indica en el <i>Procedimiento para Uniformidad de</i>	Cálculo del valor de aceptación. Calcular el valor de aceptación (VA) como se muestra en uniformidad de contenido, excepto que	2.1. Cálculo del valor de aceptación Calcule el valor de aceptación como se muestra en Uniformidad de contenido,	Cálculo del valor de aceptación Calcule el valor de aceptación como se muestra en <i>Uniformidad de contenido</i> ,

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
<p><i>contenido</i>, reemplazando el contenido individual de las unidades dosis por el contenido estimado individualmente, x_i: x_1, x_2, \dots, x_n = Contenido estimado individual de las unidades analizadas.</p>	<p>los contenidos individuales de las unidades de dosificación se reemplazan con los contenidos individuales estimados que se definen a continuación.</p> <p>$x_1, x_2 \dots x_n$: contenido individual estimado de las unidades de dosificación ensayadas</p> <p>donde</p>	<p>excepto que el valor de \bar{X} se reemplaza con A, y que los contenidos individuales de las unidades de dosificación se reemplazan con los contenidos individuales estimados que se definen a continuación.</p> <p>$x_1, x_2 \dots x_n$: contenido individual estimado de las unidades de dosificación ensayadas</p>	<p>excepto que los contenidos individuales de las unidades se reemplazan con los contenidos estimados individuales que se definen a continuación.</p> <p>Ver Anexo 11</p>
$Xi = m1A/\bar{m}$	$x_i = w_i \times \frac{A}{\bar{W}}$	$x_i = w_i \times \frac{A}{\bar{W}}$	
<p>Donde: m_1, m_2, \dots, m_n = Masas individuales de las unidades analizadas. A = Contenido de principio activo (porcentaje de la cantidad declarada) determinado como se describe en la valoración. \bar{m} = Media de las masas individuales (m_1, m_2, \dots, m_n).</p>	<p>$w_1, w_2 \dots w_n$: Masas individuales de las unidades de dosificación ensayadas; A: Contenido de la sustancia activa (porcentaje de lo declarado en la etiqueta) obtenido mediante un método analítico adecuado (ensayo); W: Media de masas individuales ($w_1, w_2 \dots w_n$).</p>	<p>$w_1, w_2 \dots w_n$: Masas individuales de las unidades de dosificación ensayadas A: Contenido de la sustancia farmacológica (% de lo declarado en la etiqueta) obtenido mediante un método analítico adecuado W: Media de masas individuales ($w_1, w_2 \dots w_n$)</p>	
<p>*Ver Anexo 1 (Tabla 0299.1. Requisitos para pruebas de uniformidad de contenido (UC) y variación de masa (VM).)</p>	<p>Ver Anexo 2 (Tabla 2.9.40.-1 Aplicación de la Prueba de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Masa (VM) para formas de dosificación)</p>	<p>Ver Anexo 3 (Tabla 6.02-1 Aplicación de la prueba de uniformidad de contenido (UC) y variación de masa (VM) para formas de dosificación)</p>	<p>Ver Anexo 4 (Tabla 1. Aplicación de las pruebas de uniformidad de contenido (UC) y variación de peso (VP) para formas farmacéuticas)</p>
<p>*Soluciones para inhalación, envasadas en frasco ampula de vidrio o de plástico, destinadas para uso en nebulizadores. Pesar con exactitud 10 envases individualmente para obtener el peso bruto; identificar cada envase. Retirar el contenido de cada envase por un medio adecuado. Pesar individualmente con exactitud los envases vacíos y calcular el peso neto de</p>	NE	NE	NE

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
<p>cada envase por diferencia del peso bruto menos el peso de los envases vacíos. Relacionar el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía individual del producto con el peso neto individual, para calcular el contenido del principio activo en cada uno de los envases, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. <i>Nota:</i> para estas formas farmacéuticas no se requiere el cálculo de valores de aceptación. ♦</p>			
<p>PROCEDIMIENTOS PARA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO Seleccionar no menos de 30 unidades dosis y proceder como se indica a continuación para cada preparado farmacéutico. ♦ Cuando la cantidad del o los principios activos en cada unidad de dosis difiere de la requerida para la valoración, ajustar el grado de dilución de las soluciones y/o el volumen de las alícuotas, hasta que la concentración de los principios activos en la solución final sea igual que la del procedimiento para la valoración o en el caso de análisis por titulación, si es necesario se puede utilizar una solución volumétrica de una concentración diferente para tener un gasto adecuado en la titulación. Si se realiza alguna de las modificaciones antes mencionadas, hacer las correcciones necesarias para efectuar los cálculos. Cuando se indique un método de análisis especial para la <i>Uniformidad de contenido</i>,</p>	<p>UNIFORMIDAD DEL CONTENIDO Seleccione no menos de 30 unidades y proceda de la siguiente manera para la forma de dosificación designada. Cuando se utilicen procedimientos diferentes para el ensayo de la preparación y para la prueba de uniformidad del contenido, puede ser necesario establecer un factor de corrección para aplicar a los resultados de esta última.</p>	<p>1. Uniformidad del contenido Seleccione no menos de 30 unidades y proceda de la siguiente manera para la forma de dosificación designada. Cuando se utilicen procedimientos diferentes para el ensayo de la preparación y para la prueba de uniformidad del contenido, puede ser necesario establecer un factor de corrección para aplicar a los resultados de esta última.</p>	<p>UNIFORMIDAD DE CONTENIDO Seleccione no menos de 30 unidades y proceda de la siguiente manera para la forma de dosificación designada. Cuando se utilicen procedimientos diferentes para el ensayo de la preparación y para la prueba de <i>Uniformidad del Contenido</i>, puede ser necesario establecer un factor de corrección para aplicar a los resultados de esta última.</p>

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
corregir los resultados como se indica a continuación:			
Preparar una muestra con un número suficiente de unidades de dosificación para obtener una mezcla homogénea que proporcione la cantidad de muestra requerida para la cuantificación del principio activo por el método indicado en la valoración, más la cantidad de muestra requerida para cuantificar el principio activo por el método indicado en la <i>Uniformidad de contenido</i> según se describe en la monografía individual del producto. Para lo cual se debe triturar hasta polvo fino una cantidad de tabletas, o mezclar los contenidos de cápsulas, las soluciones orales, los jarabes, las suspensiones, emulsiones, geles o sólidos en envases de dosis única. Si no se obtiene una mezcla homogénea de esta manera, usar disolventes adecuados u otros procedimientos para preparar una solución que contenga todo el principio activo y usar alícuotas adecuadas de esta solución para el (los) procedimiento(s) especificado(s).	NE	NE	NE
Valorar por separado, una cantidad exactamente medida, de la mezcla homogénea de cápsulas, tabletas, soluciones orales, jarabes, suspensiones, inhalaciones o sólidos en envases de dosis única, como se indica en (a) la valoración del principio activo y (b) utilizando el procedimiento de análisis descrito en el método especial para <i>Uniformidad de contenido</i> descrito en la monografía del producto correspondiente.	NE	NE	NE

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
Calcular el contenido de principio activo equivalente a una unidad de dosis promedio utilizando los resultados obtenidos con: a)el método de la valoración del principio activo y, b)el método especial de la <i>Uniformidad de contenido</i> Calcular el factor de corrección F, por medio de la siguiente fórmula:	NE	NE	NE
$F = A/P$	NE	NE	NE
Donde: A = Contenido de principio activo en una unidad de dosis promedio obtenido con el método de la valoración principio activo. P = Contenido de principio activo en una unidad de dosis promedio obtenido con el método especial de la <i>Uniformidad de contenido</i> .	NE	NE	NE
Si $(100 [A - P] / A) > 10$, no es válido el uso de un factor de corrección, por lo tanto deberá repetirse la prueba. El factor de corrección sólo se podrá aplicar si F no es menor que 1.030, ni mayor que 1.100, o no es menor que 0.900 ni mayor que 0.970.	NE	NE	NE
Si F se encuentra entre 0.970 y 1.030 la corrección no es necesaria. Si F se encuentra entre 1.030 y 1.100 o entre 0.900 y 0.970, calcular el contenido de principio activo en cada unidad de dosis, multiplicando por F cada uno de los contenidos obtenidos con el método especial. ♦	NE	NE	NE
*Tabletas, cápsulas, soluciones orales, suspensiones orales, jarabes, emulsiones orales, o geles orales, sólidos y sólidos estériles en envases de dosis única.	Formas farmacéuticas sólidas. Analizar 10 unidades individualmente usando un método analítico apropiado. Calcular el valor de aceptación (ver Tabla 2.9.40.-2).	(i) Formas farmacéuticas sólidas: Analizar 10 unidades individualmente usando un método analítico apropiado. Calcular el valor de aceptación (ver Tabla 6.02-2).	Formas farmacéuticas sólidas Analizar 10 unidades individualmente usando un método analítico apropiado.

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
Analizar individualmente 10 unidades de dosis como se indica en la Valoración del principio activo de la monografía individual del producto, a menos que se indique otra cosa en el Procedimiento para la <i>Uniformidad de contenido</i> . Calcular el valor de aceptación. Para soluciones orales, suspensiones orales, jarabes emulsiones orales o geles orales en envases de dosis única, mezclar bien y realizar la valoración del principio activo en la cantidad del material, que drene desde el envase individual en no más de 5 s y para productos con valores altos de viscosidad, realizar la valoración sobre la cantidad de material bien mezclado que se obtiene retirando en forma cuantitativa el contenido de un envase individual. Expresar los resultados como dosis liberada. ♦	Formas farmacéuticas líquidas o semisólidas. Analizar 10 unidades individualmente usando un método analítico apropiado. Realice el ensayo sobre la cantidad de material bien mezclado que se extrae de un recipiente individual en condiciones de uso normal. Expresar los resultados como dosis administrada. Calcular el valor de aceptación (ver Tabla 2.9.40.-2).	(ii) Formas farmacéuticas líquidas o semisólidas: Analizar 10 unidades individualmente usando un método analítico apropiado. Realice el ensayo sobre la cantidad de material bien mezclado que se extrae de un recipiente individual en condiciones de uso normal y exprese los resultados como dosis administrada. Calcular el valor de aceptación (ver Tabla 6.02-2).	Calcular el valor de aceptación (ver Tabla 2). Formas farmacéuticas líquidas o semisólidas Analizar 10 unidades individualmente usando un método analítico apropiado. Realice el ensayo sobre la cantidad de material bien mezclado que se extrae de un recipiente individual en condiciones de uso normal y exprese los resultados como dosis administrada. Calcular el valor de aceptación (ver <i>Tabla 2</i>).
Cálculo del valor de aceptación (VA). Calcular el valor de aceptación mediante la fórmula:	Cálculo del valor de aceptación Calcule el valor de aceptación por la fórmula: [...]	1.1. Cálculo del valor de aceptación Calcule el valor de aceptación por la fórmula: [...]	Cálculo del valor de aceptación Calcule el valor de aceptación por la fórmula: [...]
$ M - \bar{X} + ks$	[...] $ M - \bar{X} + ks$, [...]	[...] $ M - \bar{X} + ks$, [...]	[...] $ M - \bar{X} + ks$ [...]
Donde los términos son los definidos en la <i>tabla 0299.2</i> .	[...] para los cuales los términos son definidos en la Tabla 6.02-2.	[...] en la que los términos son como se definen en la Tabla 6.02-2.	[...] en la que los términos son los definidos en la <i>Tabla 2</i> .
*Supositorios y sistemas transdérmicos. Analizar 10 unidades individualmente como se indica en la <i>Valoración</i> en la monografía individual del producto, a menos que otra cosa se indique en el <i>Procedimiento</i> para <i>Uniformidad de contenido</i> .	NE	NE	NE
Expresión de resultados. Aplicar los siguientes criterios a menos que otra cosa se especifique en la monografía individual.	NE	NE	NE

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
<i>Nota:</i> para estas formas farmacéuticas no se requiere el cálculo de valor de aceptación. ♦			
<p>♦Tabletas, cápsulas, soluciones orales, suspensiones orales, jarabes, emulsiones orales, o geles orales, sólidos y sólidos estériles en envases de dosis única. ♦ Se cumplen los requisitos de uniformidad de dosis si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación no es mayor que L1 %. Si el valor de aceptación es mayor que L1 %, analizar las siguientes 20 unidades y calcular el valor de aceptación. ♦Para satisfacer la prueba es necesario cumplir los siguientes dos criterios: ♦</p> <p>1) El valor de aceptación final de las 30 unidades dosificación no es mayor que L1 %.</p> <p>2) El contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor que $[1 - (0.01) (L2)] M$; ni mayor que $[1 + (0.01) (L2)] M$ ♦como se especifica en <i>Cálculo del valor de aceptación en Uniformidad de contenido</i> o en <i>Variación de masa.</i> ♦ A menos que se indique otra cosa en la monografía individual, L1 % = 15.0 y L2 = 25.0.</p>	<p>CRITERIOS Aplicar los siguientes criterios, a menos que se especifique lo contrario. Formas de dosificación sólidas, semisólidas y líquidas. Los requisitos de uniformidad de dosificación se cumplen si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación es menor o igual a L1 por ciento. Si el valor de aceptación es superior a L1 por ciento, pruebe las próximas 20 unidades de dosificación y calcule el valor de aceptación. Los requisitos se cumplen si el valor de aceptación final de las 30 unidades de dosificación es inferior o igual a L1 por ciento y ningún contenido individual de la unidad de dosificación es inferior a $(1 - L2 \times 0,01)M$ ni superior a $(1 + L2 \times 0,01)M$ en el cálculo del valor de aceptación bajo uniformidad de contenido o bajo variación de masa. A menos que se especifique lo contrario, L1 es 15,0 y L2 es 25,0.</p>	<p>3. Criterios Aplicar los siguientes criterios, a menos que se especifique lo contrario. (i) Formas de dosificación sólidas, semisólidas y líquidas: Los requisitos de uniformidad de dosificación se cumplen si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación es menor o igual a L1%. Si el valor de aceptación es superior a L1%, pruebe las próximas 20 unidades de dosificación y calcule el valor de aceptación. Los requisitos se cumplen si el valor de aceptación final de las 30 unidades de dosificación es inferior o igual a L1% y ningún contenido individual de la unidad de dosificación es inferior a $(1 - L2 \times 0,01)M$ ni superior a $(1 + L2 \times 0,01)M$ en el Cálculo del Valor de Aceptación bajo Uniformidad de Contenido o bajo Variación de Masa. A menos que se especifique lo contrario, L1 es 15,0 y L2 es 25,0.</p>	<p>CRITERIOS Aplicar los siguientes criterios, a menos que se especifique lo contrario. Formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas Los requisitos de uniformidad de dosificación se cumplen si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación es menor o igual a L1%. Si el valor de aceptación es > L1%, pruebe las siguientes 20 unidades y calcule el valor de aceptación. Los requisitos se cumplen si el valor de aceptación final de las 30 unidades de dosificación es $\leq L1\%$, y ningún contenido individual de ♦cualquier♦ unidad de dosificación es inferior a $[1 - (0,01) (L2)] M$ ni superior a $[1 + (0.01) (L2)] M$ ♦como se especifica♦ en el <i>Cálculo del Valor de Aceptación bajo Uniformidad de Contenido</i> o bajo ♦<i>Variación de Peso</i>♦. A menos que se especifique lo contrario, L1 es 15,0 y L2 es 25,0.</p>
♦ Supositorios. (A) Si el promedio de los límites especificados en la valoración del principio activo en la monografía individual del producto no es mayor que 100 %:	NE	NE	NE

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
A menos que se indique otra cosa en la monografía individual del producto, los requisitos para la uniformidad de dosis se cumplen si la cantidad de principio activo en cada una de las 10 unidades de dosis, determinada por el método de <i>Uniformidad de contenido</i> , se encuentra dentro del intervalo de 85.0 a 115.0 % de la cantidad declarada en el marbete, y si el coeficiente de variación no es mayor que 6.0 %.	NE	NE	NE
Si una unidad de dosis se encuentra fuera del intervalo de 85.0 a 115.0 % y ninguna fuera del intervalo de 75.0 a 125.0 % de la cantidad declarada en el marbete, o si el coeficiente de variación es mayor que 6.0 %, o si ambas condiciones se presentan, probar 20 unidades de dosis adicionales. Los requisitos se cumplen si no más de una de las 30 unidades de dosis se encuentra fuera del intervalo de 85.0 a 115.0 % y ninguna fuera del intervalo de 75.0 a 125.0 % de la cantidad declarada en el marbete, y si el coeficiente de variación de las 30 unidades de dosis no es mayor que 7.8 %.	NE	NE	NE
(B) Si el promedio de los límites especificados en la valoración del principio activo en la monografía individual el producto es mayor que 100 %, aplicar las siguientes interpretaciones:	NE	NE	NE
1. Si el contenido promedio del principio activo en las unidades de dosis probadas es del 100 % o menor, aplicar la interpretación del inciso (A). 2. Si el contenido promedio del principio activo en las unidades de dosis probadas no	NE	NE	NE

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
<p>es menor que el promedio de los límites establecidos en la valoración del principio activo de la monografía individual del producto, aplicar la interpretación del inciso (A), excepto que los porcentajes no se calculan con respecto a la cantidad declarada en el marbete, sino que se computarizan con respecto al valor obtenido al multiplicar la cantidad declarada en el marbete por el promedio de los límites establecidos en la valoración del principio activo en la monografía individual del producto y dividida entre 100.</p> <p>3. Si el contenido promedio del principio activo de las unidades de dosis probadas se encuentra entre 100 % y el promedio de los límites establecidos en la valoración del principio activo de la monografía individual del producto, aplicar las interpretaciones del inciso (A), excepto que los porcentajes no se calculan con respecto a la cantidad declarada en el marbete, sino que computarizan con respecto al valor obtenido al multiplicar la cantidad declarada en el marbete por el contenido promedio del principio activo de las unidades de dosis probadas, expresado como un porcentaje de la cantidad declarada en el marbete, dividido entre 100. ♦</p>			
Ver Anexo 5 (Tabla 0299.2. Variables para el cálculo del valor de aceptación.)	Ver Anexo 6 (Tabla 2.9.40.-2.)	Ver Anexo 7 (Tabla 6.02-2)	Ver Anexo 8 (Tabla 2)
♦Sistemas transdérmicos (A) Si el promedio de los límites especificados en la valoración del principio activo en la monografía individual del	NE	NE	NE

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
producto no es mayor que 100 %: A menos que se indique otra cosa en la monografía individual del producto, los requisitos para la <i>Uniformidad de dosis</i> se cumplen si la cantidad del principio activo en no menos de 9 de las 10 unidades de dosis, determinada por el método de <i>Uniformidad de contenido</i> , se encuentren dentro del intervalo de 85.0 a 115.0 % y ninguna fuera del intervalo de 75.0 a 125.0 % de la cantidad declarada en el marbete y el coeficiente de variación no es mayor que 6.0 %.			
Si 2 o 3 unidades de dosis se encuentran fuera del intervalo de 85.0 a 115.0 %, pero no fuera del intervalo de 75.0 a 125.0 % de la cantidad declarada en el marbete, o si el coeficiente de variación es mayor que 6.0 %, o si ambas condiciones se presentan, probar 20 unidades de dosis adicionales. Los requisitos se cumplen si no más de 3 de las 30 unidades de dosis se encuentran fuera del intervalo de 85.0 a 115.0 % y ninguna fuera del intervalo de 75.0 a 125.0 % de la cantidad declarada en el marbete y el coeficiente de variación de las 30 unidades de dosis no es mayor que 7.8 %.	NE	NE	NE
(B) Si el promedio de los límites especificados en la valoración del principio activo en la monografía individual del producto es mayor que 100 %, aplicar las siguientes interpretaciones: 1. Si el contenido promedio del principio activo en las unidades de dosis probadas es del 100 % o menor, aplicar la interpretación del inciso (A).	NE	NE	NE

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
<p>2. Si el contenido promedio del principio activo en las unidades de dosis probadas no es menor que el promedio de los límites establecidos en la valoración del principio activo de la monografía individual del producto, aplicar la interpretación del inciso (A), excepto que los porcentajes no se calculan con respecto a la cantidad declarada en el marbete, sino que se calculan con respecto al valor obtenido al multiplicar la cantidad declarada en el marbete por el promedio de los límites establecidos en la valoración del principio activo en la monografía individual del producto y dividida entre 100.</p> <p>3. Si el contenido promedio del principio activo de las unidades de dosis probadas se encuentra entre 100 % y el promedio de los límites establecidos en la valoración del principio activo de la monografía individual del producto, aplicar las interpretaciones del inciso (A), excepto que los porcentajes no se calculan con respecto a la cantidad declarada en el marbete, sino que se calculan con respecto al valor obtenido al multiplicar la cantidad declarada en el marbete por el contenido promedio del principio activo de las unidades de dosis probadas, expresado como un porcentaje de la cantidad declarada en el marbete, dividido entre 100.</p>			
<p>Uniformidad de dosis por variación de masa de las preparaciones en envases multidosis La prueba aplica para formas farmacéuticas de administración oral, como granulados,</p>	NE	NE	NE

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
polvos, y líquidos envasados en presentaciones multidosis, que contienen un dispositivo dosificador integrado. A menos que se especifique otra cosa en la monografía del producto, determinar la masa individual de 20 unidades dosis seleccionadas al azar de uno o más envases, utilizando el dispositivo dosificador integrado y calcular la masa promedio.			
Interpretación. Los requisitos se cumplen si la masa individual de no más de dos unidades dosis se desvía más del 10 % de la masa promedio, y ninguna unidad dosis, se desvía más del 20 % de la masa promedio.	NE	NE	NE
VARIACIÓN DE MASA DE VITAMÍNICOS Las siguientes pruebas aplican a preparados farmacéuticos utilizados en nutriología y proporcionan los límites para las variaciones permisibles en la masa de las tabletas o cápsulas individuales, expresados en función de la desviación permitida del peso promedio de una muestra.	NE	NE	NE
CÁPSULAS. Las cápsulas cumplen con los requisitos de la siguiente prueba, en cuanto a la variación de masa del contenido.	NE	NE	NE
Cápsulas duras. Pesar individualmente 20 cápsulas intactas y determinar la masa promedio. Los requisitos se cumplen si cada peso individual esta entre los 90 y 110 % de la masa promedio. Si no todas las cápsulas están dentro de los límites mencionados, pesar individualmente las 20 cápsulas,	NE	NE	NE

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
<p>teniendo cuidado de conservar la identidad de cada cápsula y retirar el contenido de cada cápsula con la ayuda de un pequeño cepillo o trozo de algodón. Pesar individualmente las cubiertas vacías calcular para cada cápsula el peso neto de su contenido restando el peso de la cubierta del peso bruto respectivo. Determinar el contenido neto promedio a partir de la suma de los pesos netos individuales. Luego determinar la diferencia entre cada contenido neto individual y el contenido neto promedio: los requisitos se cumplen si (a) no más de 2 de las diferencias son mayores que 10 % del contenido neto promedio y (b) en ningún caso la diferencia es mayor que 25 %.</p>			
<p>Si más de 2 pero no más de 6 cápsulas se apartan del promedio en 10 a 25 %, determinar el contenido neto de 40 cápsulas adicionales y determinar el contenido promedio de las 60 cápsulas. Determinar las 60 desviaciones del promedio nuevo: los requisitos se cumplen si (a) en no más de 6 de las 60 cápsulas la diferencia excede el 10 % del contenido neto promedio y (b) en ningún caso la diferencia excede el 25 %.</p>	NE	NE	NE
<p>Cápsulas blandas. Proceder según se indica en <i>Cápsulas duras</i>, pero determinar el peso neto del contenido de las cápsulas individuales del siguiente modo. Pesar las cápsulas intactas individualmente para obtener sus pesos brutos, procurando preservar la identidad de cada cápsula. Luego, cortar y abrir las cápsulas con un</p>	NE	NE	NE

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
instrumento cortante adecuado, limpio y seco, como por ejemplo una tijera o una cuchilla afilada, y retirar el contenido por lavado con un disolvente adecuado. Dejar que el disolvente ocluido se evapore de las cubiertas a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 30 min, tomando precauciones para evitar la absorción o la pérdida de humedad. Pesar las cubiertas individuales y calcular el contenido neto. Los requisitos son los que se indican para <i>Cápsulas duras</i> .			
TABLETAS. Las tabletas se ajustan a los criterios de la <i>tabla 0299.3</i> adjunta.	NE	NE	NE
Tabletas sin cubierta y tabletas recubiertas con película. Pesar individualmente 20 tabletas enteras y calcular la masa promedio. Los requisitos se cumplen si el peso de no más de 2 de las tabletas difiere de la masa promedio en más del porcentaje especificado en la tabla adjunta y ninguna tableta difiere en masa en más del doble de ese porcentaje.	NE	NE	NE
Tabletas recubiertas (a excepción de las tabletas recubiertas con película). Pesar individualmente 20 tabletas enteras y calcular la masa promedio. Si las tabletas no se ajustan a los criterios de la tabla adjunta, colocar 20 tabletas en un vaso de precipitados con agua a 37 °C y agitar por rotación moderada durante no más de 5 min. Examinar las partes centrales para ver si existen indicios de desintegración y repetir el procedimiento durante un periodo más breve en caso de haber comenzado la	NE	NE	NE

ESTADO DE ARMONIZACIÓN DEL MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Farmacopea Europea	Farmacopea Japonesa	Farmacopea de los Estados Unidos
desintegración. Secar los núcleos a 50 °C durante 30 min. Pesar con exactitud los núcleos de 20 tabletas individuales y calcular la masa promedio.			
Los requisitos se cumplen si los pesos de no más de 2 de las tabletas difieren del peso promedio en más del porcentaje especificado en la tabla adjunta y ninguna tableta difiere en peso en no más del doble de ese porcentaje.	NE	NE	NE
Criterios. Véase <i>tabla 0299.3</i> .	NE	NE	NE
Ver Anexo 9 (<i>Tabla 0299.3</i> . Tolerancias para la Variación de masa de tabletas con o sin recubrimiento.) ♦	NE	NE	NE

10.1 ANEXO 1: Tabla de requisitos para pruebas de uniformidad de contenido y variación de masa de la FEUM

Tabla 0299.1. Requisitos para pruebas de uniformidad de contenido (UC) y variación de masa (VM).				
Forma farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y proporción de fármaco	
			≥ 25 mg y ≥ 25%	< 25 mg y < 25 %
Tabletas	Sin cubierta	---	VM	UC
	Recubiertas	Películas	VM	UC
		Otras	UC	UC
Cápsulas	Rígidas	---	VM	UC
	Blandas	Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	VM	VM
Sólidos en envases de dosis única	Componente único	---	VM	VM
	Varios componentes	Solución liofilizada en envase	VM	VM
		Otros	UC	UC
Suspensión, emulsión o gel para uso sistémico exclusivamente, envasado en envases de dosis única.	---	---	UC	UC
Soluciones orales envasadas en recipientes de dosis única y cápsulas blandas.	---	---	VM	VM
♦Inhalaciones envasadas en unidades de dosificación previamente medida, incluyendo las soluciones para inhalación envasadas en frasco ampula de vidrio o de plástico, destinadas para uso en nebulizadores.	---	---	UC	UC
Sistemas transdérmicos	---	---	UC	UC
Supositorios	---	---	UC	UC♦
Otros	---	---	UC	UC

10.2 ANEXO 2: Tabla de la Ph. Eur. equivalente a los requisitos para pruebas de uniformidad de contenido y variación de masa de FEUM

Tabla 2.9.40.-1 <i>Aplicación de la Prueba de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Masa (VM) para formas de dosificación</i>				
Forma farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y proporción de fármaco	
			≥ 25 mg y $\geq 25\%$	< 25 mg y $< 25\%$
Tabletas	Sin cubierta		VM	UC
	Recubiertas	Recubrimiento de película	VM	UC
		Otras	UC	UC
Cápsulas	Rígidas		VM	UC
	Blandas	Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	VM	VM
Sólidos en contenedores monodosis	Componente único		VM	VM
	Múltiples componentes	Solución liofilizada en el recipiente final	VM	VM
		Otros	UC	UC
Soluciones encerradas en contenedores monodosis			VM	VM
Otros: formas farmacéuticas no cubiertas por las otras categorías de esta tabla, incluidos, entre otros, supositorios, parches transdérmicos y preparaciones semisólidas aplicadas por vía cutánea y destinadas a la distribución sistemática del principio activo			UC	UC

10.3 ANEXO 3: Tabla de la JP equivalente a los requisitos para pruebas de uniformidad de contenido y variación de masa de FEUM

Tabla 6.02-1 Aplicación de la prueba de uniformidad de contenido (UC) y variación de masa (VM) para formas de dosificación				
Forma farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y proporción de fármaco	
			$\geq 25 \text{ mg y } \geq 25\%$	$< 25 \text{ mg y } < 25 \%$
Tabletas	Sin cubierta		VM	UC
	Recubiertas	Películas	VM	UC
		Otras	UC	UC
Cápsulas	Rígidas		VM	UC
	Blandas	Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	VM	VM
Sólidos en envases monodosis \diamond (formas fraccionadas, formas liofilizadas, et al.) \diamond	Componente único		VM	VM
	Múltiples componentes	Liofilizado a partir de soluciones en el contenedor final	VM	VM
		Otros	UC	UC
Soluciones \diamond (perfectamente disueltas) \diamond encerradas en envases monodosis			VM	VM
Otros: entre las preparaciones no clasificadas como las formas de dosificación anteriores en esta tabla, los supositorios, las preparaciones del tipo de absorción percutánea (parches), las formas de dosificación semisólidas destinadas a la aplicación de ingredientes farmacéuticos activos en la piel con fines de acción sistémica.			UC	UC

10.4 ANEXO 4: Tabla de la USP equivalente a los requisitos para pruebas de uniformidad de contenido y variación de masa de FEUM

Tabla 1. Aplicación de las pruebas de uniformidad de contenido (UC) y variación de peso (VP) para formas farmacéuticas				
Forma farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y proporción de fármaco	
			$\geq 25 \text{ mg y } \geq 25\%$	$< 25 \text{ mg y } < 25 \%$
Tabletas	Sin cubierta		VP	UC
	Recubiertas	Películas	VP	UC
		Otras	UC	UC
Cápsulas	Rígidas		VP	UC
	Blandas	Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	VP	VP
Sólidos en contenedores unitarios	Componente único		VP	VP
	Múltiples componentes	Solución liofilizada en envase	VP	VP
		Otros	UC	UC
Soluciones en envases monodosis y en cápsulas blandas			VP	VP
Otros			UC	UC

10.5 ANEXO 5: Tabla de variables para el cálculo del valor de aceptación de la FEUM

Tabla 0299.2. Variables para el cálculo del valor de aceptación.			
Variable	Definición	Condiciones	Valor
\bar{X}	Media de los contenidos individuales (x_1, x_2, \dots, x_n) expresados como el porcentaje de la cantidad declarada.		
$x_i = x_1, x_2, \dots, x_n$	Contenido individual de las unidades probadas, expresado como el porcentaje de la cantidad declarada.		

Tabla 0299.2. Variables para el cálculo del valor de aceptación.			
Variable	Definición	Condiciones	Valor
n	Tamaño de la muestra (número unidades en una muestra).		
k	Constante de aceptabilidad.	Si n = 10, entonces k =	2.4
		Si n = 30, entonces k =	2.0
S (DE)	Desviación estándar de la muestra.		$DE = \sqrt{\frac{(x_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$
CV	Coficiente de variación (la desviación estándar de la muestra expresada como un porcentaje de la media).		$(100 S) / \bar{X}$
M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101.5$	Valor de referencia.	Si $98.5\% \geq \bar{X} \leq 101.5\%$, entonces	$M = X$ (VA = ks)
		Si $\bar{X} < 98.5\%$, entonces	$M = 98.5\%$ (VA = $98.5 - \bar{X} + ks$)
		Si $\bar{X} > 101.5\%$, entonces	$M = 101.5\%$ (VA = $\bar{X} - 101.5 + ks$)
M (caso 2) a aplicar cuando $T > 101.5$	Valor de referencia.	Si $98.5\% \geq \bar{X} \leq T$, entonces	$M = X$ (VA = ks)
		Si $\bar{X} < 98.5\%$, entonces	$M = 98.5\%$ (VA = $98.5 - \bar{X} + ks$)
		Si $\bar{X} > T$, entonces	$M = T\%$ (VA = $\bar{X} - T + ks$)
Valor de aceptación (VA)			Fórmula general: $ M - \bar{X} + ks$ (Los cálculos especificados anteriormente son para los distintos casos).
L1	Máximo valor de aceptación permitido en porcentaje.		L1 = 15.0 a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.
L2	Valor utilizado para calcular el intervalo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación probada a partir del valor calculado de M.	En el lado del valor menor, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser menor que $[1 - (0.01) (L2)] M$, mientras que en el lado del valor superior ningún resultado de unidad de dosificación puede ser mayor $[1 +$	L2 = 25.0 a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.

Tabla 0299.2. Variables para el cálculo del valor de aceptación.			
Variable	Definición	Condiciones	Valor
		(0.01) (L2)] M. (Esto está basado en un valor de L2 de 25.0).	
T	Valor deseado en el momento de la fabricación. Para los efectos de esta Farmacopea, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, T es 100 % y para los efectos de fabricación, T es el valor asignado del fármaco, aprobado por el fabricante, en el momento de la fabricación.		

10.6 ANEXO 6: Tabla de la Ph. Eur. equivalente a las variables para el cálculo del valor de aceptación de la FEUM

Tabla 2.9.40.-2.			
Variable	Definición	Condiciones	Valor
\bar{X}	Media de los contenidos individuales (X_1, X_2, \dots, X_n) expresada como porcentaje de la declaración de la etiqueta		
$X_i = X_1, X_2, \dots, X_n$	Contenido individual de las unidades de dosificación probadas, expresado como porcentaje de la declaración de la etiqueta		
n	Tamaño de la muestra (número unidades en una muestra).		
k	Constante de aceptabilidad.	Si n = 10, entonces	2.4
		Si n = 30, entonces	2.0
S	Desviación estándar de la muestra.		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]^{\frac{1}{2}}$
RSD	Desviación estándar relativa (la desviación estándar de la muestra expresada como porcentaje de la media)		$(100 S) / \bar{X}$
M (caso 1)	Valor de referencia.	Si $98.5 \% \geq \bar{X} \leq 101.5 \%$, entonces	$M = X$ (VA = ks)

Tabla 2.9.40.-2.			
Variable	Definición	Condiciones	Valor
Para ser aplicado cuando $T \leq 101.5$		<i>Si $\bar{X} < 98.5 \%$, entonces</i>	$M = 98.5 \%$ $(VA = 98.5 - \bar{X} + ks)$
		<i>Si $\bar{X} > 101.5 \%$, entonces</i>	$M = 101.5 \%$ $(VA = \bar{X} - 101.5 + ks)$
M (caso 2) Para ser aplicado cuando $T > 101.5$	Valor de referencia.	<i>Si $98.5 \% \geq \bar{X} \leq T$, entonces</i>	$M = X$ $(VA = ks)$
		<i>Si $\bar{X} < 98.5 \%$, entonces</i>	$M = 98.5 \%$ $(VA = 98.5 - \bar{X} + ks)$
		<i>Si $\bar{X} > T$, entonces</i>	$M = T \%$ $(VA = \bar{X} - T + ks)$
Valor de aceptación (VA)			Fórmula general: $ M - \bar{X} + ks$ [Los cálculos se especifican arriba para los diferentes casos.]
L1	Valor de aceptación máximo permitido.		L1 = 15.0 a menos que se especifique lo contrario
L2	Rango máximo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación probada del valor calculado de <i>M</i>	En el lado bajo, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser inferior a 0,75 M, mientras que en el lado alto, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser superior a 1,25 M (esto se basa en un valor L2 de 25,0).	L2 = 25.0 a menos que se especifique lo contrario
T	Contenido objetivo por unidad de dosificación en el momento de la fabricación, expresado como porcentaje de lo declarado en la etiqueta. A menos que se indique lo contrario, T es 100,0 por ciento o T es el contenido objetivo aprobado por el fabricante por unidad de dosificación.		

10.7 ANEXO 7: Tabla de la JP equivalente a las variables para el cálculo del valor de aceptación de la FEUM

Tabla 6.02-2			
Variable	Definición	Condiciones	Valor
\bar{X}	Media de los contenidos individuales (X_1, X_2, \dots, X_n) expresada como porcentaje de la declaración de la etiqueta		
$X_i = X_1, X_2, \dots, X_n$	Contenido individual de las unidades de dosificación probadas, expresado como porcentaje de la declaración de la etiqueta		
n	Tamaño de la muestra (número unidades en una muestra).		
k	Constante de aceptabilidad.	Si n = 10, entonces	2.4
		Si n = 30, entonces	2.0
S	Desviación estándar de la muestra.		$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$
RSD	Desviación estándar relativa (la desviación estándar de la muestra expresada como porcentaje de la media)		$\frac{100s}{\bar{X}}$
M (caso 1) Para ser aplicado cuando $T \leq 101.5$	Valor de referencia.	Si $98.5\% \geq \bar{X} \leq 101.5\%$, entonces	$M = X$ (VA = ks)
		Si $\bar{X} < 98.5\%$, entonces	$M = 98.5\%$ (VA = $98.5 - \bar{X} + ks$)
		Si $\bar{X} > 101.5\%$, entonces	$M = 101.5\%$ (VA = $\bar{X} - 101.5 + ks$)
M (caso 2) Para ser aplicado cuando $T > 101.5$	Valor de referencia.	Si $98.5\% \geq \bar{X} \leq T$, entonces	$M = X$ (VA = ks)
		Si $\bar{X} < 98.5\%$, entonces	$M = 98.5\%$ (VA = $98.5 - \bar{X} + ks$)
		Si $\bar{X} > T$, entonces	$M = T\%$ (VA = $\bar{X} - T + ks$)
Valor de aceptación (VA)			Fórmula general: $ M - \bar{X} + ks$ [Los cálculos se especifican arriba para los diferentes casos.]

Tabla 6.02-2

Variable	Definición	Condiciones	Valor
L1	Valor de aceptación máximo permitido.		L1 = 15.0 a menos que se especifique lo contrario
L2	Rango máximo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación probada del valor calculado de M	En el lado bajo, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser inferior a 0,75 M, mientras que en el lado alto, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser superior a 1,25 M (esto se basa en un valor L2 de 25,0).	L2 = 25.0 a menos que se especifique lo contrario
T	Contenido objetivo por unidad de dosificación en el momento de la fabricación, expresado como porcentaje de lo declarado en la etiqueta. A menos que se indique lo contrario, T es 100,0 % o T es el contenido objetivo aprobado por el fabricante por unidad de dosificación.		

10.8 ANEXO 8: Tabla de la USP equivalente a las variables para el cálculo del valor de aceptación de la FEUM

Tabla 2

Variable	Definición	Condiciones	Valor
\bar{X}	Media de los contenidos individuales (X_1, X_2, \dots, X_n) expresados como el porcentaje de la cantidad declarada.		
$X_i = X_1, X_2, \dots, X_n$	Contenido individual de las unidades probadas, expresado como el porcentaje de la cantidad declarada.		
n	Tamaño de la muestra (número unidades en una muestra).		
k	Constante de aceptabilidad.	Si n = 10, entonces k =	2.4
		Si n = 30, entonces k =	2.0
S	Desviación estándar de la muestra.		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]^{\frac{1}{2}}$

Tabla 2			
Variable	Definición	Condiciones	Valor
RSD	Desviación estándar relativa (la desviación estándar de la muestra expresada como porcentaje de la media)		$(100 S)/\bar{X}$
M (caso 1) para ser aplicado cuando $T \leq 101.5$	Valor de referencia.	<i>Si $98.5 \% \geq \bar{X} \leq 101.5 \%$, entonces</i>	$M = X$ (VA = ks)
		<i>Si $\bar{X} < 98.5 \%$, entonces</i>	$M = 98.5 \%$ (VA = $98.5 - \bar{X} + ks$)
		<i>Si $\bar{X} > 101.5 \%$, entonces</i>	$M = 101.5 \%$ (VA = $\bar{X} - 101.5 + ks$)
M (caso 2) para ser aplicado cuando $T > 101.5$	Valor de referencia.	<i>Si $98.5 \% \geq \bar{X} \leq T$, entonces</i>	$M = X$ (VA = ks)
		<i>Si $\bar{X} < 98.5 \%$, entonces</i>	$M = 98.5 \%$ (VA = $98.5 - \bar{X} + ks$)
		<i>Si $\bar{X} > T$, entonces</i>	$M = T \%$ (VA = $\bar{X} - T + ks$)
Valor de aceptación (VA)			Fórmula general: $ M - \bar{X} + ks$ (Los cálculos se especifican arriba para los diferentes casos).
L1	Valor de aceptación máximo permitido.		L1 = 15.0 a menos que se especifique lo contrario
L2	Rango máximo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación probada del valor calculado de M.	En el lado bajo, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser menor que $[1 - (0.01) (L2)] M$, mientras que en el lado alto, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser mayor que $[1 + (0.01) (L2)] M$. (Esto se basa en un valor L2 de 25,0).	L2 = 25.0 a menos que se especifique lo contrario
T	Contenido objetivo por unidad de dosificación en el momento de la fabricación, expresado como porcentaje de lo declarado en la etiqueta. A menos que se indique lo contrario, T es 100,0 % o T es el contenido objetivo aprobado por el fabricante por unidad de dosificación.		

10.9 ANEXO 9: Tabla de tolerancias para la variación de masa de tabletas con o sin recubrimiento de la FEUM

Tabla 0299.3. Tolerancias para la Variación de masa de tabletas con o sin recubrimiento.	
Peso promedio de las tabletas, miligramos	Diferencia porcentual
130 o menos	10
De 130 a 324	7.5
Más de 324	5

10.10 ANEXO 10: Aplicabilidad para la prueba de variación de peso de la USP

(W1)	Soluciones contenidas en envases monodosis y en cápsulas blandas;
(W2)	Sólidos (incluidos polvos, gránulos y sólidos estériles) que se envasan en envases de una sola unidad y no contienen sustancias añadidas activas o inactivas;
(W3)	Sólidos (incluidos los sólidos estériles) que se envasan en recipientes de una sola unidad, con o sin sustancias añadidas activas o inactivas, que se han preparado a partir de soluciones verdaderas y se han liofilizado en los recipientes finales y están etiquetados para indicar este método de preparación; y
(W4)	Cápsulas duras, comprimidos sin recubrir o comprimidos recubiertos con película, que contengan 25 mg o más de un fármaco que represente el 25 % o más, en peso, de la unidad de dosificación o, en el caso de cápsulas duras, del contenido de la cápsula, excepto que la uniformidad de otras sustancias farmacológicas presentes en menor proporción se demuestra cumpliendo los requisitos de <i>Uniformidad de Contenido</i> .

10.11 ANEXO 11: Cálculo del valor de contenido para la prueba de uniformidad de contenido de la USP

X_1, X_2, \dots, X_n	=	contenidos individuales estimados de las unidades probadas, donde $\chi_i = w_i \times A/W$
W_1, W_2, \dots, W_n	=	♦pesos♦ individuales de las unidades ensayadas
A	=	contenido de la sustancia farmacológica (% de lo declarado en la etiqueta) obtenido utilizando un método analítico apropiado
\bar{W}	=	media de ♦pesos♦ individuales (w_1, w_2, \dots, w_n)

11 REFERENCIAS

- Alcocer Varela, J. C. (2023). *Estrategia de certidumbre regulatoria para el sector farmacéutico*. Ciudad de México: COFEPRIS. Recuperado el 19 de Febrero de 2023, de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/792036/Estrategia_de_Certidumbre_Regulatoria_para_el_sector_Farmaceutico_enero_2023.pdf
- COFEPRIS. (2021). *Reliance, Cofepris y el ámbito internacional*. Recuperado el 29 de Agosto de 2022, de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/675298/Caso_de_estudio_3_2021.pdf
- COFEPRIS. (2022). *COFEPRIS MIEMBRO DE ICH*. COFEPRIS, Ciudad de México.
- Europe, C. o. (2019). *European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)* (10 ed.).
- González-Pacheco, M. (2006). Armonización y legislación de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 44(2), 87-90.
- ICH. (18 de Noviembre de 2020). *Articles of Association*. Recuperado el 26 de Mayo de 2022, de Articles & Procedures: <https://www.ich.org/page/articles-procedures>
- ICH. (2 de Junio de 2021). *Rules of Procedure of the Assembly*. Recuperado el 26 de Mayo de 2022, de Articles & Procedures: <https://www.ich.org/page/articles-procedures>
- ICH. (s.f.). *Mission*. Recuperado el 1 de Marzo de 2022, de ICH harmonisation for better health: <https://www.ich.org/page/mission>
- ICH. (s.f.). *Organisation of ICH*. Recuperado el 27 de Agosto de 2022, de Organisation: <https://www.ich.org/page/organisation-ich>
- ICH. (s.f.). *Quality Guidelines: Q4A - Q4B Pharmacopoeias*. Recuperado el 10 de Febrero de 2022, de ICH Guidelines: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- Macas-Ruiz, E. M., Bustamante-Granda, W. X., & Romero-Pazmiño, M. (2018). ¿La herramienta AGIS contribuye con ISO 9001:2015; a la mejora continua de servicios en las organizaciones? *ESPACIOS*, 39(33). Recuperado el 14 de Febrero de 2022, de <http://www.revistaespacios.com/a18v39n33/a18v39n33p17.pdf>
- MHLW. (2016). *Japanese Pharmacopoeia* (17 ed.). Obtenido de <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>

- MHLW. (2021). *Japanese Pharmacopoeia* (18 ed.). Obtenido de <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0029.html>
- Montpart, E., & Martín, M. P. (2003). Las Conferencias Internacionales de Armonización y el Common Technical Document (CTD). *ELSEVIER*, 22(8), 118-126.
- OMS. (2007). Garantía de Calidad. *Información OMS de Medicamentos*, 21(1), 1-58.
- OMS. (7 de Febrero de 2011). *La función de la OMS en relación con la adopción de medidas que garanticen la disponibilidad de productos médicos de buena calidad, seguros, eficaces y asequibles*. Recuperado el 28 de Agosto de 2022, de https://apps.who.int/gb/SF/pdf_files/A_SFFFC_WG2-sp.pdf
- PMDA. (Octubre de 2021). *PDG Harmonization Policy*. Obtenido de International Harmonization of Pharmacopoeia: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0012.html>
- PMFarma. (9 de Mayo de 2022). *Agilizar los procesos regulatorios locales con base en evidencia internacional: oportunidad crítica*. Recuperado el 29 de Agosto de 2022, de <https://www.pmfarma.com.mx/noticias/19471-agilizar-los-procesos-regulatorios-locales-con-base-en-evidencia-internacional-oportunidad-critica.html>
- Ramírez Coronel, M. (28 de Febrero de 2022). *El gran cuello de botella de Cofepris, que preocupa en EU*. Recuperado el 29 de Agosto de 2022, de El Economista: <https://www.economista.com.mx/opinion/El-gran-cuello-de-botella-de-Cofepris-que-preocupa-en-EU-20220228-0012.html>
- Rangel Pérez, V. (2018). *Análisis comparativo del marco regulatorio de dispositivos médicos entre México y Estados Unidos, y propuesta de modificación a la NOM-241-SSA1 buenas prácticas de fabricación para los establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos (Tesis de Licenciatura)*. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.
- Rockville. US. United States Pharmacopoeial Convention, I. (2019). *USP 43. Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 38*. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention.
- Rodríguez Tinoco, Y. (2007). *Análisis comparativo NOMSSA1 :073 Estabilidad de medicamentos e ICH (Tesis de Licenciatura)*. Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F.
- Ruiz Ballén, X. (Agosto de 2012). *ANÁLISIS DE BRECHAS*. Recuperado el 28 de Febrero de 2022, de http://www.odontologia.unal.edu.co/docs/claustros-colegiaturas_2013-2015/Guia_Analisis_Brechas.pdf

Secretaría de Salud. (2021). *Métodos Generales de Análisis. En Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* (13.0 ed., Vol. I). Ciudad de México: Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Suarez Rienda, V. (2022). *Registro de Temas e Intervenciones para Minuta: COFEPRIS – MIEMBROS DE ICH*. COFEPRIS, Ciudad de México.

Teasdale , A., Elder, D., & Nims, R. W. (2018). *ICH quality guidelines : an implementation guide*. Estados Unidos de América: Wiley.

USP. (s.f.). *Pharmacopeial Discussion Group (PDG)*. Obtenido de 5. Interaction with ICH-Q4B: <https://www.usp.org/harmonized-standards/pdg>

WHO. (30 de Septiembre de 2016). *WHO good pharmacopoeial practices*. Obtenido de World Health Organization: <https://www.who.int/publications/m/item/who-good-pharmacopoeial-practices>