

RESPUESTA a los comentarios recibidos respecto del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-073-SSA1-2014, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios, publicado el 26 de febrero de 2015.

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

JULIO SALVADOR SÁNCHEZ Y TÉPOZ, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o., fracciones XXII y XXIV, 13, apartado A, fracción I, 17 bis, 194, 194 Bis, 195, 197, 201, 210, 212, 213, 214 y 257, 258, 259, 260 y 261, de la Ley General de Salud; 38, fracción II, 40, fracciones I, V, XI y XII, 41, 43 y 47, fracciones II y III, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 9o., 10, 11, 15, 100, 102, 109, 110 y 111, del Reglamento de Insumos para la Salud; 28 y 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, y 3, fracciones I, literal b) y II y 10 fracciones IV y VIII, del Reglamento de la Comisión Federal para Protección contra Riesgos Sanitarios, he tenido a bien ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación de la respuesta a los comentarios recibidos respecto del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-073-SSA1-2014, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 26 de febrero de 2015.

Como resultado del análisis que realizó el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, de los comentarios recibidos por los diferentes promoventes, se ha considerado dar respuesta a los mismos en los siguientes términos:

	PROMOVENTE/COMENTARIO	RESPUESTA
1.	<p>Eli Lilly y QFB Jaime Juárez (COFEPRIS) Se propone modificar el título de la Norma: "Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-073-SSA1-2014, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios." Por el título: "Norma Oficial Mexicana -NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios." El promovente QFB Jaime Juárez indica que vez concluido el periodo de consulta pública y atendidas las observaciones por el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el documento final será la nueva versión de la norma, cuya clave o código debe adecuarse según lo establece el art. 28, fracción II del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, para quedar como lo indica la propuesta.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios."</p>

2.	<p>Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (Canifarma)</p> <p>En el primer párrafo del punto 0. <i>Introducción</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Los estudios de estabilidad de fármacos, medicamentos y remedios herbolarios, son la evidencia científica que demuestran el periodo de vida útil de éstos y determinan su fecha de caducidad."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Los estudios de estabilidad de fármacos, medicamentos y remedios herbolarios son la evidencia científica que demuestran el periodo de vida útil asignado a éstos. Dichos estudios, permiten asignar/confirmar los periodos de caducidad/re-análisis, tiempos de permanencia a granel o productos intermedios almacenados durante el proceso, establecer las condiciones de almacenamiento y transporte así como seleccionar el mejor sistema contenedor-cierre"</p> <p>Lo anterior con la finalidad de generar congruencia y concordancia entre las normas NOM-059-SSA1 y NOM-073-SSA1.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"Los estudios de estabilidad de fármacos, medicamentos y remedios herbolarios son la evidencia científica que demuestran el periodo de vida útil asignado a éstos. Dichos estudios, permiten asignar/confirmar los periodos de caducidad/reanálisis, tiempos de permanencia a granel o productos intermedios almacenados durante el proceso, establecer las condiciones de almacenamiento y transporte así como seleccionar el mejor sistema contenedor-cierre."</p>
3.	<p>Comisión Estatal de Arbitraje Médico del Estado de Puebla (CESAMED)</p> <p>El segundo párrafo del punto 0. <i>Introducción</i>, refiere:</p> <p>"... que esta norma contiene los requerimientos de diseño y ejecución de estos estudios para el proceso de registro de medicamentos y remedios herbolarios ..."</p> <p>Se propone agregar el término:</p> <p>"Fármacos"</p> <p>Lo anterior debido a que dicho término forma parte del título en el <i>PROY-NOM-073-SSA1-2014, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios</i>, por ende no existe razón para que dentro de dicho apartado no se mencione.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente la inclusión de la palabra "Fármaco", lo anterior, debido a que en el artículo 376, de la Ley General de Salud, se indican los insumos que requieren registro sanitario "<i>los medicamentos, estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan; equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos, estos últimos en los términos de la fracción VI del artículo 262 de esta Ley, así como los plaguicidas, nutrientes vegetales y sustancias tóxicas o peligrosas.</i>", sin incluir a los fármacos.</p>

4.	<p>Canifarma</p> <p>En el segundo párrafo del punto 0. <i>Introducción</i>: "Para la República Mexicana la Zona Climática reconocida para realizar estos estudios de estabilidad es la Zona Climática II (subtropical, con posible humedad elevada), conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, esta Norma contiene los requerimientos de diseño y ejecución de estos estudios para el proceso de registro de medicamentos y remedios herbolarios."</p> <p>Se propone insertar parte del segundo párrafo en el objetivo: "... Esta Norma contiene los requerimientos de diseño y ejecución de estos estudios para el proceso de registro de medicamentos y remedios herbolarios."</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización se señala que se elimina la última oración del segundo párrafo de la introducción, para que dicho texto sea considerado en el objetivo. Por tanto el segundo párrafo de la introducción, queda de la siguiente manera: "Para la República Mexicana la Zona Climática reconocida para realizar estos estudios de estabilidad es la Zona Climática II (subtropical, con posible humedad elevada), conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud señalada en el punto 12.23 de la presente Norma." Dicha clasificación está indicada en el documento WHO Technical Report Series, No. 953, 2009. Annex 2, Guidelines for stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products, que se ha incluido en la bibliografía de la Norma. La misma OMS emitió una tabla de las condiciones de temperatura y humedad por país (table 2, stability conditions for WHO Member States by Region)</p>
----	---	--

5.	<p>Comité de Estadística de la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (Comité de Estadística de la CPFEUM)</p> <p>En el segundo párrafo del punto 0. <i>Introducción</i>, se propone modificar la palabra:</p> <p>"Para la República Mexicana la Zona Climática reconocida para realizar estos estudios de estabilidad es la Zona Climática II (subtropical, con posible humedad elevada), conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, esta Norma contiene los requerimientos de diseño y ejecución de estos estudios para el proceso de registro de medicamentos y remedios herbolarios."</p> <p>Por la palabra:</p> <p>"..., esta Norma contiene los requisitos de diseño y ejecución de estos estudios para el proceso de registro de medicamentos y remedios herbolarios."</p> <p>Lo anterior debido a que se considera una palabra más apta para el objetivo de la norma.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que resultó improcedente el comentario, debido a que la porción de texto comentada fue suprimida para ser incorporada en el Objetivo de la Norma. Por tanto el segundo párrafo de la introducción queda de la siguiente manera:</p> <p>"Para la República Mexicana la Zona Climática reconocida para realizar estos estudios de estabilidad es la Zona Climática II (subtropical, con posible humedad elevada), conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud señalada en el punto 12.23 de la presente Norma."</p> <p>Dicha clasificación está indicada en el documento WHO Technical Report Series, No. 953, 2009. Annex 2, Guidelines for stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products, que se ha incluido en la bibliografía de la Norma. La misma OMS emitió una tabla de las condiciones de temperatura y humedad por país (table 2, stability conditions for WHO Member States by Region)</p>
6.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 1. <i>Objetivo</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Esta Norma establece las especificaciones y los requisitos de los estudios de estabilidad que deben de efectuarse a los fármacos, medicamentos, así como a los remedios herbolarios, para uso humano, que se comercialicen en territorio nacional."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Esta Norma establece las especificaciones y los requisitos de los estudios de estabilidad que deben de efectuarse a los fármacos, medicamentos, así como a los remedios herbolarios, para uso humano, que se comercialicen en territorio nacional. Y contiene los requerimientos de diseño y ejecución de estos estudios"</p> <p>Lo anterior debido a que el alcance no es únicamente con fines de registro, sino para diferentes propósitos.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"1. Objetivo.</p> <p>Esta Norma establece las especificaciones y los requisitos de los estudios de estabilidad, su diseño y ejecución, que deben de efectuarse a los fármacos, medicamentos, así como a los remedios herbolarios para uso humano, que se comercialicen en territorio nacional, así como aquellos medicamentos con fines de investigación".</p>

7.	<p>Eli Lilly</p> <p>En el punto 2. <i>Campo de aplicación</i>, se propone modificar el texto: "Esta Norma es de observancia obligatoria para: las fábricas o laboratorios de materias primas para la elaboración de medicamentos o productos biológicos, para uso humano y fábricas o laboratorios de medicamentos o productos biológicos para uso humano o fábricas o laboratorios de remedios herbolarios, que producen fármacos, medicamentos, así como remedios herbolarios, que se comercialicen en los Estados Unidos Mexicanos." Por el texto: "Esta Norma es de observancia obligatoria para: las fábricas o laboratorios de materias primas para la elaboración de medicamentos o productos biológicos, para uso humano y fábricas o laboratorios de medicamentos o productos biológicos para uso humano o fábricas o laboratorios de remedios herbolarios, que producen fármacos, medicamentos, así como remedios herbolarios, y almacenes que importen medicamentos que se comercialicen en los Estados Unidos Mexicanos." Lo anterior se encuentra referido en el punto C. <i>Documentación del Capítulo X. Requisitos para la operación de establecimientos que importan y distribuyen medicamentos del Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud. 5a ed. México 2014</i> de la FEUM. Adicionalmente es necesario tener la siguiente documentación original: 11. Informes de Estudios de Estabilidad a largo plazo y programa permanente de estabilidad de los medicamentos que importen y que así lo requieran, conforme a la NOM-073-SSA1-2005. Finalmente se deberá considerar si los Gases medicinales se especificarán o se considerarán dentro de los medicamentos.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario.</p> <p>Respecto a las especificaciones y los requisitos de los estudios de estabilidad de los gases medicinales, si son considerados en esta norma, y se describen en el punto 9. Y con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que conforme a lo dispuesto en los artículos 167, 168 y 170, del Reglamento de Insumos para la Salud, se consideró improcedente el comentario, debido a que la responsabilidad de los estudios de estabilidad es del titular del registro en los Estados Unidos Mexicanos y en el extranjero a través de su representante legal en nuestro país.</p>
----	--	--

8.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 2. <i>Campo de aplicación</i>, se propone modificar el texto: "Esta Norma es de observancia obligatoria para: las fábricas o laboratorios de materias primas para la elaboración de medicamentos o productos biológicos, para uso humano y fábricas o laboratorios de medicamentos o productos biológicos para uso humano o fábricas o laboratorios de remedios herbolarios, que producen fármacos, medicamentos, así como remedios herbolarios, que se comercialicen en los Estados Unidos Mexicanos." Por el texto: "Esta Norma es de observancia obligatoria para: las fábricas o laboratorios de materias primas para la elaboración de medicamentos o productos biológicos, para uso humano y fábricas o laboratorios de medicamentos o productos biológicos para uso humano o fábricas o laboratorios de remedios herbolarios, representantes legales de los titulares en el extranjero que producen fármacos, medicamentos, así como remedios herbolarios, y almacenes que importen medicamentos, que se comercialicen en los Estados Unidos Mexicanos." Lo anterior se encuentra en el punto C. Documentación, del Capítulo X. Requisitos para la operación de establecimientos que importan y distribuyen medicamentos, de la FEUM, Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud. 5a ed. México 2014. Que indica que es necesario tener la siguiente documentación original: Informes de Estudios de Estabilidad a largo plazo y programa permanente de estabilidad de los medicamentos que importen y que así lo requieran, conforme a la NOM-073-SSA1-2005. Por otra parte, el promovente señala que un almacén NO puede importar medicamentos para su comercialización en el país, por lo que se sugiere: "...y almacenes de depósito y/o distribución de medicamentos que se comercialicen en los EUM. Por último, el promovente indica que el campo de aplicación no incluye a los gases medicinales.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, pues de acuerdo a los artículos 167, 168 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud, la responsabilidad de los estudios de estabilidad es del titular del registro en México y en el extranjero a través de su representante legal en México. Por otra parte, en lo que refiere a que en el campo de aplicación no se incluyen a los gases medicinales, se hace notar que éstos al ser medicamentos pues la FEUM define como forma farmacéutica a los gases medicinales, por tanto están implícitos.</p>
----	--	--

9.	<p>Asociación Nacional de la Industria Farmacéutica Homeopática, A. C. (ANIFHOM)</p> <p>En el punto 3. <i>Referencias</i>, se propone incluir un punto con el siguiente texto:</p> <p>"Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos, edición vigente"</p> <p>Lo anterior debido a que en la práctica de los Laboratorios de Medicamentos Homeopáticos, para realizar estudios de estabilidad (en los puntos que aplican a nuestros productos) tomamos como referencia la norma citada, y para realizar nuestros análisis nos basamos en las monografías de la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró innecesario el comentario, pues en el punto 3.6 del proyecto ya se incluye a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, edición vigente y sus Suplementos; y al mencionar la expresión "y sus Suplementos" ya se considera la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos, de acuerdo con los puntos 3.17, 3.17.2 y 3.17.2.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, Que instituye el procedimiento por el cual se revisará, actualizará y editará la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.</p>
----	--	---

10	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 3. <i>Referencias</i>, propone incluir los siguientes textos:</p> <p>3.9 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q5C Stability testing of biotechnological / biological products.</p> <p>http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5C/Step4/Q5C_Guideline.pdf</p>	<p>Se acepta el comentario,</p> <p>por lo tanto se incluye la referencia en los siguientes términos:</p> <p>"3.9 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q5C Stability testing of biotechnological / biological products. Disponble en el enlace: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Tripartite Guideline Q5C Stability</p>
----	--	---

		testing of biotechnological / biological products.
11	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>Posterior al punto 3.8 <i>propone añadir la referencia:</i></p> <p>"3.9 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1E: Evaluation for Stability Data. (Feb. 2003). Disponible en el enlace: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1E/Step4/Q1E_Guideline.pdf."</p> <p>La referencia anterior hace alusión al punto 10.8.2.</p>	<p>Se acepta el comentario, por lo tanto se incluye la referencia en los siguientes términos:</p> <p>"3.10 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1E: Evaluation for Stability Data. (Feb. 2003). Disponible en el enlace: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Tripartite Guideline Q1E: Evaluation for Stability Data. (Feb. 2003).</p>

12.	<p>Laboratorios y Reactivos de México S. A. de C. V. (Birmex) Posterior al punto 3.8 propone incluir el documento de la OMS como punto 3.9.</p>	<p>Se acepta el comentario, por lo tanto se incluye la referencia en los siguientes términos: "3.11 WHO. Guidelines on stability evaluation of vaccines. Disponible en el enlace: WHO. Technical Report Series, No. 962. Annex 3. Guidelines on stability evaluation of vaccines.</p>
13.	<p>ANIFHOM En el punto 4. <i>Definiciones, símbolos y abreviaturas</i>, se propone incluir un punto con la siguiente abreviatura: "FHOEUM: Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos" Lo anterior debido a que en la práctica de los Laboratorios de Medicamentos Homeopáticos, para realizar estudios de estabilidad (en los puntos que aplican a nuestros productos) tomamos como referencia la norma citada, y para realizar nuestros análisis nos basamos en las monografías de la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos.</p>	<p>No se acepta el comentario. Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró innecesario el comentario, pues en el punto 3.6 del proyecto ya se incluye a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, edición vigente y sus Suplementos; y al mencionar en la expresión "y sus Suplementos" ya se considera la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos, de acuerdo con los puntos 3.17, 3.17.2 y 3.17.2.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, Que instituye el procedimiento por el cual se revisará, actualizará y editará la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos .</p>

14.	<p>CESAMED y Birmex El segundo párrafo del punto 4.1. <i>Definiciones</i>, se propone incluir la definición: "...II. Fármaco: toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento;..."</p>	<p>No se acepta el comentario. Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que dicho concepto ya se encuentra definido en un ordenamiento de mayor jerarquía normativa como lo es el artículo 221, fracción II, de la Ley General de Salud.</p>
-----	--	--

15.	<p>CESAMED</p> <p>El segundo párrafo del punto 4.1. <i>Definiciones</i>, se propone incluir las siguientes definiciones:</p> <p>"...I. Medicamentos: toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios;..."</p> <p>Lo anterior en virtud, al artículo 221 de la Ley General de Salud</p> <p>"...Remedio herbolario: al preparado de plantas medicinales o sus partes, individuales o combinadas y sus derivados, presentado en forma farmacéutica, al cual se le atribuye por conocimiento popular o tradicional el alivio para algunos síntomas participantes o aislados de una enfermedad..."</p> <p>Lo anterior en virtud al punto 3.62 de la <i>NOM-248-SSA1-2011 Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de remedios herbolarios</i>.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que dichos conceptos ya se encuentran definidos en ordenamientos de mayor jerarquía normativa como lo es el artículo 221, fracción I, de la Ley General de Salud, para el caso de la definición de "medicamentos" y artículo 88, del Reglamento de Insumos para la Salud, en relación a la definición del término "remedio herbolario".</p>
-----	--	---

16.	<p>PIF. Muñoz Huerta Janeth Montserrat</p> <p>En el punto 4.1 <i>Definiciones</i>, se propone añadir la definición Producto de degradación, la cual correspondería al punto 4.1.30 del PROY-NOM-073-SSA1-2014:</p> <p>"Producto de degradación: Impureza que resulta de un cambio químico en el fármaco generado durante la fabricación y/o conservación del medicamento por el efecto de la luz, temperatura, pH, agua, o por reacción con un excipiente y/o el envase."</p> <p>Lo anterior debido a que en las pruebas de estabilidad es de suma importancia la detección de los productos de degradación, considero importante que se incluya su definición.</p> <p>La propuesta de definición es tomada de la guía ICH 3QA. Anexo definición de la guía. Degradation product: A molecule resulting from a chemical change in the drug molecule brought about over time and/or by the action of e.g., light, temperature, pH, water, or by reaction with an excipient and/or the immediate container/closure system. Also called decomposition product.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, por lo que se incluye el concepto 4.1.29 "Producto de degradación" en los términos siguientes:</p> <p>"4.1.29 Producto de degradación: a la sustancia que resulta de un cambio químico en el fármaco generado a través del tiempo o por efecto de algunos factores como la luz, temperatura, pH, agua, por reacción con un excipiente o con el sistema contenedor-cierre. También se llama producto de descomposición."</p>
17.	<p>Birmex</p> <p>En el punto 4.1 <i>Definiciones</i>, se propone añadir la definición: "Periodo de almacenamiento"</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que la definición del término <i>periodo de almacenamiento</i> no es utilizada en el cuerpo de la Norma.</p>

<p>18.</p>	<p>PIF. Muñoz Huerta Janeth Montserrat</p> <p>En el punto 4.1.1 <i>Calidad</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Calidad: al cumplimiento de especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para garantizar la aptitud de uso de un fármaco, medicamento o remedio herbolario."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Calidad: al cumplimiento de especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, farmacopeas internacionales u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente para garantizar la aptitud de uso de un fármaco, medicamento o remedio herbolario."</p> <p>Lo anterior debido a que a pesar de que la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) ha trabajado por mantenerse a la vanguardia en sus publicaciones es posible que no se encuentren las monografías de todos los productos farmacéuticos de nueva generación, por lo que se sugiere se amplíe la definición.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que la definición del término <i>Calidad</i> debe ser amplia, y no acotar el cumplimiento a requerimientos de la FEUM u otras, pues sería limitativo a los desarrolladores de productos y por ende de especificaciones, existen normas internacionales como las ICH Q6A y Q6B, que dan lineamientos para establecer especificaciones, y estas no necesariamente tienen que estar incluidas en ninguna Farmacopea ni documento técnico. Por otro lado, la definición de la ICH Q9 establece que: "Quality: The degree to which a set of inherent properties of a product, system or process fulfils requirements. Asimismo la Norma ISO 9000 también establece que "Calidad es el grado en el que un conjunto de características inherentes cumple con los requisitos.</p> <p>Adicionalmente, el punto 4.1.1 también recibió un comentario de Canifarma en el sentido de homologar la definición con la correspondiente de la NOM-059-SSA1, el cual se estimó procedente, por lo que se adecuó la redacción en los siguientes términos:</p> <p>"4.1.1 Calidad: al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso de un fármaco, medicamento o remedio herbolario."</p> <p>Respecto al concepto "establecidas" es un concepto amplio que el fabricante documenta a través de especificaciones, estas especificaciones deben cumplir la condición marcada en el Art. 8 del Reglamento de Insumos para la Salud, donde se indica que la primera referencia es la FEUM y sus suplementos y si no existiera se pueden usar otras farmacopeas o bibliografía reconocida, es por este motivo que no se cita cada una de las farmacopeas, normas o bibliografía en la definición de "calidad", esto puede observarse es una definición internacionalmente conocida y entendida que no incluye citas específicas.</p>
------------	--	---

<p>19.</p>	<p>Eli Lilly</p> <p>En el punto 4.1.1 <i>Calidad</i>, se propone modificar el texto: "Calidad: al cumplimiento de especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para garantizar la aptitud de uso de un fármaco, medicamento o remedio herbolario." Por el texto "Calidad: al cumplimiento de especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y/o estándares internacionales reconocidos para garantizar la aptitud de uso de un fármaco, medicamento o remedio herbolario." Lo anterior debido a que no todos los fármacos y medicamentos se encuentran descritos en la FEUM.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se consideró improcedente el comentario, debido a que la definición de <i>Calidad</i> debe ser amplia, y no acotar el cumplimiento a requerimientos de la FEUM u otras, pues sería limitativo a los desarrolladores de productos y por ende de especificaciones, existen normas internacionales como las ICH Q6A y Q6B, que dan lineamientos para establecer especificaciones, y éstas no necesariamente tienen que estar incluidas en ninguna Farmacopea ni documento técnico. Por otra parte, la definición de la ICH Q9 establece que: "Quality: The degree to which a set of inherent properties of a product, system or process fulfils requirements. Asimismo la norma ISO 9000 también establece que "Calidad es el grado en el que un conjunto de características inherentes cumple con los requisitos.</p> <p>Adicionalmente, el punto 4.1.1 también recibió un comentario de Canifarma en el sentido de homologar la definición con la correspondiente de la NOM-059-SSA1, el cual se estimó procedente, por lo que se adecuó la redacción en los siguientes términos:</p> <p>"4.1.1 Calidad: al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso de un fármaco, medicamento o remedio herbolario."</p> <p>Respecto al concepto "establecidas" es un concepto amplio que el fabricante documenta a través de especificaciones, estas especificaciones deben cumplir la condición marcada en el Art. 8 del Reglamento de Insumos para la Salud, donde se indica que la primera referencia es la FEUM y sus suplementos y si no existiera se pueden usar otras farmacopeas o bibliografía reconocida, es por este motivo que no se cita cada una de las farmacopeas, normas o bibliografía en la definición de "calidad", esto puede observarse es una definición internacionalmente conocida y entendida que no incluye citas específicas.</p>
------------	---	---

20.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 4.1.1 <i>Calidad</i>, se propone modificar el texto: "Calidad: al cumplimiento de especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para garantizar la aptitud de uso de un fármaco, medicamento o remedio herbolario". Por el texto: "Calidad: al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso." Lo anterior con la finalidad de homologar en la medida de lo posible las definiciones con la NOM-059-SSA1.</p>	<p>Se acepta el comentario, por lo tanto se adecua la redacción en los siguientes términos: "4.1.1 Calidad: al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso de un fármaco, medicamento o remedio herbolario." Respecto al concepto "establecidas" es un concepto amplio que el fabricante documenta a través de especificaciones, estas especificaciones deben cumplir la condición marcada en el Art. 8 del Reglamento de Insumos para la Salud, donde se indica que la primera referencia es la FEUM y sus suplementos y si no existiera se pueden usar otras farmacopeas o bibliografía reconocida, es por este motivo que no se cita cada una de las farmacopeas, normas o bibliografía en la definición de "calidad", esto puede observarse es una definición internacionalmente conocida y entendida que no incluye citas específicas.</p>
-----	---	---

21.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>Proponen conservar los puntos: "4.1.5. Envase primario. Elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto con el fármaco o el medicamento." y "4.1.6. Envase secundario. A los elementos que forman parte del empaque en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y no están en contacto directo con él." El promovente Canifarma sugiere conservar las definiciones en la NOM-073-SSA1 vigente dada la importancia que tienen sobre la NOM de estabildades.</p>	<p>No se acepta el comentario. Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que dichos conceptos ya se encuentran definidos en un ordenamiento de mayor jerarquía jurídica, como lo es el artículo 2, fracciones VI y VII, del Reglamento de Insumos para la Salud.</p>
-----	---	---

22.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.3 <i>Diseño de análisis completo</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Diseño de análisis completo: al diseño de un estudio de estabilidad que contempla el análisis de los parámetros a las condiciones establecidas en el protocolo."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"...al diseño de un estudio de estabilidad que contempla el análisis de las determinaciones indicadas en la especificación de estabilidad a largo plazo del medicamento en todas las presentaciones, empaques, y condiciones de almacenaje y de muestreo para estudios de estabilidad acelerado y de estabilidad a largo plazo."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de proporcionar una mejor definición.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que es en el protocolo donde se establecen todas las condiciones de estudio, mismas que, en concordancia con esta Norma deben "incluir los parámetros o especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad o eficacia e incluir la descripción de los métodos analíticos".</p>
-----	---	--

23.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.4 <i>Especificaciones de estabilidad</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Especificaciones de estabilidad: a los requerimientos físicos, químicos, biológicos, o microbiológicos que un fármaco, medicamento o remedio herbolario debe cumplir a lo largo de su vida útil."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Especificaciones de estabilidad a largo plazo: a los requisitos físicos, químicos, fisicoquímicos, biológicos..."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de proporcionar una mejor definición.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"4.1.6 Especificaciones de estabilidad: a los requisitos físicos, químicos y biológicos que un fármaco, medicamento o remedio herbolario debe cumplir a lo largo de su vida útil."</p> <p>No es necesario especificar que es a largo plazo ya que la definición contempla el periodo de vida útil.</p>
-----	---	--

24.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.5 <i>Especificaciones de liberación</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Especificaciones de liberación: a los requerimientos físicos, químicos, biológicos, o microbiológicos que determinan que un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario es adecuado para su liberación."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"...a los requisitos físicos, químicos, fisicoquímicos, biológicos, o microbiológicos mínimos que determinan que un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario es adecuado en su identidad, seguridad y eficacia para su uso, venta y/o distribución."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de proporcionar una mejor definición.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que la palabra <i>mínimo</i> podría entenderse como un estándar menor, mientras que las palabras físicos o químicos, hacen que no sea necesario establecer el termino <i>fisicoquímico</i> debido que éste es una subdisciplina de la química, así como no es necesario establecer que las especificaciones de liberación se refieren a identidad, seguridad y eficacia, ya que el requisito de liberación sólo establece que puede ser enviado a distribución. Por lo anterior, el texto queda de la siguiente manera:</p> <p>"4.1.7 Especificaciones de liberación: a los requerimientos físicos, químicos o biológicos que determinan que un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario es adecuado para su liberación."</p>
-----	---	---

25.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.6 <i>Estabilidad</i>, se propone modificar el texto: "Estabilidad: a la capacidad de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario contenido en un envase de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas".</p> <p>Por el texto: "...especificaciones de estabilidad a largo plazo que debe cumplir a lo largo de su vida útil." Lo anterior con la finalidad de proporcionar una mejor definición.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que los estudios de estabilidad se establecen para determinar el tiempo de vida útil. Sin embargo derivado de un comentario que al mismo punto hiciera Canifarma, que se estimó procedente, el texto queda de la siguiente manera:</p> <p>"4.1.8 Estabilidad: a la capacidad de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario contenido en un sistema contenedor cierre de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas".</p> <p>El concepto "establecidas" es un concepto amplio que el fabricante documenta a través de especificaciones, estas especificaciones deben cumplir la condición marcada en el Art. 8 del Reglamento de Insumos para la Salud, donde se indica que la primera referencia es la FEUM y sus suplementos y si no existiera se pueden usar otras farmacopeas o bibliografía reconocida, es por este motivo que no se cita cada una de las farmacopeas, normas o bibliografía en la definición de "calidad", esto puede observarse es una definición internacionalmente conocida y entendida que no incluye citas específicas.</p>
-----	--	--

26.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 4.1.6 <i>Estabilidad</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Estabilidad: a la capacidad de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario contenido en un envase de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas".</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Estabilidad: a la capacidad de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario contenido en un envase sistema contenedor cierre de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas".</p> <p>Lo anterior con la finalidad de alinear la definición 4.1.34</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"4.1.8 Estabilidad: a la capacidad de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario contenido en un sistema contenedor-cierre de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas".</p> <p>Respecto al concepto "establecidas" es un concepto amplio que el fabricante documenta a través de especificaciones, estas especificaciones deben cumplir la condición marcada en el Art. 8 del Reglamento de Insumos para la Salud, donde se indica que la primera referencia es la FEUM y sus suplementos y si no existiera se pueden usar otras farmacopeas o bibliografía reconocida, es por este motivo que no se cita cada una de las farmacopeas, normas o bibliografía en la definición de "calidad", esto puede observarse es una definición internacionalmente conocida y entendida que no incluye citas específicas.</p>
-----	--	--

27.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.7 <i>Estudios de estabilidad</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Estudios de estabilidad: a las pruebas que se efectúan a un fármaco, a un medicamento o a un remedio herbolario por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene, para demostrar el periodo de vida útil de éstos y determinan su fecha de caducidad."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Los estudios diseñados bajo condiciones de almacenaje de temperatura, de humedad y de luz, que permiten establecer de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario sus condiciones de almacenaje y su periodo de caducidad, a través de un programa de tiempos de muestreo y de la evaluación de los requisitos físicos, químicos, fisicoquímicos, biológicos, o microbiológicos que pronostican y/o comprueban la conservación de sus propiedades durante su periodo de vida útil."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de proporcionar una mejor definición.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, ya que la definición actual es clara y precisa.</p>
-----	--	--

28.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.8 <i>Estudios de estabilidad acelerada</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Estudios de estabilidad acelerada: a los estudios diseñados bajo condiciones extremas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco, de un medicamento, o de un remedio herbolario."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Los estudios diseñados bajo condiciones de almacenaje de temperatura, de humedad y de luz extremas, que permiten pronosticar de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario las condiciones de almacenaje y de vida de anaquel, a través de un programa de tiempos de muestreo y de evaluación de los requisitos físicos, químicos, fisicoquímicos, biológicos, o microbiológicos que pronostican la conservación de sus propiedades durante su periodo de vida útil."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de proporcionar una mejor definición.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que, se consideró improcedente el comentario, ya que las condiciones a las que se someten los estudios de estabilidad acelerada contemplan sólo temperatura y humedad; la exposición a la luz aplica sólo a fármacos y medicamentos nuevos. Estos estudios no pronostican las condiciones de almacenaje y de vida de anaquel. La información que generan los estudios, si se encuentran dentro de los límites especificados de acuerdo a la Norma sirven para otorgar la fecha de caducidad tentativa, por tanto, dicho término queda redactado en los términos siguientes:</p> <p>"4.1.10 Estudios de estabilidad acelerada: a los diseñados bajo condiciones extremas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco, de un medicamento o de un remedio herbolario."</p>
-----	---	--

29.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.9 <i>Estudios de estabilidad a largo plazo</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Estudios de estabilidad a largo plazo: a los estudios diseñados bajo condiciones de almacenamiento controladas para evaluar las características físicas, químicas, biológicas, o microbiológicas del fármaco, del medicamento o de un remedio herbolario durante el periodo de reanálisis o de caducidad, respectivamente."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Los estudios diseñados bajo condiciones de almacenaje de temperatura, de humedad y de luz, que permiten comprobar de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario las condiciones de almacenaje y de vida de anaquel, a través de un programa de tiempos de muestreo y de evaluación de los requisitos físicos, químicos, fisicoquímicos, biológicos, o microbiológicos que comprueban la conservación de sus propiedades durante su periodo de vida útil."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de proporcionar una mejor definición.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"4.1.11 Estudios de estabilidad a largo plazo: a los diseñados bajo condiciones de almacenaje de temperatura y humedad, que permiten comprobar de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario, las condiciones de almacenaje y de vida de anaquel, a través de un programa de tiempos de muestreo y de evaluación de los requisitos físicos, químicos, biológicos, que comprueban la conservación de sus propiedades durante su periodo de vida útil."</p> <p>Se eliminan la evaluación de los requisitos fisicoquímicos ya que se encuentra implícito en las pruebas químicas y físicas, además que la guía de la International Conference on Harmonisation Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances And Products sólo se refiere a pruebas físicas y químicas</p>
-----	--	---

30.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.10 <i>Excursión de temperatura</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Excursión de temperatura: a la condición en que los medicamentos son expuestos a temperaturas fuera de los límites especificados en la cadena de frío, y se pone de manifiesto a través del registro continuo de temperatura, durante los procesos de producción, almacenamiento, transportación y uso."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"A la condición en que los medicamentos que requieren refrigeración durante sus almacenaje y distribución."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de proporcionar una mejor definición.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario ya que indicar sólo a los medicamentos que requieren refrigeración no estaría abarcando a aquellos que requieren congelación y por otra parte, al hablar sólo de almacenaje y distribución no cubre la etapa de producción en la que también debe tenerse el registro continuo de la temperatura, sin embargo se modificó el texto para una mejor comprensión, para quedar como sigue:</p> <p>"4.1.12 "Excursión de temperatura: a la condición en que los medicamentos son expuestos a temperaturas fuera de los límites especificados en la cadena de frío, y se pone de manifiesto a través del registro continuo de temperatura, durante los procesos de producción, almacenamiento y transportación."</p>
-----	--	---

31.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.11 <i>Fabricante alterno</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Fabricante alterno: al fabricante adicional del fármaco, medicamento o remedio herbolario autorizado, que cumple con las buenas prácticas de fabricación."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Opción uno: al fabricante que se le comprueba que su fármaco, medicamento o remedio herbolario es equivalente en sus propiedades físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas al del fabricante seleccionado como fuente primaria de suministro.</p> <p>Opción dos: al fabricante adicional del fármaco, medicamento o remedio herbolario autorizado como equivalente por la autoridad sanitaria del país, que cumple con las buenas prácticas de fabricación."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de proporcionar una mejor definición.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario en la opción dos, para quedar como sigue:</p> <p>"4.1.13 Fabricante alterno: al productor adicional del fármaco, medicamento o remedio herbolario."</p>
32.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.13 <i>Fármaco nuevo</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Fármaco nuevo: al fármaco que no ha sido previamente autorizado en el registro sanitario de un medicamento en el país. Una nueva sal, éster o enlace no covalente derivado de un fármaco ya utilizado se considera un fármaco nuevo".</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Fármaco nuevo: al fármaco que no ha sido previamente autorizado en el registro sanitario de un medicamento en el país."</p> <p>Debido a que bajo este concepto cualquier modificación al activo sería un fármaco nuevo.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario debido a que no está acorde a la definición internacionalmente aceptada, descrita en la guía ICH Q1A R2.</p>

33.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 4.1.13 <i>Fármaco nuevo</i>, se propone modificar el texto: "Fármaco nuevo: al fármaco que no ha sido previamente autorizado en el registro sanitario de un medicamento en el país. Una nueva sal, éster o enlace no covalente derivado de un fármaco ya utilizado se considera un fármaco nuevo".</p> <p>Por el texto: "Fármaco nuevo: al fármaco que no ha sido previamente autorizado en el registro sanitario de un medicamento en el país. Una nueva sal, éster ya utilizado se considera un fármaco nuevo." Lo anterior debido a que un fármaco nuevo no solo son aquellos que contienen enlaces no covalentes.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, sin embargo acorde con ICH Q1A R2 se modifica el texto en los siguientes términos: "4.1.15 Fármaco nuevo: al que no ha sido previamente autorizado en el registro sanitario de un medicamento en el país. Una nueva sal, éster o enlace no covalente derivado de un fármaco ya utilizado se considera un fármaco nuevo."</p>
34.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 4.1 <i>Definiciones</i>, se propone añadir la definición: "Lote primario: Es el lote de fármaco o medicamento usado en estudios de estabilidad, los cuales se presentan en la solicitud de registro para establecer la fecha de re-análisis o caducidad, respectivamente. Un lote primario de un fármaco debe corresponder al menos a un lote a escala piloto, para medicamento dos de los tres lotes deben ser al menos escala piloto y el tercer lote puede ser menor si es representativo con respecto al proceso de fabricación. Sin embargo, un lote primario puede ser un lote a escala producción." Lo anterior con la finalidad de armonizar la definición de <i>Lote primario</i> con la definición de la ICH Q1A (R2).</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, ya que en esta Norma los lotes que se emplean para la solicitud de registro son lotes piloto, que es similar al lote primario que indica la ICH. Aunado a lo anterior el término "Lote primario", no se usa en el cuerpo de la Norma.</p>
35.	<p>Birmex</p> <p>Se propone revisar el punto 4.1.14 <i>Fecha de caducidad</i>.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que, se consideró improcedente el comentario, el punto fue revisado, y ante la ausencia de una propuesta puntual el Comité Consultivo Nacional de Normalización y Fomento Sanitario determinó conservar la redacción original, para quedar como sigue: "4.1.16 Fecha de caducidad: a la que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento o remedio herbolario."</p>

36.	<p>Eli Lilly</p> <p>En el punto 4.1.15 <i>Fecha de reanálisis</i>: "Fecha de reanálisis: a la fecha en la que un fármaco, ingrediente activo o un aditivo se analiza para asegurar que se mantiene dentro de especificaciones y es adecuado para su uso." El promovente indica que se debe resaltar la diferencia entre <i>Fármaco e Ingrediente activo</i>. Si es que ingrediente activo aplica a medicamento herbolario, se sugiere sea adicionado en la sección de <i>Definiciones</i>, para mayor claridad del lector. Adicionalmente se hace énfasis en que la definición presentada en el presente <i>PROY-NOM-073-SSA1-2014</i> difiere de la establecida en el punto 3.53 de la <i>NOM-059-SSA1</i>, donde se define como: "Fecha de reanálisis, a la fecha límite para utilizar un fármaco o aditivo; para continuar usándolo deberá ser nuevamente muestreado y analizado con la finalidad de confirmar que continúa cumpliendo las especificaciones de calidad establecidas."</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que, se consideró improcedente el comentario, pero se ajustó la redacción en los términos siguientes: "4.1.17 Fecha de reanálisis, a aquélla en la que un fármaco o un aditivo se analiza para asegurar que se mantiene dentro de especificaciones y es adecuado para su uso." Para el Caso de las Drogas Vegetales (Definidas como tal en la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos. 2ª edición); el proceso de reanálisis es una alternativa empleada para Asegurar la Calidad de las materias primas empleadas en la Producción de los Remedios Herbolarios; a diferencia de lo aplicable para Fármacos; señalado en la NOM-164; no existe una Norma o requerimiento Nacional o Internacional que establezca los requisitos mínimos necesarios para la fabricación de Materia Prima /Drogas Vegetal. Adicionalmente, cabe destacar que los distribuidores y comercializadores de estos insumos no identifican los productos con fechas de caducidad.</p>
-----	--	---

37.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.17. <i>Lote piloto</i>, se propone modificar el texto: "Lote piloto: al lote elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción. En el caso de formas farmacéuticas sólidas deberá corresponder al menos al 10% del lote de producción o 100,000 tabletas o cápsulas; en el caso de otras formas farmacéuticas se presentará justificación técnica de su tamaño." Por el texto: "Lote piloto: al lote elaborado por un procedimiento representativo similar al de producción..." Lo anterior con la finalidad de proporcionar una mejor definición.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que la redacción original se apega literalmente a la definición correspondiente establecida en la guía ICH Q1A R2.</p>
38.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.19. <i>Medicamento nuevo</i>, se propone eliminar la palabra previamente del texto: "Medicamento nuevo: al medicamento que no ha sido registrado en el país." Lo anterior debido a que se le considera una palabra redundante.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, lo anterior con la intención de que haya consistencia con lo dispuesto por el artículo. 2, fracción XV, del Reglamento de Insumos para la Salud.</p>

39.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.20. <i>Método analítico indicativo de estabilidad</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Método analítico indicativo de estabilidad: al método analítico validado por el fabricante o por quien éste designe, que puede detectar cambios en el tiempo de las propiedades químicas o biológicas del fármaco o medicamento; son específicos para el contenido del fármaco, productos de degradación y otros compuestos de interés que pueden ser medidos con exactitud."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"... son específicos para el contenido del fármaco, productos de degradación y otros compuestos de interés que pueden ser medidos con exactitud y precisión aceptable."</p> <p>Lo anterior debido a que un método analítico validado debe también sustentar su precisión.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, porque al mencionar que el método analítico es validado implica todos los parámetros. Por tanto la redacción queda en los siguientes términos:</p> <p>"4.1.22 Método analítico indicativo de estabilidad: al validado por el fabricante o por quien éste designe, que puede detectar cambios en el tiempo de las propiedades químicas o biológicas del fármaco o medicamento; son específicos para el contenido del fármaco, productos de degradación y otros compuestos de interés."</p>
40.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 4.1.21 <i>Modificaciones mayores:</i></p> <p>"Modificaciones mayores: a aquellas que producen un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivalen al Nivel 3 del Apéndice A Normativo, de esta Norma."</p> <p>Se propone revisar y homologar la anterior definición con la normatividad internacional.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que considerando que la definición está armonizada internacionalmente y no habiendo una propuesta con una redacción específica que modifique el texto, se consideró improcedente el comentario, por lo que dicho término queda definido en los términos siguientes:</p> <p>"4.1.23 Modificaciones mayores: a aquéllas que producen un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivalen al Nivel 3, del Apéndice A Normativo, de esta Norma."</p>
41.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 4.1.22 <i>Modificaciones menores:</i></p> <p>"Modificaciones menores, a aquellas que no producen un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivalen al Nivel 1 del Apéndice A Normativo, de esta Norma."</p> <p>Se propone revisar y homologar la anterior definición con la normatividad internacional.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, considerando que la definición está armonizada internacionalmente y no habiendo una propuesta con una redacción específica que modifique el texto, se consideró improcedente el comentario, por lo que dicho término queda definido en los términos siguientes:</p> <p>"4.1.24 Modificaciones menores, a aquellas que no producen un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivalen al Nivel 1, del Apéndice A Normativo, de esta Norma."</p>

42.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 4.1.23 <i>Modificaciones moderadas</i>:</p> <p>"Modificaciones moderadas: a aquéllas que pueden producir un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivalen al Nivel 2 del Apéndice A Normativo, de esta Norma."</p> <p>Se propone revisar y homologar la anterior definición con la normatividad internacional.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, considerando que la definición está armonizada internacionalmente y no habiendo una propuesta con una redacción específica que modifique el texto, se consideró improcedente el comentario, por lo que dicho término queda definido en los términos siguientes:</p> <p>"4.1.25 Modificaciones moderadas: a aquéllas que pueden producir un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivalen al Nivel 2, del Apéndice A Normativo, de esta Norma."</p>
-----	--	---

43.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 4.1.24 <i>Periodo de caducidad</i>, se propone eliminar el texto:</p> <p>"Periodo de caducidad: al tiempo durante el cual un medicamento o un remedio herbolario contenido en su envase de comercialización y conservado en las condiciones indicadas en su etiqueta permanece dentro de las especificaciones establecidas."</p> <p>Considerando el término <i>Vida útil</i>, la definición anterior es considerada repetitiva.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que el término de referencia se emplea en varios puntos de la Norma, tales como: 5.4.1.3, 10.12, 10.13.2 y 10.14.</p> <p>"4.1.26 Periodo de caducidad o vida útil: al tiempo durante el cual un medicamento o un remedio herbolario contenido en el sistema contenedor-cierre autorizado y conservado en las condiciones indicadas en su etiqueta permanece dentro de las especificaciones establecidas."</p> <p>El concepto "establecidas" es un concepto amplio que el fabricante documenta a través de especificaciones, estas especificaciones deben cumplir la condición marcada en el Art. 8 del Reglamento de Insumos para la Salud, donde se indica que la primera referencia es la FEUM y sus suplementos y si no existiera se pueden usar otras farmacopeas o bibliografía reconocida, es por este motivo que no se cita cada una de las farmacopeas, normas o bibliografía en la definición de "calidad", esto puede observarse es una definición internacionalmente conocida y entendida que no incluye citas específicas.</p>
-----	---	---

44.	<p>Birmex</p> <p>Se propone revisar el punto 4.1.24 <i>Periodo de caducidad</i>, porque es semejante con la definición de <i>Vida útil</i>, se sugiere dejar una sola definición.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"4.1.26 Periodo de caducidad o vida útil: al tiempo durante el cual un medicamento o un remedio herbolario contenido en el sistema contenedor-cierre autorizado y conservado en las condiciones indicadas en la etiqueta, permanece dentro de las especificaciones establecidas."</p> <p>El concepto "establecidas" es un concepto amplio que el fabricante documenta a través de especificaciones, estas especificaciones deben cumplir la condición marcada en el Art. 8 del Reglamento de Insumos para la Salud, donde se indica que la primera referencia es la FEUM y sus suplementos y si no existiera se pueden usar otras farmacopeas o bibliografía reconocida, es por este motivo que no se cita cada una de las farmacopeas, normas o bibliografía en la definición de "calidad", esto puede observarse es una definición internacionalmente conocida y entendida que no incluye citas específicas.</p>
45.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.25 <i>Periodo de caducidad tentativo</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Periodo de caducidad tentativo: al periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza con base en los resultados de los estudios de estabilidad acelerada o al análisis estadístico de los datos de estabilidad a largo plazo disponible."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Periodo de caducidad tentativo: al periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza con base en los resultados de los estudios de estabilidad acelerada o al análisis estadístico de los datos de estabilidad a largo plazo disponibles."</p> <p>Lo anterior debido a que la palabra "datos" se encuentra en plural.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"4.1.27 Periodo de caducidad tentativo: al periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza con base en los resultados de los estudios de estabilidad acelerada y de largo plazo disponibles."</p>

46.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 4.1.25 <i>Periodo de caducidad tentativo</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Periodo de caducidad tentativo: al periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza con base en los resultados de los estudios de estabilidad acelerada o al análisis estadístico de los datos de estabilidad a largo plazo disponible."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Periodo de caducidad tentativo: al periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza con base en los resultados de los estudios de estabilidad acelerada a largo plazo disponible."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de no ser redundante, pues ya se define con lo que se debe cumplir en el punto 10.8.</p>	<p>Se acepta el comentario, y debido a comentarios emitidos al mismo punto por parte del Comité de Estadística de la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, el texto cambia a:</p> <p>"4.1.27 Periodo de caducidad tentativo: al periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza con base en los resultados de los estudios de estabilidad acelerada y de largo plazo disponibles."</p> <p>El concepto "establecidas" es un concepto amplio que el fabricante documenta a través de especificaciones, estas especificaciones deben cumplir la condición marcada en el Art. 8 del Reglamento de Insumos para la Salud, donde se indica que la primera referencia es la FEUM y sus suplementos y si no existiera se pueden usar otras farmacopeas o bibliografía reconocida, es por este motivo que no se cita cada una de las farmacopeas, normas o bibliografía en la definición de "calidad", esto puede observarse es una definición internacionalmente conocida y entendida que no incluye citas específicas.</p>
-----	---	--

47.	<p>Eli Lilly</p> <p>En el punto 4.1.26 <i>Periodo de reanálisis</i>:</p> <p>"Periodo de reanálisis: al tiempo durante el cual un fármaco, ingrediente activo o un aditivo permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo condiciones de almacenamiento definidas y después del cual se debe reanalizar para confirmar que cumple con las especificaciones y es apto para su uso."</p> <p>Se debe resaltar la diferencia entre <i>Fármaco</i> e <i>Ingrediente activo</i>. Si es que ingrediente activo aplica a medicamento herbolario, se sugiere sea adicionado en la sección de <i>Definiciones</i>, para mayor claridad del lector.</p> <p>Adicionalmente se hace énfasis en que la definición presentada en el presente <i>PROY-NOM-073-SSA1-2014</i> difiere de la establecida en el punto 3.77 de la NOM-059-SSA1, donde se define como: "Periodo de reanálisis, al tiempo durante el cual un fármaco o aditivo que es conservado en las condiciones indicadas por el fabricante, permanece dentro de las especificaciones de calidad establecidas para su uso."</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se ha prescindido de usar el término ingrediente activo en los puntos 4.1.17, 7.1 y 8.1, por lo que se consideró innecesario definir ingrediente activo.</p> <p>Respecto a hacer consistente la definición de Periodo de reanálisis con la contenida en el punto 3.77, de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"4.1.28 Periodo de reanálisis: al tiempo durante el cual un fármaco o aditivo que es conservado en las condiciones indicadas por el fabricante, permanece dentro de las especificaciones de calidad establecidas para su uso."</p>
-----	---	---

48.	<p>Canifarma y Birmex</p> <p>En el punto 4.1.26 <i>Periodo de reanálisis</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Periodo de reanálisis: al tiempo durante el cual un fármaco, ingrediente activo o un aditivo permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo condiciones de almacenamiento definidas y después del cual se debe reanalizar para confirmar que cumple con las especificaciones y es apto para su uso."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Periodo de reanálisis: al tiempo durante el cual un fármaco o aditivo que es conservado en las condiciones indicadas por el fabricante, permanece dentro de las especificaciones de calidad establecidas para su uso (NOM-059)."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de armonizar las definiciones con la NOM-059-SSA1.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"4.1.28 Periodo de reanálisis: al tiempo durante el cual un fármaco o aditivo que es conservado en las condiciones indicadas por el fabricante, permanece dentro de las especificaciones de calidad establecidas para su uso."</p>
-----	--	---

49.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.27 <i>Programa anual de estabilidad</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Programa anual de estabilidad: a los estudios diseñados para verificar anualmente, como se indica en el punto 10.14 de esta Norma, la estabilidad del fármaco, del medicamento o remedio herbolario a partir de lotes de producción, bajo las condiciones de estabilidad a largo plazo."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Programa anual de estabilidad: a los estudios diseñados para verificar anualmente, como se indica en el punto 10.14 de esta Norma, la estabilidad del fármaco, del medicamento o remedio herbolario a partir de lotes de producción, considerando el esquema de estabilidad a largo plazo."</p> <p>Lo anterior debido a que la palabra "condiciones" se puede interpretar como condiciones de almacenaje, más no periodos de muestreo.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se consideró improcedente el comentario, ya que el término utilizado en la Norma es "condiciones", no "esquemas".</p> <p>"4.1.30 Programa anual de estabilidad: a los estudios diseñados para monitorear anualmente, como se indica en el punto 10.14, de esta Norma, la estabilidad del fármaco, del medicamento o remedio herbolario a partir de lotes de producción, bajo las condiciones de estabilidad a largo plazo."</p>
50.	<p>Birmex</p> <p>En el punto 4.1.28 <i>Protocolo de estabilidad</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Protocolo de estabilidad: al diseño del estudio relativo a pruebas y criterios de aceptación, características del lote, manejo de las muestras, condiciones del estudio, métodos analíticos y materiales de envase primario y secundario."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Protocolo de estabilidad: al diseño del estudio relativo a pruebas y criterios de aceptación, características del lote, manejo de las muestras, condiciones del estudio, métodos analíticos y materiales de envase primario y/o secundario si este confiere protección al producto."</p> <p>Lo anterior debido a que no siempre el envase secundario confiere protección adicional.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se consideró improcedente el comentario, ya que los protocolos de estabilidad siempre deben considerar la inclusión de ambos envases.</p>

51.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.1.29 <i>Pruebas de fotoestabilidad</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Pruebas de fotoestabilidad: a las que sirven para demostrar que las características intrínsecas de fotoestabilidad de nuevos fármacos y medicamentos no sufren cambio alguno en caso de exposición a la luz."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Pruebas de fotoestabilidad: A las pruebas que indican el impacto de exposición a la luz en el fármaco, medicamento o remedio herbolario dentro y fuera de su material de empaque."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de proporcionar una mejor definición.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"4.1.32 Pruebas de fotoestabilidad: a las que indican el impacto de exposición a la luz en el fármaco, medicamento o remedio herbolario dentro y fuera de su material de empaque."</p>
52.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 4.1.29 <i>Pruebas de fotoestabilidad</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Pruebas de fotoestabilidad: a las que sirven para demostrar que las características intrínsecas de fotoestabilidad de nuevos fármacos y medicamentos no sufren cambio alguno en caso de exposición a la luz."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Pruebas de fotoestabilidad: a las que sirven para demostrar que las características intrínsecas de fotoestabilidad de nuevos fármacos y los medicamentos asociados no sufren cambio alguno en caso de exposición a la luz."</p> <p>Lo anterior en base a Stability testing: Photostability testing of new drug substances and products Q1B, del A. Preamble. The intrinsic photostability characteristics of new drug substances and products should be evaluated to demonstrate that, as appropriate, light exposure does not result in unacceptable change.</p> <p>The guideline primarily addresses the generation of photostability information for submission in Registration Applications for new molecular entities and associated drug products.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se consideró improcedente el comentario, ya que la palabra "asociados" no se refiere al párrafo del Preámbulo de la guía Q1B.</p>

53.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 4.1.33 <i>Vida útil</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Vida útil: al intervalo de tiempo en el que un fármaco, medicamento o remedio herbolario permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, en el envase de comercialización."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Periodo de Caducidad o Vida Útil: al intervalo de tiempo en el que un fármaco, medicamento o remedio herbolario permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, en el envase de comercialización. La fecha de caducidad se debe asignar con base en la fecha de fabricación del lote."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de evitar un texto repetitivo.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para que la definición incluya al periodo de caducidad, pero con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario de incluir al final el texto "La fecha de caducidad se debe asignar con base en la fecha de fabricación del lote", ya que en la misma Norma, en el punto 4.1.16, se cuenta con una definición para fecha de caducidad, por tanto la redacción queda como sigue:</p> <p>"4.1.26 Periodo de Caducidad o vida útil: al tiempo durante el cual un medicamento o un remedio herbolario contenido en el sistema contenedor-cierre autorizado y conservado en las condiciones indicadas en la etiqueta, permanece dentro de las especificaciones establecidas."</p> <p>El concepto "establecidas" es un concepto amplio que el fabricante documenta a través de especificaciones, estas especificaciones deben cumplir la condición marcada en el Art. 8 del Reglamento de Insumos para la Salud, donde se indica que la primera referencia es la FEUM y sus suplementos y si no existiera se pueden usar otras farmacopeas o bibliografía reconocida, es por este motivo que no se cita cada una de las farmacopeas, normas o bibliografía en la definición de "calidad", esto puede observarse es una definición internacionalmente conocida y entendida que no incluye citas específicas.</p>
-----	---	--

54.	<p>Birmex</p> <p>Se propone revisar el punto 4.1.33 <i>Vida útil</i> porque es semejante con la definición de <i>Periodo de Caducidad</i>, se sugiere dejar una sola definición.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"4.1.26 Periodo de Caducidad o vida útil: al tiempo durante el cual un medicamento o un remedio herbolario contenido en el sistema contenedor-cierre autorizado y conservado en las condiciones indicadas en la etiqueta, permanece dentro de las especificaciones establecidas."</p> <p>El concepto "establecidas" es un concepto amplio que el fabricante documenta a través de especificaciones, estas especificaciones deben cumplir la condición marcada en el Art. 8 del Reglamento de Insumos para la Salud, donde se indica que la primera referencia es la FEUM y sus suplementos y si no existiera se pueden usar otras farmacopeas o bibliografía reconocida, es por este motivo que no se cita cada una de las farmacopeas, normas o bibliografía en la definición de "calidad", esto puede observarse es una definición internacionalmente conocida y entendida que no incluye citas específicas.</p>
-----	---	---

55.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 4.1.34 <i>Zona climática</i>, se propone incluir las definiciones:</p> <p>"Envase impermeable: Envase que proporciona una barrera permanente al paso de gases o solventes."</p> <p>"Envase semipermeable: Envases que permiten el paso de solventes, usualmente agua, mientras previenen la pérdida de soluto. El mecanismo mediante el cual se transporta el solvente es por absorción en una superficie del envase, difusión a través de la mayor parte del material de envase y desorción de la otra superficie. El transporte es conducido por un gradiente de presión parcial."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de armonizar con la ICH Q1A R2, en la cual se citan algunos ejemplos: tubos de aluminio sellados para semisólidos, ampollitas de vidrio selladas (para <i>Envase impermeable</i>) y bolsas de plástico y semi-rígidas, bolsas de polietileno de baja densidad para parenterales de gran volumen, así como ampollitas, frascos y viales de polietileno de baja densidad (para <i>Envase semipermeable</i>).</p>	<p>Se acepta el comentario, por lo tanto se incluyen los conceptos 4.1.4 Envase impermeable y 4.1.5 Envase semipermeable en los siguientes términos:</p> <p>"4.1.4 Envase impermeable: al que proporciona una barrera permanente al paso de gases o disolventes."</p> <p>"4.1.5 Envase semipermeable: al que permite el paso de disolventes, usualmente agua."</p>
56.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 4.2.5 <i>F.F.</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Forma farmacéutica"</p> <p>Por el texto:</p> <p>"forma farmacéutica"</p> <p>Lo anterior debido a que la palabra "forma" no es nombre propio.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, ya que el significado de la abreviatura, por estilo editorial comienza con mayúscula.</p>

57.	<p>Subcomité DE Insumos para la Salud</p> <p>En el punto 4.2, correspondiente a <i>símbolos y abreviaturas</i>, se propone incluir el texto:</p> <p>"4.2.5 CPP Certificado de Producto Farmacéutico (por sus siglas en inglés, Certificate of Pharmaceutical Product)."</p> <p>Lo anterior debido a que la mencionada abreviatura está considerada en el nuevo numeral 10.14.1.1..</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"4.2.5 CPP Certificado de Producto Farmacéutico (por sus siglas en inglés, Certificate of Pharmaceutical Product)."</p> <p>Y en consecuencia los posteriores puntos modifican su numeración.</p>
-----	---	--

58.	<p>PIF. Muñoz Huerta Janeth Montserrat</p> <p>En el punto 5.1 <i>Selección de lotes</i>, dice:</p> <p>"Selección de lotes: Previo al inicio del estudio de estabilidad se debe realizar un análisis completo del fármaco..."</p> <p>Se sugiere se especifiquen las pruebas que se deban realizar en este análisis o si es de acuerdo a lo establecido en la monografía de la FEUM.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, ya que de acuerdo con lo establecido en los artículos 8o. y 10, del Reglamento de Insumos para la Salud, el fabricante del medicamento está obligado a realizar todas las pruebas correspondientes, las especificaciones de calidad de los aditivos, fármacos y medicamentos y los procedimientos para evaluarlos, serán los indicados en la edición vigente, al momento de la evaluación, de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos. Cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países.</p>
59.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 5.1 <i>Selección de lotes</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Selección de lotes. Previo al inicio del estudio de estabilidad se debe realizar un análisis completo del fármaco. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes piloto del fármaco fabricados por la misma ruta de síntesis y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Selección de lotes. Previo al inicio del estudio de estabilidad se debe realizar un análisis completo del fármaco. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes piloto del fármaco fabricados por la misma ruta de síntesis el mismo proceso y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de un mejor entendimiento.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente la inclusión del término "<i>el mismo proceso</i>" ya que se sobreentiende con lo indicado en el término "<i>misma ruta de síntesis</i>".</p>

60.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 5.1.1, se propone modificar el texto: "El análisis inicial del fármaco es el tiempo cero de estabilidad, siempre y cuando no hayan pasado más de 30 días naturales entre el tiempo en que se realizó este análisis y el tiempo de ingreso a las cámaras de estabilidad, si no se cumple esta condición será necesario analizar nuevamente el fármaco considerando todas las pruebas establecidas en el protocolo de estabilidad." Por el texto: "El análisis inicial del fármaco es el tiempo cero de estabilidad y deberá establecerse en el protocolo el período entre el análisis y el tiempo de ingreso a las cámaras de estabilidad." Lo anterior considerando que este punto solo aplica para fabricantes de fármaco. Esto puede variar dependiendo del fármaco y deberá incluirse en el protocolo de estabilidad, el promovente señala como referencias los siguientes documentos: Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines - 2009 Edition, Version 2 (GUI-0001). Supersedes: 2009 Edition. Date issued: March 4, 2011. Date of implementation: March 4, 2011 Health Canada Section Stability C.02.027 1.5 The self life is established based on the date of fabrication http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0001-eng.php</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que el requisito es únicamente para fármacos pues el punto 5 de esta Norma se refiere a "fármacos nuevos", y el tiempo de los 30 días que el promovente solicita eliminar ya es un requisito que se aplica desde el año 2006 en que entró en vigor la versión anterior de la Norma. Por tanto se mantiene la redacción original: "5.1.1 El análisis inicial del fármaco es el tiempo cero de estabilidad, siempre y cuando no hayan pasado más de 30 días naturales entre el tiempo en que se realizó este análisis y el tiempo de ingreso a las cámaras de estabilidad, si no se cumple esta condición será necesario analizar nuevamente el fármaco considerando todas las pruebas establecidas en el protocolo de estabilidad."</p>
61.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>En el punto 5.2 <i>Sistema contenedor-cierre</i>, se propone modificar el texto: "Sistema contenedor-cierre. Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su almacenamiento y distribución." Por el texto "Sistema contenedor-cierre. Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre o representativo al propuesto para su almacenamiento y distribución." Lo anterior debido a que los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre o equivalente al propuesto para su almacenamiento y distribución.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que el material debe ser de las mismas características que el material donde se va a comercializar.</p>
62.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 5.2 <i>Sistema contenedor-cierre</i>, se propone modificar el texto: "Sistema contenedor-cierre: Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su almacenamiento y distribución." Por el texto: "Sistema contenedor-cierre: Los estudios deben llevarse a cabo en el sistema contenedor-cierre con características similares de protección a la humedad, temperatura y luz al propuesto para su almacenamiento y distribución." Lo anterior con la finalidad de proporcionar una mejor definición.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que el material debe ser de las mismas características que el material donde se va a comercializar.</p>

63.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 5.2 <i>Sistema contenedor-cierre</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Sistema contenedor-cierre. Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su almacenamiento y distribución."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Sistema contenedor-cierre. Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre o equivalente al propuesto para su almacenamiento y distribución."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de un mejor entendimiento.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que el material debe ser de las mismas características que el material donde se va a comercializar.</p>
-----	---	---

64.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 5.3 <i>Parámetros a evaluar y metodología analítica</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Parámetros a evaluar y metodología analítica. El protocolo del estudio de estabilidad debe incluir los parámetros o especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad o eficacia e incluir la descripción de los métodos analíticos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Parámetros a evaluar y metodología analítica. El protocolo del estudio de estabilidad debe incluir los parámetros o especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad o eficacia e incluir la descripción o referencia de los métodos analíticos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad."</p> <p>Con la finalidad de un mejor entendimiento el término adecuado es referencia. Así mismo, debido a que los métodos de análisis son un requisito de la NOM-059-SSA1 (5.11), no es necesario repetir la descripción de los mismos y la referencia es suficiente, en caso de que la autoridad los requiera se pueden proporcionar por separado.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"5.3 Parámetros a evaluar y metodología analítica. El protocolo del estudio de estabilidad debe incluir los parámetros o especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad o eficacia e incluir la descripción o referencia de los métodos analíticos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad."</p>
-----	---	---

65.	<p>Eli Lilly</p> <p>En el punto 5.4 <i>Condiciones del estudio de estabilidad</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Condiciones del estudio de estabilidad. Las condiciones del estudio de estabilidad y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco; aplicar los cuadros siguientes:"</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Condiciones del estudio de estabilidad. Las condiciones del estudio de estabilidad y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco; aplicar los condiciones siguientes:"</p> <p>Lo anterior con la finalidad de homologar con el resto del PROY-NOM-073-SSA1-2004.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"5.4 Condiciones del estudio de estabilidad. Las condiciones del estudio de estabilidad y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco; aplicar los esquemas siguientes:"</p>
-----	---	--

66.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 5.4.1 <i>Caso general:</i></p> <table border="1" data-bbox="321 243 888 489"> <thead> <tr> <th>Tipo de estudio</th> <th>Condiciones de almacenamiento</th> <th>Periodo mínimo</th> <th>Frecuencia de análisis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Estabilidad acelerada</td> <td>40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR</td> <td>6 meses</td> <td>0, 3 y 6 meses</td> </tr> <tr> <td>Estabilidad a 12 condición intermedia**</td> <td>30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR</td> <td>6 meses</td> <td>0, 3 y 6 meses</td> </tr> </tbody> </table>	Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis	Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses	Estabilidad a 12 condición intermedia**	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que las frecuencias de análisis que propone el promovente ya están indicadas en la tabla del punto 5.4.1 de esta Norma.</p>
Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis											
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses											
Estabilidad a 12 condición intermedia**	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses											
	<table border="1" data-bbox="321 527 888 663"> <tbody> <tr> <td>Estabilidad a largo plazo*</td> <td>25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR</td> <td>12 meses</td> <td>0, 3, 6, 9 y 12 meses</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR.</p> <p>**Si 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.</p> <p>Se propone una tercer nota: 0, 3, 6, 9 y 12 meses***</p> <p>***Referirse a 5.4.1.3</p> <p>Lo anterior con la finalidad de considerar aquellos fármacos con caducidades mayores a 12 meses.</p>	Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses									
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses											

67.	<p>Eli Lilly</p> <p>En el punto 5.4.1.1, se propone modificar el texto: "Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25°C ± 2°C/60% ± 5% HR, y ocurren cambios significativos durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo pruebas adicionales a la condición intermedia y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, a menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio bajo esta condición al momento de solicitar el registro sanitario del medicamento, y continuar el estudio hasta 12 meses." Por el texto: "Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25°C ± 2°C/60% ± 5% HR, y ocurren cambios significativos durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo estudios de estabilidad con la condición intermedia y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo..." Lo anterior con la finalidad de evitar generar dudas sobre que pruebas. Adicionalmente el promovente sugiere que se sea más específico este punto (5.4.1.1), pues se presentan interpretaciones erróneas tales como el permitir presentar 6 meses al momento de solicitar el registro si se corren estudios a la condición de 30°C ± 2°C/65% ± 5% HR (considerando que aplica al requisito de estabilidad a largo plazo), cuanto esto solo se acepta si la condición a largo plazo fallo a 25°C y se tuvo que correr a la condición intermedia. Así como una mala armonización con el punto 8.4 de la presente norma.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>5.4.1.1 Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25°C ± 2°C/60% ± 5% HR, y ocurren cambios significativos durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo estudios de estabilidad a la condición intermedia y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, a menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio bajo esta condición al momento de solicitar el registro sanitario del medicamento y continuar el estudio hasta 12 meses.</p>
-----	--	---

68.	<p>Birmex</p> <p>En el punto 5.4.2.2, se propone adicionar el texto: "Para productos biológicos, como el caso de las vacunas el parámetro a controlar es la temperatura. Y las condiciones de almacenamiento, periodo mínimo de estudio y frecuencia de análisis dependen de cada tipo de vacuna." Lo anterior con la finalidad de armonizar el presente PROY-NOM-073-SSA1-2015 con lo establecido en la FEUM p.2572.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que en la undécima edición de la FEUM se describen las condiciones que aplican para el caso de las vacunas en cuanto a pruebas de estabilidad. Respecto a "las condiciones de almacenamiento, periodo mínimo de estudio y frecuencia de análisis", éstas deberán establecerse en el protocolo de estudio respetando las consideraciones señaladas en el texto de la FEUM antes citado.</p>
-----	--	--

69.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 5.4.3, se propone insertar el punto: "5.4.3.1 Para el caso de los fármacos o medicamentos que requieran otras condiciones de congelación (ultracongelación) deberán establecer y justificar las condiciones, el manejo y los periodos de muestreo propuestos." Lo anterior debido a que la normatividad internacional ICH Harmonised Tripartite Guideline Evaluation for Stability Data Q1E en su punto 2.5.3 ya define el término ultracongelación.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "5.4.3.1 Para el caso de los fármacos o medicamentos que requieran otras condiciones de congelación deberán establecer y justificar las condiciones, el manejo y los periodos de muestreo propuestos."</p>
-----	---	--

70.	<p>Eli Lilly</p> <p>En el punto 5.4.4, se propone modificar el texto: "Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a 5°C ± 3°C para congelación o a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR para refrigeración, durante un periodo probado, según sea el caso." Por el texto: "Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a 5°C ± 3°C para congelación o a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR para refrigeración, durante un periodo validado por el fabricante, según sea el caso." Lo anterior con la finalidad de proporcionar un término más entendible por el usuario, quien es el que determinara cuanto realmente su producto puede permanecer fuera de condiciones.</p>	<p>No se acepta el comentario. Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que la redacción original es más precisa, por tanto se mantiene el texto: "5.4.4 Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a 5°C ± 3°C para congelación o a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR para refrigeración, durante un periodo de tiempo determinado por el establecimiento y en función de las características del producto, según sea el caso."</p>
-----	--	---

71.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 5.4.4, se propone modificar el texto: "Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a 5°C ± 3°C para congelación o a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR para refrigeración, durante un periodo probado, según sea el caso." Por el texto: "Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a 5°C ± 3°C o 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR para congelación o a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR para refrigeración, durante un periodo de tiempo apropiado, según sea el caso." Lo anterior con la finalidad de armonizar con la normatividad internacional ICH Q1A (R2).</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue: "5.4.4 Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a 5°C ± 3°C para congelación o a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR para refrigeración, durante un periodo de tiempo determinado por el establecimiento y en función de las características del producto, según sea el caso."</p>
-----	---	---

72.	<p>Birmex</p> <p>En el punto 5.4.4.1, se propone adicionar el texto: "Para productos biológicos, como el caso de las vacunas las condiciones de almacenamiento, período mínimo de estudio y frecuencia de análisis dependen de cada tipo de vacuna." Lo anterior con la finalidad de armonizar el presente PROY-NOM-073-SSA1-2015 con lo establecido en la FEUM p.2572.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que "las condiciones de almacenamiento, período mínimo de estudio y frecuencia de análisis", éstas deberán establecerse en el protocolo de estudio respetando las consideraciones señaladas en la undécima edición de la FEUM</p>
73.	<p>Eli Lilly</p> <p>En el punto 5.4.5, se propone modificar el texto: "Las características intrínsecas de la fotoestabilidad de un fármaco nuevo deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no modifica alguna de sus características. Las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en al menos un lote conforme a lo indicado en la guía mencionada en el punto 3.7 de esta Norma." Por el texto: "Las características intrínsecas de la fotoestabilidad de un fármaco nuevo deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no modifica alguna de sus características. Las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en al menos un lote conforme lo indicado a continuación." (Agregar lo que se indica en la guía mencionada (Q1B). El promovente sugiere incluir los elementos para realizar el estudio en la presente norma.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que la guía Q1B. Stability Testing: Photo stability Testing of New Drug Substances and Products de la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH ya está considerada en el punto 3.7 de la Norma.</p>

74.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 5.4.5, se propone mantener el texto: "Las características intrínsecas de la fotoestabilidad de un fármaco nuevo deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no modifica alguna de sus características. Las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en al menos un lote conforme a lo indicado en la guía mencionada en el punto 3.7 de esta Norma." Lo anterior con la finalidad de incluir los elementos para realizar el estudio de esta NOM-073-SSA1-2014.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"5.4.5 Las características intrínsecas de la fotoestabilidad de un fármaco nuevo deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no modifica alguna de sus características. Las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en al menos un lote conforme a lo indicado en la guía mencionada en el punto 3.7, de esta Norma, que está disponible en idioma español para su consulta en la siguiente dirección electrónica: Guía tripartita armonizada de la ICH Estudio de Estabilidad."</p>
-----	---	--

75.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 6.1 <i>Selección de lotes</i>, se propone modificar el texto: "Selección de lotes. Previo al inicio del estudio de estabilidad se debe realizar un análisis completo del fármaco. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo de acuerdo a alguna de las dos opciones siguientes:"</p> <p>Por el texto: "Selección de lotes. Previo al inicio del estudio de estabilidad se debe realizar un análisis completo del fármaco. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes piloto del fármaco fabricados por el mismo proceso aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción." Lo anterior con la finalidad de mantener la redacción original.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue: "6.1 Selección de lotes. Previo al inicio del estudio de estabilidad se debe realizar un análisis completo del fármaco. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo de acuerdo a alguna de las 2 opciones siguientes:"</p>
-----	--	--

76.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 6.1.2 <i>Opción 2</i>, se propone modificar el texto: "Opción 2: En 3 lotes piloto fabricados por la misma ruta de síntesis, bajo las condiciones de estudio indicadas en el punto 6.5, de esta Norma. En esta opción los tres primeros lotes de producción deben ser sometidos a estudios de estabilidad a largo plazo utilizando el mismo protocolo."</p> <p>Por el texto: "Opción 2: En 3 lotes piloto fabricados por la misma ruta de síntesis, bajo las condiciones de estudio indicadas en el punto 6.5, de esta Norma. En esta opción los tres primeros lotes de producción deben ser sometidos a estudios de estabilidad a largo plazo utilizando el mismo protocolo. Si no se contara con tres lotes piloto se deberá de presentar un análisis del riesgo y una justificación del número de lotes presentados." Lo anterior con la finalidad de mantener la redacción original.</p>	<p>No se acepta el comentario. Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario ya que para otorgar un Registro Sanitario son necesarios someter tres lotes piloto a estabilidad, actualmente no se cuenta con una guía para realizar estudios bajo el esquema de análisis de riesgo para estudios de estabilidad, y se adecua la redacción para hacerlo consistente con el punto anterior: "Opción 2: En 3 lotes piloto fabricados por el mismo proceso, bajo las condiciones de estudio indicadas en el punto 6.5, de esta Norma. En esta opción los 3 primeros lotes de producción deben ser sometidos a estudios de estabilidad a largo plazo utilizando el mismo protocolo."</p>
-----	--	---

77.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 7.1 <i>Selección de lotes</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Selección de lotes. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes de producción; o lotes piloto del medicamento, fabricados con la misma fórmula cualicuantitativa utilizada en los estudios clínicos fase III, y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. 1 de los 3 lotes del estudio puede ser de menor tamaño si se justifica conforme al punto 4.1.17, de esta Norma. Cuando sea posible, los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del ingrediente activo."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Selección de lotes. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes de producción; o lotes piloto del medicamento, provenientes de un sitio de desarrollo o de producción, fabricados con la misma fórmula cualicuantitativa utilizada en los estudios clínicos, y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. Uno de los tres lotes del estudio puede ser de menor tamaño si se justifica (conforme al punto 4.1.18). Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del ingrediente activo."</p> <p>Lo anterior debido a que la Guía ICH Q1A (R2) establece que los lotes usados en los estudios de estabilidad, ya sean lotes primarios o de producción, deben proporcionar producto de la misma calidad y especificaciones que el producto propuesto para comercialización. Esta guía no establece el requerimiento para que la fórmula de los lotes de estabilidad sea la misma utilizada en los estudios clínicos fase III.</p> <p>Es la Guía ICH Q8(R2) la regulación internacional que establece el requerimiento de describir el resumen de las formulaciones usadas en los estudios de seguridad clínica y eficacia, los cambios entre la formulación propuesta para comercialización y las formulaciones usadas en los lotes clínicos pivote y los lotes de estabilidad primarios.</p> <p>ICH Harmonized Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products. Q1A (R2).</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"7.1 Selección de lotes. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes de producción; o lotes piloto del medicamento, provenientes de un sitio de desarrollo o de producción, fabricados con la misma fórmula cualicuantitativa utilizada en los estudios clínicos fase III, y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. Uno de los 3 lotes del estudio puede ser de menor tamaño si se justifica (conforme al punto 4.1.19, de esta Norma). Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del fármaco."</p>
-----	--	--

	<p>2.2.3. Selection of Batches</p> <p>Data from stability studies should be provided on at least three primary batches of the drug product. The primary batches should be of the same formulation and packaged in the same container closure system as proposed for marketing. The manufacturing process used for primary batches should simulate that to be applied to production batches and should provide product of the same quality and meeting the same specification as that intended for marketing. Two of the three batches should be at least pilots batches and the third one can be smaller, if justified. Where possible, batches of the drug product should be manufactured by using different batches of the drug substance.</p> <p>ICH Harmonized Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development. Q8(R2)2w</p> <p>2.2.1. Formulation Development</p> <p>A summary of formulations used in clinical safety and efficacy and in any relevant bioavailability or bioequivalence studies should be provided. Any changes between the proposed commercial formulation and those formulations used in pivotal clinical batches and primary stability batches should be clearly described and the rationale for the changes provided.</p> <p>En el caso de medicamentos huérfanos no presentan estudios clínicos fase III</p> <p>ICH Harmonized Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development. Q8(R2)</p> <p>2.2.1. Formulation Development</p> <p>A summary of formulations used in clinical safety and efficacy and in any relevant bioavailability or bioequivalence studies should be provided. Any changes between the proposed commercial formulation and those formulations used in pivotal clinical batches and primary stability batches should be clearly described and the rationale for the changes provided.</p> <p>Con base a lo citado en el párrafo anterior existe la posibilidad de que las fórmulas propuestas para estudios clínicos no correspondan con la propuesta para comercialización, de acuerdo al nivel de cambio son los requisitos y no en todos los casos aplica realizar estudios clínicos</p>	
--	--	--

78.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 7.3 <i>Parámetros a evaluar y metodología analítica</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Parámetros a evaluar y metodología analítica. El protocolo del estudio debe incluir los parámetros o especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad o eficacia e incluir la descripción de los métodos analíticos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Parámetros a evaluar y metodología analítica. El protocolo del estudio debe incluir los parámetros o especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad o eficacia e incluir la referencia de los métodos analíticos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de tener concordancia con el punto 10.25.9. <i>Referencia de los métodos analíticos por parámetro</i>. Debido a que los métodos de análisis son un requisito de la NOM-059-SSA1 (5.11), por lo que no sería necesario repetir la descripción de los mismos y la referencia sería suficiente, en caso de que la autoridad los requiera se pueden proporcionar por separado.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"7.3 Parámetros a evaluar y metodología analítica. El protocolo del estudio debe incluir los parámetros o especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad o eficacia e incluir la referencia de los métodos analíticos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados."</p>
-----	---	---

79.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 7.4.1, se propone modificar el texto:</p> <p>"El análisis inicial del medicamento es el tiempo cero de estabilidad, siempre y cuando no hayan pasado más de 30 días naturales entre el tiempo en que se realizó este análisis y el tiempo de ingreso a las cámaras de estabilidad, si no se cumple esta condición será necesario analizar nuevamente el medicamento considerando todas las pruebas establecidas en el protocolo de estabilidad."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"El análisis inicial del medicamento es el tiempo cero de estabilidad y deberá establecerse en el protocolo el período entre el análisis y el tiempo de ingreso a las cámaras de estabilidad."</p> <p>Lo anterior considerando que este punto solo aplica para fabricantes de fármaco. Esto puede variar dependiendo del fármaco y deberá incluirse en el protocolo de estabilidad, el promovente señala como referencias los siguientes documentos:</p> <p>Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines - 2009 Edition, Version 2 (GUI-0001). Supersedes: 2009 Edition. Date issued: March 4, 2011. Date of implementation: March 4, 2011 Health Canada</p> <p>Section Stability C.02.027</p> <p>1.5 The self life is established based on the date of fabrication http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0001-eng.php</p> <p>Se deberá eliminar la restricción de 30 días naturales pues no existe sustento para generalizar el periodo.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario debido a que el requisito es únicamente para fármacos pues el punto 7 de esta Norma se refiere a "medicamento nuevo", y el tiempo de los 30 días que el promovente solicita eliminar ya es un requisito que se aplica desde el año 2006 en que entró en vigor la versión anterior de la Norma.</p> <p>Por tanto se mantiene la redacción original:</p> <p>"7.4.1 El análisis inicial del medicamento es el tiempo cero de estabilidad, siempre y cuando no hayan pasado más de 30 días naturales entre el tiempo en que se realizó este análisis y el tiempo de ingreso a las cámaras de estabilidad, si no se cumple esta condición será necesario analizar nuevamente el medicamento considerando todas las pruebas establecidas en el protocolo de estabilidad."</p>
-----	---	---

80.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 7.5.1 <i>Caso general</i>, se propone incluir el punto: "7.5.1.3 Debido a que los productos biotecnológicos y biológicos necesitan temperaturas de almacenamiento específicas, las condiciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad a largo plazo pueden limitarse a la temperatura de almacenamiento propuesta. En relación a la humedad los productos biológicos y biotecnológicos se distribuyen generalmente en envases que los protegen de la humedad. Por lo tanto, cuando se demuestre que los envases propuestos (y las condiciones de almacenamiento) proporcionan suficiente protección contra humedad alta y baja, se puede omitir la realización de estudios de estabilidad a diferentes condiciones de humedad. Cuando los envases no proporcionen suficiente protección, se debe proporcionar información de adecuada estabilidad." Lo anterior con la finalidad de armonizar con los puntos 6.1 y 6.2 de la normatividad internacional ICH Q5C.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, ya que los rangos de temperatura para productos en refrigeración, se encuentran establecidos en el punto 7.5.1, de esta Norma y en lo referente a la humedad, no se establecen rangos.</p>
81.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 7.5.1.2.1, se propone modificar el texto: "5% de variación de la potencia inicial; o bien, el no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos." Por el texto: "5% de variación de la potencia inicial; o bien el no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos. Excepto para el caso de vitamínicos." Lo anterior se encuentra basado en Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products World Health Organization © WHO Technical Report Series, No. 953, 2009 2.2 Finished pharmaceutical product In general "significant change" for an FPP is defined as: A change from the initial content of API(s) of 5% or more detected by assay, or failure to meet the acceptance criteria for potency when using biological or immunological procedures. (Note: Other values may be applied, if justified, to certain products, such as multivitamins and herbal preparations)</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "7.5.1.2.1 El 5% de variación de la valoración inicial o bien, el no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos. 7.5.1.2.1.1 Para el caso de medicamentos vitamínicos, el no cumplimiento del criterio de aceptación establecido para valoración. 7.5.1.2.2 El 10% de variación de la valoración inicial para los medicamentos herbolarios que tienen marcadores químicos que no tienen actividad terapéutica."</p>

82.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 7.5.1.2.2, se propone modificar el texto: "Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación." Por el texto: "Sustituir "se excedan "por "haya un cambio significativo en" Lo anterior con la finalidad de mantener la redacción original.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "7.5.1.2.3 Cualquier producto de degradación en el que haya un cambio significativo en su límite de especificación."</p>
83.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 7.5.1.2.3, se propone modificar el texto: "Cuando se excedan los límites de pH, de acuerdo a la forma farmacéutica" Por el texto: "Sustituir "se excedan" por "haya un cambio significativo en" Lo anterior con la finalidad de mantener la redacción original.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "7.5.1.2.4 Cuando haya un cambio significativo en los límites de pH, de acuerdo a la forma farmacéutica."</p>

84.	<p>Eli Lilly</p> <p>En el punto 7.5.1.2.5, se propone modificar el texto: "Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas y pruebas de funcionalidad." Por el texto: "Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas." Lo anterior debido a que no es claro el término <i>pruebas de funcionalidad</i>. En caso de aplicar el promovedor sugiere adicionar el término en la sección de Definiciones.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "7.5.1.2.6 Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas."</p>
-----	---	--

85.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 7.5.1.2.5, se propone aclarar cuáles son las pruebas de funcionalidad o incluir su definición: "Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas y pruebas de funcionalidad." Lo anterior con la finalidad de un mayor entendimiento.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, en razón de que es innecesario aclarar cuáles son las pruebas de funcionalidad. Asimismo, respecto del mismo punto Eli Lilly solicitó se eliminara el texto " y pruebas de funcionalidad"; como la observación de Eli Lilly fue aceptada el texto queda de la manera siguiente: "7.5.1.2.6 Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas."</p>
86.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 7.5.2, se propone modificar el texto: "Para medicamentos contenidos en envases semipermeables, como bolsas de plástico, contenedores de plástico semirrígidos, ampollitas de plástico, frascos ampola y frascos de plástico con o sin gotero, los cuales pueden ser susceptibles a la pérdida de peso, seguir el siguiente esquema:" Por el texto: "Para medicamentos en base acuosa contenidos en envases semipermeables, los cuales pueden ser susceptibles a la pérdida de agua, seguir el siguiente esquema..." En la presente modificación se sugiere eliminar los ejemplos de envases semipermeables, ya que se propone incluir éstos en la definición. ICH Q1A (R2; 2.2.7.3). Un enfoque alternativo para estudiar la condición de humedad relativa indicada en la tabla anterior (para largo plazo o acelerada), es realizando los estudios de estabilidad bajo mayor humedad relativa y a través de cálculo se obtiene la pérdida de agua bajo la condición de referencia. Esto se puede lograr mediante la determinación experimental del coeficiente de permeabilidad para el sistema contenedor cierre, usando el valor calculado de la relación de velocidad de pérdida de agua entre las dos condiciones de humedad a la misma temperatura. **Se pueden realizar los estudios de estabilidad bajo condiciones de mayor humedad relativa y a través de un factor de corrección se calcula la pérdida de agua bajo la condición de referencia, de acuerdo a lo indicado en la guía mencionada en el punto 3.8 de esta Norma.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, ya que aunque la propuesta de Canifarma generaliza el tipo de envase por sus características, el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario considera conveniente conservar la redacción original debido a que presenta ejemplos los cuales hacen más precisa la interpretación del punto, por lo que se conserva la siguiente redacción: "7.5.2 Para medicamentos contenidos en envases semipermeables, como bolsas de plástico, contenedores de plástico semirrígidos, ampollitas de plástico, frascos ampola y frascos de plástico con o sin gotero, los cuales pueden ser susceptibles a la pérdida de peso, seguir el siguiente esquema."</p>

87.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 7.5.2.1, se propone modificar el texto: "En el caso de que exista una pérdida de peso de más de 5% del valor inicial, durante los 3 primeros meses del estudio de estabilidad acelerada, presentar los datos de estabilidad a largo plazo." Por el texto: "Un cambio significativo en la pérdida de agua bajo la condición de almacenamiento acelerado no requiere el estudio a las condiciones de almacenamiento intermedia. Sin embargo, deben proporcionarse los datos para demostrar que el medicamento no tendrá una pérdida de agua significativa a lo largo de la vida útil propuesta si se almacenan a 25° C y a 40% de humedad relativa." En el caso de que exista una pérdida de peso de más de 5% del valor inicial, durante los 3 primeros meses del estudio de estabilidad acelerada, presentar los datos de estabilidad a largo plazo." Lo anterior con la finalidad de armonizar con la ICH Q1A (R2; 2.2.7.3).</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, ya que el promovente no establece la cantidad de cambio significativo, por lo que la propuesta genera ambigüedad. En consecuencia, se conserva la siguiente redacción: "7.5.2.1 En el caso de que exista una pérdida de peso de más de 5% del valor inicial, durante los 3 primeros meses del estudio de estabilidad acelerada, presentar los datos de estabilidad a largo plazo."</p>
-----	---	---

88.	<p>Comisión de Autorización Sanitaria, Cofepris</p> <p>Posterior al punto 7.5.4, se propone incluir el texto: "7.5.4.1 Se consideran cambios significativos durante la estabilidad a largo plazo a: 7.5.4.1.1 La valoración inicial de más del 10 % para métodos biológicos o inmunológicos o bien el no cumplimiento del criterio de aceptación. 7.5.4.1.2 Cualquier producto de degradación en el que haya un cambio significativo en su límite de especificación. 7.5.4.1.3 Cuando haya un cambio significativo en los límites de pH, de acuerdo a la forma farmacéutica. 7.5.4.1.4 Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas."</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario formulado punto 7.5.4, de la Norma, en lo referente a estabilidad a largo plazo, sin embargo se tomaron en consideración los comentarios del promovente, para los puntos siguientes: "7.5.1.2.1 El 5% de variación de la valoración inicial o bien, el no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos. 7.5.1.2.1.1 Para el caso de medicamentos vitamínicos, el no cumplimiento del criterio de aceptación establecido para valoración. 7.5.1.2.2 El 10% de variación de la valoración inicial para los medicamentos herbolarios que tienen marcadores químicos que no tienen actividad terapéutica."</p>
-----	--	--

89.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 7.5.6, se propone modificar el texto:</p> <p>"Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ para congelación o a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\%$ HR para refrigeración, durante un periodo probado, según sea el caso."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ o $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\%$HR para congelación o a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\%$ HR para refrigeración, durante un periodo de tiempo apropiado, según sea el caso."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de armonizar con la ICH Q1A (R2, 2.2.7.4).</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que consideró improcedente el comentario, lo anterior con la finalidad de proporcionar un término más entendible por el usuario, quien es el que determinará cuanto realmente su producto puede permanecer fuera de condiciones por tanto se mantiene el texto original de la Norma:</p> <p>"7.5.6 "Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ para congelación o a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\%$ HR para refrigeración, durante un periodo probado, según sea el caso."</p>
-----	---	---

90.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 7.5.7, se propone modificar el texto:</p> <p>"Las características intrínsecas de la fotoestabilidad de un medicamento nuevo deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no modifica alguna de sus características. Las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en al menos un lote conforme a lo indicado en la guía mencionada en el punto 3.7 de esta Norma."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Las características intrínsecas de la fotoestabilidad de un medicamento nuevo deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no modifique alguna de sus características. Las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en al menos un lote conforme a guías internacionales reconocidas, si aplica."</p> <p>Lo anterior con una previa evaluación a las características del API, en caso de que este no sea fotosensible no aplicaría. En las guías ICH Q1A (R2) Stability Testing of New Drugs Substances and products, indica una prueba de fotoestabilidad (Photostability Testing) en su punto 2.2.2.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario ya que la expresión "si aplica" propuesta por el promovente genera discrecionalidad por tanto se considera conveniente hacer referencia a la guía que señala cuándo y cómo llevar estos estudios y para dar certeza jurídica se indica un enlace en el que estará disponible la traducción de la guía específica.</p> <p>7.5.7 Las características intrínsecas de la fotoestabilidad de un medicamento nuevo deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no modifica alguna de sus características. Las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en al menos un lote conforme a lo indicado en la guía mencionada en el punto 3.7, de esta Norma, que está disponible en idioma español para su consulta en la siguiente dirección electrónica: Guía tripartita armonizada de la ICH Estudio de Estabilidad.</p>
-----	--	--

91.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 8. <i>Medicamento conocido o genérico y remedio herbolario</i> se propone la siguiente reestructuración.</p> <p>8.1 Selección de lotes. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes de producción; o lotes piloto del medicamento o remedio herbolario, fabricados con la misma fórmula cualicuantitativa utilizada en el estudio de intercambiabilidad para medicamentos genéricos, y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. 1 de los 3 lotes del estudio puede ser de menor tamaño si se justifica conforme al punto 4.1.17, de esta Norma. Cuando sea posible los lotes del medicamento o remedio herbolario deben ser producidos utilizando diferentes lotes del ingrediente activo.</p> <p>8.2 Sistema contenedor-cierre. Conforme a lo establecido en el punto 7.2, de esta Norma.</p> <p>8.3 Parámetros a evaluar y metodología analítica. Conforme a lo establecido en el punto 7.3, de esta Norma.</p> <p>8.4 Someter los datos obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a lo indicado en el punto 8.5, de esta Norma y los datos de la estabilidad a largo plazo disponibles, mínimo 3 meses al tiempo de hacer el trámite de solicitud de registro sanitario o de clave alfanumérica.</p> <p>8.4.1 El análisis inicial del medicamento es el tiempo cero de estabilidad, siempre y cuando no hayan pasado más de 30 días naturales entre el tiempo en que se realizó este análisis y el tiempo de ingreso a las cámaras de estabilidad, si no se cumple esta condición será necesario analizar nuevamente el medicamento considerando todas las pruebas establecidas en el protocolo de estabilidad.</p> <p>8.5 Condiciones del estudio. Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento o del remedio herbolario; aplicar cualquiera de las condiciones siguientes:</p> <p>8.5.1 Caso general:</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que la propuesta del promovente sólo está cambiando el orden de los contenidos, por lo que se determinó que la redacción original es clara y lleva un orden lógico de la presentación de los requisitos, con el que los usuarios de la Norma ya están familiarizados.</p>																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="310 1188 464 1262">Tipo de estudio</th> <th data-bbox="464 1188 654 1262">Condiciones de almacenamiento</th> <th data-bbox="654 1188 753 1262">Periodo mínimo</th> <th data-bbox="753 1188 964 1262">Frecuencia de análisis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="310 1262 464 1325">Estabilidad acelerada</td> <td data-bbox="464 1262 654 1325">40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR</td> <td data-bbox="654 1262 753 1325">3 meses</td> <td data-bbox="753 1262 964 1325">0, 1 y 3 meses</td> </tr> <tr> <td data-bbox="310 1325 464 1419">Estabilidad a condición intermedia**</td> <td data-bbox="464 1325 654 1419">30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR</td> <td data-bbox="654 1325 753 1419">6 meses</td> <td data-bbox="753 1325 964 1419">0, 3 y 6 meses</td> </tr> <tr> <td data-bbox="310 1419 464 1577">Estabilidad a largo plazo*</td> <td data-bbox="464 1419 654 1577">25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR</td> <td data-bbox="654 1419 753 1577">12 meses</td> <td data-bbox="753 1419 964 1577">0, 3, 6, 9 y 12 meses</td> </tr> </tbody> </table>	Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis	Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	3 meses	0, 1 y 3 meses	Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses	Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses	
Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis															
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	3 meses	0, 1 y 3 meses															
Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses															
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses															

	<p>*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR.</p> <p>**Si 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.</p> <p>8.5.1.1 Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25°C ± 2°C / 60% HR ± 5%, y ocurren cambios significativos durante el estudio de estabilidad acelerada, se debe llevar a cabo el estudio a condición intermedia y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo indicados en el punto 8.5.1.2, de esta Norma. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, a menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio al momento de solicitar el registro sanitario y continuarlo hasta 12 meses.</p> <p>8.5.1.2 Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada a:</p> <p>8.5.1.2.1 5% de variación de la potencia inicial; o bien el no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos. Excepto para el caso de medicamentos vitamínicos.</p> <p>8.5.1.2.2 10% de variación de la potencia inicial para los medicamentos herbolarios que tienen marcadores químicos que no tienen actividad terapéutica.</p> <p>8.5.1.2.3 Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación.</p> <p>8.5.1.2.4 Cuando se excedan los límites de pH, de acuerdo a la forma farmacéutica.</p> <p>8.5.1.2.5 Cuando se excedan los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación, de acuerdo a la forma farmacéutica.</p> <p>8.5.1.2.6 Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas y pruebas de funcionalidad.</p> <p>8.5.2 Para medicamentos o remedios herbolarios contenidos en envases semipermeables, como bolsas de plástico, contenedores de plástico semirrígidos, ampollitas de plástico, frascos ampula y frascos de plástico con o sin gotero, los cuales pueden ser susceptibles a la pérdida de peso, seguir el siguiente esquema:</p>	
--	--	--

	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 25%;">Tipo de estudio</td> <td style="width: 25%;">Condiciones de almacenamiento</td> <td style="width: 25%;">Periodo mínimo</td> <td style="width: 25%;">Frecuencia de análisis</td> </tr> </table>	Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis	
Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis			

	acelerada	40°C ± 2°C / no más de 25% HR	3 meses	0, 1 y 3 meses	
	Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses	
	Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / 40% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses	
<p>*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 40% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR.</p> <p>**Si 30°C ± 2°C / 35% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.</p>					

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

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

8.5.3 Para medicamentos o remedios herbolarios contenidos en envases impermeables, como frascos de vidrio, frascos ampula o ampollitas de vidrio selladas, los cuales proveen una barrera a la pérdida de peso, seguir el siguiente esquema:

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

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

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

8.5.4 Para medicamentos o remedios herbolarios a almacenarse en condiciones de refrigeración, seguir el siguiente esquema,

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

8.5.5 Para medicamentos o remedios herbolarios a almacenarse en condiciones de congelación, seguir el siguiente esquema:

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

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

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

La anterior restructuración es debida a que el punto 8. *Medicamento conocido o genérico y remedio herbolario*, es el punto de consulta más frecuente.

92.	<p data-bbox="321 747 396 772">Eli Lilly</p> <p data-bbox="321 779 753 804">En el punto 8.4, se propone modificar el texto:</p> <p data-bbox="321 810 956 926">"Someter los datos obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a lo indicado en el punto 8.5, de esta Norma y los datos de la estabilidad a largo plazo disponibles, mínimo 3 meses al tiempo de hacer el trámite de solicitud de registro sanitario o de clave alfanumérica."</p> <p data-bbox="321 932 435 957">Por el texto:</p> <p data-bbox="321 963 956 1079">"Someter los datos obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a lo indicado en el punto 8.5, de esta Norma y los datos de la estabilidad a largo plazo disponibles, mínimo 6 meses al tiempo de hacer el trámite de solicitud de registro sanitario o de clave alfanumérica."</p> <p data-bbox="321 1085 956 1178">Lo anterior debido a que aun y cuando se trate de genérico o medicamento conocido, la cadena de suministro es nueva en México por lo tanto se deben de medir igual que los nuevos. Adicionalmente se contradice con la tabla del punto 8.5.1</p>	<p data-bbox="972 747 1256 772">No se acepta el comentario.</p> <p data-bbox="972 779 1385 1066">Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que actualmente en la NOM-073-SSA1-2005 dice: "Someter los datos obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a lo indicado en el cuadro correspondiente y los datos de la estabilidad a largo plazo disponibles al tiempo de hacer el trámite de solicitud de registro"</p> <p data-bbox="972 1073 1385 1220">La estabilidad acelerada marcada en el cuadro son 3 meses y los datos disponibles de estabilidad a largo plazo son 3 meses como mínimo ya que ingresan las muestras a las cámaras al mismo tiempo. Se agregó la condición para que fuera más claro.</p>
-----	--	--

93.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>En el punto 8.4.1, se propone modificar el texto: "El análisis inicial del medicamento es el tiempo cero de estabilidad, siempre y cuando no hayan pasado más de 30 días naturales entre el tiempo en que se realizó este análisis y el tiempo de ingreso a las cámaras de estabilidad, si no se cumple esta condición será necesario analizar nuevamente el medicamento considerando todas las pruebas establecidas en el protocolo de estabilidad." Por el texto: "El análisis inicial del medicamento es el tiempo cero de estabilidad y deberá establecerse en el protocolo el período entre el análisis y el tiempo de ingreso a las cámaras de estabilidad." Lo anterior considerando que este punto solo aplica para fabricantes de fármaco. Esto puede variar dependiendo del fármaco y deberá incluirse en el protocolo de estabilidad, el promovente señala como referencias los siguientes documentos: Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines - 2009 Edition, Version 2 (GUI-0001). Supersedes: 2009 Edition. Date issued: March 4, 2011. Date of implementation: March 4, 2011 Health Canada Section Stability C.02.027 1.5 The self life is established based on the date of fabrication http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0001-eng.php</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario debido a que el requisito es únicamente para medicamentos pues el punto 8 de esta Norma se refiere a "medicamento conocido o genérico y remedio herbolario", y el tiempo de los 30 días que el promovente solicita eliminar ya es un requisito que se aplica desde el año 2006 en que entró en vigor la versión anterior de la Norma. Por tanto se mantiene la redacción original: "8.4.1 El análisis inicial del medicamento es el tiempo cero de estabilidad, siempre y cuando no hayan pasado más de 30 días naturales entre el tiempo en que se realizó este análisis y el tiempo de ingreso a las cámaras de estabilidad, si no se cumple esta condición será necesario analizar nuevamente el medicamento considerando todas las pruebas establecidas en el protocolo de estabilidad".</p>
-----	---	---

94.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 8.5.1, se propone incluir el punto: "8.5.1.3 Debido a que los productos biotecnológicos y biológicos necesitan temperaturas de almacenamiento específicas, las condiciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad a largo plazo pueden limitarse a la temperatura de almacenamiento propuesta. En relación a la humedad los productos biológicos y biotecnológicos se distribuyen generalmente en envases que los protegen de la humedad. Por lo tanto, cuando se demuestre que los envases propuestos (y las condiciones de almacenamiento) proporcionan suficiente protección contra humedad alta y baja, se puede omitir la realización de estudios de estabilidad a diferentes condiciones de humedad. Cuando los envases no proporcionen suficiente protección, se debe proporcionar información adecuada estabilidad." Lo anterior con la finalidad de armonizar con la ICH Q5C.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente la inclusión del punto propuesto, en virtud de que los rangos de temperatura para el almacenamiento de productos en refrigeración, ya se encuentran señalados en el punto 7.5.1, de esta Norma. En relación a la humedad, no se establecen rangos.</p>
-----	---	--

95.	<p>M. en C. Q. Dessiré Vargas Gámez</p> <p>En el punto 8.5.1.1 y 8.5.1.2:</p> <p>8.5.1.1 Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25°C ± 2°C/60% HR ± 5%, y ocurren cambios significativos durante el estudio de estabilidad acelerada, se debe llevar a cabo el estudio a condición intermedia y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo indicados en el punto 8.5.1.2, de esta Norma. El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, a menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos los datos de 0, 3 y 6 meses del estudio al momento de solicitar el registro sanitario o clave alfanumérica continuarlo hasta los 12 meses.</p> <p>El promovente pregunta si la condición intermedia debe ser seguida únicamente hasta los 12 meses o hasta la caducidad del producto.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente, toda vez que el promovente no está presentando una propuesta de modificación al anteproyecto de la Norma, solamente manifiesta una duda.</p> <p>Por lo tanto atendiendo a la inquietud del promovente se aclara que los estudios de estabilidad intermedia sólo deben ser seguidos hasta los 12 meses. Derivado de esta respuesta, se concluye que el punto 8.5.1.1 no amerita modificación.</p>
-----	---	---

96.	<p>Subcomité de Insumos para la Salud</p> <p>En el punto 8.5.1.2., se propone modificar el texto: "Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas y pruebas de funcionalidad." Por el texto: 8.5.1.2 Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada a: 8.5.1.2.1 El 5% de variación de la valoración inicial o bien el no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: 8.5.1.2 Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada a: 8.5.1.2.1 El 5% de variación de la valoración inicial o bien el no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos. 8.5.1.2.1.1 Para el caso de medicamentos vitamínicos, el no cumplimiento del criterio de aceptación establecido para valoración."</p>
97.	<p>Eli Lilly</p> <p>En el punto 8.5.1.2.6, se propone modificar el texto: "Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas y pruebas de funcionalidad." Por el texto: "Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas." Lo anterior debido a que no es claro el término <i>pruebas de funcionalidad</i>. En caso de aplicar el promovente sugiere adicionar el término en la sección de Definiciones.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: 8.5.1.2.6 Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas."</p>

98.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 8.5.1.2.6, se propone aclarar cuáles son las pruebas de funcionalidad e incluirlas en la sección de definiciones: "Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas y pruebas de funcionalidad."</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, es innecesario aclarar cuáles son las pruebas de funcionalidad. Asimismo, respecto del mismo punto, Eli Lilly solicitó se eliminara el texto "y pruebas de funcionalidad"; como la observación de Eli Lilly, propuesta que se estimó procedente, por lo que el texto queda de la siguiente manera: "8.5.1.2.6 Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia o propiedades físicas."</p>
99.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 8.5.6, se propone modificar el texto: "Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a 5°C ± 3°C para congelación o a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR para refrigeración, durante un periodo probado, según sea el caso." Por el texto: "Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a 5°C ± 3°C o 25°C ± 2°C / 60% ± 5%HR para congelación o a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR para refrigeración, durante un periodo de tiempo apropiado, según sea el caso." Lo anterior con la finalidad de armonizar con la ICH Q1A (R2).</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, lo anterior con la finalidad de proporcionar un término más entendible por el usuario, quien es el que determinará cuánto realmente su producto puede permanecer fuera de condiciones por tanto se mantiene el texto original de la Norma: "8.5.6 Para evaluar el impacto de las excursiones de temperatura fuera de las condiciones establecidas en la etiqueta, debe someterse un lote piloto a 5°C ± 3°C para congelación o a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR para refrigeración, durante un periodo probado, según sea el caso"</p>

100.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 8.5.7, se propone modificar el texto: "Las características intrínsecas de la fotoestabilidad de un medicamento o remedio herbolario deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no modifica alguna de sus características. Las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en al menos 1 lote conforme a lo indicado en la guía mencionada en el punto 3.7 de esta Norma." Por el texto: "Las características intrínsecas de la fotoestabilidad de un medicamento o remedio herbolario deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no modifica alguna de sus características. Las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en al menos 1 lote conforme a lo indicado en la guía mencionada en el punto 3.7 de esta Norma, si aplica." Lo anterior hace referencia al punto 2.2.2 <i>Photostability Testing</i> de las guías ICH Q1A (R2) <i>Stability Testing of New Drugs Substances and products</i>.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario,</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente la propuesta del promovente de incluir la expresión "si aplica" ya que genera discrecionalidad, por tanto se considera conveniente hacer referencia a la guía que señala cuándo y cómo llevar estos estudios y para dar certeza jurídica se indica un enlace en el que estará disponible la traducción de la guía específica. Por tanto el texto queda de la siguiente manera: "8.5.7 Las características intrínsecas de la fotoestabilidad de un medicamento o remedio herbolario deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no modifica alguna de sus características. Las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en al menos un lote, conforme a lo indicado en la guía mencionada en el punto 3.7, de esta Norma, que está disponible en idioma español para su consulta en la siguiente dirección electrónica: Guía tripartita armonizada de la ICH Estudio de Estabilidad, o en su defecto, deberá presentar la justificación para no realizar la prueba."</p>
101.	<p>Schwabe México S. A. de C. V.</p> <p>Los requerimientos de Fotoestabilidad en el punto 8.5.7 resultan contradictorios con respecto a la definición 4.1.29 y también con la guía citada en 3.7 de este mismo proyecto. Ambas: la definición y la guía ICH refieren "Fotoestabilidad para fármacos y medicamentos nuevos". Sin embargo en 8.5.7 los requerimientos se adoptan erróneamente para medicamentos conocidos. En todos los casos de este proyecto de norma, deben solicitarse las pruebas de fotoestabilidad solamente cuando se ha detectado fotosensibilidad en las fases de desarrollo farmacéutico en nuevos fármacos y/o medicamentos. Esto apeándose estrictamente a la guía ICH citada.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que si existen casos de medicamentos genéricos en los que se requieren estas pruebas. No obstante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario determinó necesario adecuar la redacción en los siguientes términos: "8.5.7 Las características intrínsecas de la fotoestabilidad de un medicamento o remedio herbolario deben ser evaluadas para demostrar que, en su caso, la exposición a la luz no modifica alguna de sus características. Las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo en al menos un lote conforme a lo indicado en la guía citada en el punto 3.7, de esta Norma, que está disponible en idioma español para su consulta en la siguiente dirección electrónica: Guía tripartita armonizada de la ICH Estudio de Estabilidad, o en su defecto, deberá presentar la justificación para no realizar la prueba."</p>

102.	<p>Subcomité de Insumos para la Salud</p> <p>En el punto 9.2, se propone modificar el texto:</p> <p>9.2 Los envases que contienen gases medicinales deben demostrar su compatibilidad por medio de pruebas físicas y/o fisicoquímicas adecuadas en al menos 3 lotes.</p> <p>Por el texto:</p> <p>9.2 El sistema contenedor cierre que contienen gases medicinales deben demostrar su compatibilidad con el gas medicinal en condiciones aceleradas en al menos 3 lotes.</p> <p>Se sugiere el cambio en la redacción, para indicar que el objeto de estudio es la estabilidad del gas medicinal, evaluando así la interacción y compatibilidad del gas medicinal con el sistema contenedor-cierre empleado, en un número de lotes representativo.</p> <p>"La estabilidad del producto terminado es documentada mediante estudios de estabilidad que se relacionan con las interacciones de contenedor/contenido (como una función de capacidad, material, proveedor)".</p> <p>Se sugiere que sea en condición acelerada para ser congruente con lo indicado en el punto 9.3</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"9.2 El sistema contenedor-cierre que contienen gases medicinales deben demostrar su compatibilidad con el gas medicinal en condiciones aceleradas en al menos 3 lotes."</p>
103.	<p>Subcomité de Insumos para la Salud</p> <p>En el punto 9.3, se propone modificar el texto:</p> <p>9.3 Los envases o cilindros que contienen gases como dióxido de carbono, monóxido de carbono, óxido nítrico y sus mezclas, deben ser sometidos a estudios de estabilidad acelerada y determinar sus productos de degradación.</p> <p>Por el texto:</p> <p>9.3 Los gases medicinales como dióxido de carbono, monóxido de carbono, óxido nítrico y sus mezclas, deben ser sometidos a estudios de estabilidad acelerada y determinar sus productos de degradación.</p> <p>Se sugiere el cambio en la redacción, para indicar que el objeto de estudio es la estabilidad del gas medicinal, en el que se evalúa la interacción y compatibilidad del gas medicinal con el sistema contenedor-cierre empleado.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"9.3 Los gases medicinales como dióxido de carbono, monóxido de carbono, óxido nítrico y sus mezclas, deben ser sometidos a estudios de estabilidad acelerada y determinar sus productos de degradación."</p>
104.	<p>PIF. Muñoz Huerta Janeth Montserrat</p> <p>En el punto 9.3 dice:</p> <p>"Los envases o cilindros que contienen gases como dióxido de carbono, monóxido de carbono, óxido nítrico y sus mezclas, deben ser sometidos a estudios de estabilidad acelerada y determinar sus productos de degradación"</p> <p>En este punto se deberá considerar si los estudios de estabilidad acelerada serán bajo las mismas condiciones que las indicadas en el punto 5.4.1. De igual forma se deberá especificar donde se encuentran establecidas las pruebas para determinar los productos de degradación y sus respectivos límites.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que los estudios de estabilidad para gases se realizan bajo las mismas condiciones que los demás medicamentos. Y actualmente se están trabajando en las monografías de la FEUM para que también se indiquen los límites en los productos de degradación.</p>

105.	<p>Subcomité de Insumos para la Salud</p> <p>En el punto 9.3.1, se propone modificar el texto:</p> <p>9.3.1 Realizar el estudio de estabilidad acelerada con 3 lotes y determinar la vida de anaquel del envase o cilindro, excepto para óxido nítrico, que deberá cumplir con lo establecido en el punto 10.6, de esta Norma.</p> <p>Por el texto:</p> <p>9.3.1 Realizar el estudio de estabilidad acelerada con 3 lotes y determinar la vida de anaquel del gas medicinal con el sistema contenedor cierre, excepto para óxido nítrico, que deberá cumplir con lo establecido en el punto 10.6, de esta Norma.</p> <p>Se sugiere el cambio en la redacción, para indicar que el objeto de estudio es la estabilidad del gas medicinal, en el que se evalúa la interacción y compatibilidad del gas medicinal con el sistema contenedor-cierre empleado.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"9.3.1 Realizar el estudio de estabilidad acelerada con 3 lotes y determinar la vida de anaquel del gas medicinal con el sistema contenedor-cierre, excepto para óxido nítrico, que deberá cumplir con lo establecido en el punto 10.6, de esta Norma."</p>
------	--	--

106.	<p>Subcomité de Insumos para la Salud</p> <p>En el punto 9.4, se propone modificar el texto:</p> <p>9.4 El efecto de la temperatura se podrá evaluar en cilindros pequeños, que se sometan a estudios de estabilidad acelerada, siempre y cuando el cilindro sea de la misma composición y estén equipados con las mismas válvulas, de acuerdo a la tabla del punto 7.5.3, de esta Norma.</p> <p>Por el texto:</p> <p>9.4 El efecto de la temperatura se podrá evaluar en cilindros pequeños, que se sometan a estudios de estabilidad acelerada, siempre y cuando el cilindro sea de la misma composición y estén equipados con las mismas válvulas, de acuerdo a la tabla del punto 7.5.3 y 8.5.1, de esta Norma, según corresponda.</p> <p>El punto 7.5.3 aplica a gases medicinales nuevos, y el 8.5.1 a gases medicinales conocidos.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"9.4 El efecto de la temperatura se podrá evaluar en cilindros pequeños, que se sometan a estudios de estabilidad acelerada, siempre y cuando el cilindro sea de la misma composición y estén equipados con las mismas válvulas, de acuerdo a la tabla del punto 7.5.3 y 8.5.1, de esta Norma, según corresponda."</p>
------	--	---

107.	<p>Subcomité de Insumos para la Salud</p> <p>En el punto 9.5.3, se propone modificar el texto:</p> <p>9.5.3 Se debe evaluar la estabilidad de la mezcla de gases a temperaturas extremas, dependiendo del comportamiento de cada uno de los gases, dentro de un rango de temperatura de trabajo seguro para los cilindros.</p> <p>Por el texto:</p> <p>9.5.3 Si la mezcla es almacenada o distribuida a temperaturas diferentes a las de la condición de estabilidad acelerada, se deberá evaluar la estabilidad de la mezcla de gases en esa condición, dependiendo del comportamiento de cada uno de los gases y dentro de un rango de temperatura de trabajo seguro para los cilindros.</p> <p>Se sugiere el cambio en la redacción, para dar claridad en relación a la interpretación de temperatura extrema indicada en el punto; además de indicar que el objeto de estudio es la estabilidad del gas medicinal, en el que se evalúa la interacción y compatibilidad del gas medicinal con el sistema contenedor-cierre empleado.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"9.5.3 Si la mezcla es almacenada o distribuida a temperaturas diferentes a las de la condición de estabilidad acelerada, se deberá evaluar la estabilidad de la mezcla de gases en esa condición, dependiendo del comportamiento de cada uno de los gases y dentro de un rango de temperatura de trabajo seguro para los cilindros."</p>
------	--	--

108.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto <i>10.1</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"El estudio de estabilidad de un medicamento o remedio herbolario debe incluir las pruebas para las características mencionadas a continuación en cada una de las formas farmacéuticas. Cuando el medicamento o remedio herbolario no requiere de alguna de las pruebas indicadas, se deberá presentar la justificación de su eliminación."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"El estudio de estabilidad de un medicamento o remedio herbolario debe incluir las pruebas para las características mencionadas a continuación en cada una de las formas farmacéuticas. Cuando el medicamento o remedio herbolario no requiere de alguna de las pruebas indicadas como aplicables, se deberá presentar la justificación de su eliminación."</p> <p>Debido a que algunas pruebas indicadas como requeridas pueden ser medidas indirectamente a través de otras pruebas indicativas de estabilidad, éstas deben ser evaluadas y sustentadas técnicamente.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, ya que el texto "pruebas indicadas como aplicables" es redundante, por tanto se conserva la redacción original.</p> <p>"10.1 El estudio de estabilidad de un medicamento o remedio herbolario debe incluir las pruebas para las características mencionadas a continuación en cada una de las formas farmacéuticas. Cuando el medicamento o remedio herbolario no requiera de alguna de las pruebas indicadas, se deberá presentar la justificación de su eliminación."</p>
------	---	---

109.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>En el punto 10.1.1 <i>Pruebas para sólidos</i>, se propone incluir tamaño de partícula en la primera columna. Cuando aplique a polvo para inhalación.</p> <table border="1" data-bbox="321 296 898 1329"> <thead> <tr> <th></th> <th>Tableta glóbulo, pastilla</th> <th>Cápsula</th> <th>Polvo para reconstituir de uso oral, triturados</th> <th>Polvo para reconstituir de uso parenteral</th> <th>Polvo de uso tópico</th> <th>Polvo para inhalación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Apariencia/ Descripción/Aspecto</td> <td>II</td> <td>IIo.</td> <td>II</td> <td>II</td> <td>II</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>Color</td> <td>II</td> <td>II</td> <td>II</td> <td>II</td> <td>II</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>Olor</td> <td>II2</td> <td>II2</td> <td>II2</td> <td>NA</td> <td>II2</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Ensayo</td> <td>II</td> <td>II</td> <td>II</td> <td>II</td> <td>II</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td>NA</td> <td>II1</td> <td>II2</td> <td>II2</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Desintegración</td> <td>II3, 5</td> <td>II3</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Disolución</td> <td>II2, 5</td> <td>II2</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Dureza</td> <td>2</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Humedad</td> <td>2</td> <td>II2</td> <td>II</td> <td>II</td> <td>II</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>Resuspendibilidad</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>II2</td> <td>II</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Tiempo de reconstitución</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>II2</td> <td>II</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Contenido de conservadores</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>II2</td> <td>II2</td> <td>II2</td> <td>II2</td> </tr> <tr> <td>Límite microbiano (inicial y final)</td> <td>II6</td> <td>II</td> <td>II</td> <td>NA</td> <td>II</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>Esterilidad/Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial y final)</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>II</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Identidad (inicial y final)</td> <td>II7</td> <td>II7</td> <td>II7</td> <td>NA</td> <td>II7</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table>		Tableta glóbulo, pastilla	Cápsula	Polvo para reconstituir de uso oral, triturados	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Polvo de uso tópico	Polvo para inhalación	Apariencia/ Descripción/Aspecto	II	IIo.	II	II	II	II	Color	II	II	II	II	II	II	Olor	II2	II2	II2	NA	II2	NA	Ensayo	II	II	II	II	II	II	pH	NA	II1	II2	II2	NA	NA	Desintegración	II3, 5	II3	NA	NA	NA	NA	Disolución	II2, 5	II2	NA	NA	NA	NA	Dureza	2	NA	NA	NA	NA	NA	Humedad	2	II2	II	II	II	II	Resuspendibilidad	NA	NA	II2	II	NA	NA	Tiempo de reconstitución	NA	NA	II2	II	NA	NA	Contenido de conservadores	NA	NA	II2	II2	II2	II2	Límite microbiano (inicial y final)	II6	II	II	NA	II	II	Esterilidad/Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial y final)	NA	NA	NA	II	NA	NA	Identidad (inicial y final)	II7	II7	II7	NA	II7	NA	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente la inclusión del comentario, debido a que el tamaño de partícula no es una prueba indicativa de la estabilidad.</p>
	Tableta glóbulo, pastilla	Cápsula	Polvo para reconstituir de uso oral, triturados	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Polvo de uso tópico	Polvo para inhalación																																																																																																												
Apariencia/ Descripción/Aspecto	II	IIo.	II	II	II	II																																																																																																												
Color	II	II	II	II	II	II																																																																																																												
Olor	II2	II2	II2	NA	II2	NA																																																																																																												
Ensayo	II	II	II	II	II	II																																																																																																												
pH	NA	II1	II2	II2	NA	NA																																																																																																												
Desintegración	II3, 5	II3	NA	NA	NA	NA																																																																																																												
Disolución	II2, 5	II2	NA	NA	NA	NA																																																																																																												
Dureza	2	NA	NA	NA	NA	NA																																																																																																												
Humedad	2	II2	II	II	II	II																																																																																																												
Resuspendibilidad	NA	NA	II2	II	NA	NA																																																																																																												
Tiempo de reconstitución	NA	NA	II2	II	NA	NA																																																																																																												
Contenido de conservadores	NA	NA	II2	II2	II2	II2																																																																																																												
Límite microbiano (inicial y final)	II6	II	II	NA	II	II																																																																																																												
Esterilidad/Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial y final)	NA	NA	NA	II	NA	NA																																																																																																												
Identidad (inicial y final)	II7	II7	II7	NA	II7	NA																																																																																																												

110.	<p>Eli Lilly, Canifarma y el QFB Jaime Juárez (COFEPRIS)</p> <p>Los promoventes indican que debido a que la prueba de Dureza es realizada como control en el proceso, no es indicativa de estabilidad. Durante el estudio de estabilidad es medida indirectamente a través de otras pruebas indicativas de estabilidad, como lo es Disolución y Apariencia, por lo que se sugiere que se elimine.</p>	<p>Se acepta el comentario.</p> <p>Por tanto en la tabla correspondiente al numeral 10.1.1 PRUEBA PARA SÓLIDOS se elimina la prueba correspondiente a Dureza.</p>
111.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>Los promoventes indican que debido a que la prueba de Humedad es realizada como control en el proceso, no es indicativa de estabilidad. Durante el estudio de estabilidad es medida indirectamente a través de otras pruebas indicativas de estabilidad, como lo es Disolución y Apariencia, por lo que se sugiere que se elimine.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente la eliminación de humedad, debido a que en las condiciones aceleradas se especifican los rangos de humedad, por lo que es un aprueba indicativa.</p>

112.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 10.1.1, se propone incluir una nota: Nota* Si alguna de las pruebas indicada como requerida no es realizada se debe presentar justificación de su eliminación. Lo anterior con la finalidad de aclaración para los casos en los que no aplicaría una prueba (con su justificación correspondiente).</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que ya está considerado en el punto 10.1, de la Norma.</p>
113.	<p>QFB Jaime Juárez (COFEPRIS)</p> <p>En el punto 10.1.1, se propone modificar la numeración existente: Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido. Cuando aplique. Cuando la disolución no es requerida. Sólo para tableta sin recubrimiento. Excepto glóbulos. Sólo para remedios y medicamentos herbolarios. Sólo para remedios herbolarios. Por la siguiente numeración: Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido. Cuando aplique. Cuando la disolución no es requerida. Excepto glóbulos. Sólo para remedios y medicamentos herbolarios. Sólo para remedios herbolarios.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "10.1.1 Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido. Cuando aplique. Cuando la disolución no es requerida. Excepto glóbulos. Sólo para remedios y medicamentos herbolarios. Sólo para remedios herbolarios."</p>
114.	<p>Schwabe México S. A. de C. V.</p> <p>En el punto 10.1.1, (de igual manera en los puntos 10.1.2, 10.1.3, 10.1.4) existe un error. Dentro de todas las pruebas de Calidad, una de las más importantes hablando de estabilidad es la "identidad". Dicha prueba solamente está indicada para "Remedios Herbolarios" excluyendo los medicamentos, por lo que debe ser modificada para que incluya tanto a "Medicamentos" como a "Remedios".</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que la identidad está implícita en la valoración o ensayo.</p>
115.	<p>pIF. Muñoz Huerta Janeth Montserrat</p> <p>En el punto 10.2 dice: "Para fármacos y medicamentos, debe vigilarse que los productos de degradación que se observen durante los estudios de estabilidad, no rebasen los límites establecidos en la FEUM y sus suplementos (...)." Dado que dentro de las monografías de la FEUM no se encuentra un apartado específico para productos de degradación, se deberá especificar a qué pruebas se refiere este punto.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que derivado del comentario del promovente, no se requiere de ninguna modificación a este punto, sin embargo se aclara que las monografías de la FEUM se están actualizando para incluir los límites de productos de degradación. En caso de no indicarlos, de acuerdo al artículo 8, del Reglamento de Insumos para la Salud podrá recurrirse a otras farmacopeas.</p>

116.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 10.3, se propone sustituir "Cualesquiera" por "Si existen" "Cualesquiera otros parámetro físicos, químicos o biológicos del medicamento o remedio herbolario no mencionados en esta Norma que se vean afectados durante el estudio de estabilidad, se deben de determinar de acuerdo a lo que establece la FEUM y sus suplementos. Cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de proporcionar una mayor claridad al requisito.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"10.3 Si existen otros parámetros físicos, químicos o biológicos del medicamento o remedio herbolario no mencionados en esta Norma que se vean afectados durante el estudio de estabilidad, se deben de determinar de acuerdo a lo que establece la FEUM y sus suplementos. Cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a las especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente."</p>
117.	<p>Eli Lilly</p> <p>En el punto 10.5, se propone modificar el texto:</p> <p>"En el caso de medicamentos en los que el fabricante indique que para su administración pueden o deben ser mezclados con otro medicamento u otra sustancia, se debe llevar a cabo el estudio de estabilidad de la mezcla obtenida, de acuerdo a las condiciones de conservación indicadas en la etiqueta."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"En el caso de medicamentos en los que el fabricante indique que para su administración pueden o deben ser mezclados con otro medicamento u otra sustancia, se debe llevar a cabo el estudio de estabilidad de la mezcla obtenida, de acuerdo a las condiciones de conservación y al periodo de tiempo durante el cual se puede usar, indicadas en la etiqueta."</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"10.5 En el caso de medicamentos en los que el fabricante indique que para su administración pueden o deben ser mezclados con otro medicamento u otra sustancia, se debe llevar a cabo el estudio de estabilidad de la mezcla obtenida, de acuerdo a las condiciones de conservación y al periodo de tiempo durante el cual se puede usar, indicadas en la etiqueta."</p>

118.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 10.5, se propone modificar el texto: "En el caso de medicamentos en los que el fabricante indique que para su administración pueden o deben ser mezclados con otro medicamento u otra sustancia, se debe llevar a cabo el estudio de estabilidad de la mezcla obtenida, de acuerdo a las condiciones de conservación indicadas en la etiqueta." Por el texto: "En el caso de medicamentos en los que el fabricante indique que para su administración pueden o deben ser mezclados con otro medicamento u otra sustancia, se debe llevar a cabo el estudio de estabilidad de la mezcla obtenida, de acuerdo a las condiciones de conservación indicadas en la etiqueta. Siempre y cuando la mezcla se utilice por un periodo de tiempo mayor a la preparación de las muestras de análisis." Aunque no hay bibliografía relacionada, en la práctica, el laboratorio no podrá analizar en periodos que sean menores al tiempo de preparación de la muestra, se tendría que evaluar caso por caso.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que se debe demostrar el tiempo de estabilidad del medicamento una vez mezclado al momento del uso. Y debido a comentarios emitidos al mismo punto por parte de Eli Lilly, el texto cambia a: "10.5 En el caso de medicamentos en los que el fabricante indique que para su administración pueden o deben ser mezclados con otro medicamento u otra sustancia, se debe llevar a cabo el estudio de estabilidad de la mezcla obtenida, de acuerdo a las condiciones de conservación y al periodo de tiempo durante el cual se puede usar, indicadas en la etiqueta."</p>
119.	<p>Eli Lilly</p> <p>En el punto 10.6, se propone modificar el texto: "Estabilidades en uso, el propósito de las pruebas de estabilidad en uso es para establecer el periodo de tiempo propuesto y la consideración de almacenamiento, ambos indicados en su etiqueta, durante el cual un medicamento para su uso en multidosis, reconstituido o diluido, puede ser usado mientras cumpla con las especificaciones, una vez abierto el envase primario y haya sido administrada la primera dosis." Por el texto: "Estabilidades en uso, el propósito de las pruebas de estabilidad en uso es para establecer la condición de almacenamiento y el periodo de tiempo durante el cual un producto multidosis, reconstituido o diluido puede ser utilizado mientras cumpla con las especificaciones, una vez abierto el envase primario y haya sido administrada la primera dosis." Lo anterior con la finalidad de un mejor entendimiento.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que la redacción del documento original es entendible, y la propuesta omite indicar la condición y el tiempo de almacenamiento en la etiqueta.</p>

120.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 10.6.1, se propone modificar el texto:</p> <p>"Se requiere un mínimo de 2 lotes, los cuales podrán ser al menos 1 lote piloto, conforme al punto 4.1.17, de esta Norma. Al menos 1 de éstos debe haber sido sometido a los estudios de estabilidad de largo plazo. Incluir protocolo de estabilidad en uso, las pruebas se realizarán en muestras del estudio a largo a plazo al inicio, al tercero, sexto mes y al periodo de conclusión del estudio o de caducidad propuesta."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Se requiere un mínimo de 2 lotes, los cuales podrán ser al menos 1 lote piloto, conforme al punto 4.1.17, de esta Norma. Al menos 1 de éstos debe haber sido sometido a los estudios de estabilidad de largo plazo. Incluir protocolo de estabilidad en uso, las pruebas se realizarán en muestras del estudio a largo plazo y al periodo de conclusión del estudio o de caducidad propuesta."</p> <p>Lo anterior con la finalidad de armonizar con la regulación internacional (EMA e ICH), pues ambas lo solicitan únicamente al inicio y al final del estudio.</p> <p>PMP/QWP/2934/99 Note for Guidance on In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products.</p> <p>CH Harmonised Tripartite Guideline Stability Testing of New Drug Substances and Products</p> <p>Q1A (R2) 2.2.7. Storage Conditions.</p> <p>De igual manera, se debe de incluir la definición de Lote primario de acuerdo a ICH Q1A Sección tres.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"10.6.1 Se requiere un mínimo de 2 lotes, los cuales podrán ser al menos 1 lote piloto, conforme al punto 4.1.17, de esta Norma. Al menos 1 de éstos debe haber sido sometido a los estudios de estabilidad de largo plazo. Incluir el protocolo de estabilidad en uso, las pruebas se realizarán en muestras del estudio a largo plazo al inicio y a la conclusión del periodo del estudio o de caducidad propuesta."</p>
------	--	--

121.	<p>Birmex</p> <p>En el punto 10.7, se propone modificar el texto: "Tratándose de productos biológicos, deberá cumplirse con lo indicado por la FEUM para estudios de estabilidad, incluyendo en los casos que proceda su potencia como actividad biológica. Cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente." Por el texto: "Tratándose de productos biológicos, deberá cumplirse con lo indicado por la FEUM para estudios de estabilidad, incluyendo en los casos que proceda su potencia como actividad biológica. Cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente. De acuerdo al anexo de la FEUM." El promovente sugiere colocar un anexo específico para vacunas y otros productos biológicos, conforme los lineamientos de la OMS y de la FEUM. El promovente señala que existen medicamentos y biológicos que se reconstituyen y se utilizan de inmediato, por lo tanto se debería especificar que procede respecto a la estabilidad en estos casos.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que la parte inicial del punto 10.7, de la Norma ya menciona que se debe cumplirse con lo establecido en la FEUM, por lo que la adición del texto final que sugiere el promovente es redundante. Por lo anterior, se conserva la siguiente redacción: "10.7 Tratándose de productos biológicos, deberá cumplirse con lo indicado por la FEUM para estudios de estabilidad, incluyendo en los casos que proceda su potencia como actividad biológica. Cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente."</p>
------	--	---

122.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 10.8, se propone modificar el texto: "Si los estudios de estabilidad presentados para la obtención del registro sanitario o clave alfanumérica, bajo las condiciones establecidas en esta Norma son satisfactorios, se otorgará un período de caducidad tentativo de 24 meses." Por el texto: "Si los estudios de estabilidad presentados para la obtención del registro o clave alfanumérica, bajo las condiciones establecidas en este documento son satisfactorios, se otorgará una vida útil tentativa de 24 meses. Cuando las estabilidades a largo plazo demuestren un plazo mayor o igual a 24 meses, se otorgará la vida útil soportada. Para aquellos casos en que las estabilidades se hayan realizado en el extranjero, aplicará lo correspondiente al numeral 10.14, 10.17, 10.19 ó 10.21 de la presente norma. 9.8.1 Se podrá otorgar una vida útil tentativa de 36 meses con base en estudios de estabilidad acelerada diseñados y realizados para tal efecto, en conjunto con el avance que se tenga de los estudios de estabilidad a largo plazo." Con la finalidad de agilizar la posibilidad de aumentar el plazo de caducidad de los medicamentos, permitiéndoles estar disponibles un mayor tiempo para los pacientes con los consecuentes beneficios en salud para nuestra población y con el correspondiente beneficio para la Industria Farmacéutica en términos de operación, se plantea una propuesta técnica que contempla dos opciones y que permiten poder asignar un período de caducidad tentativo de 36 meses, con base en datos de estabilidad a 40° C a seis meses para tres lotes, la cual está sustentada en el modelo de reacciones de referencia, basado en el contenido de fármaco. La propuesta incluye dos opciones: 1. Para especificaciones basadas en t90 (límite inferior de 90%) a) Utilizar un método analítico cuyo grado de repetibilidad no exceda el 3%. b) Analizar por triplicado el contenido de cada lote a los seis meses a la condición de 40° C. c) Calcular la media aritmética del triplicado de cada lote. d) Si la media aritmética de cada lote no es menor al 95%, se le puede asignar un periodo de caducidad tentativo de 36 meses. 2. Para especificaciones basadas en t95 (límite inferior de 95%) e) Utilizar un método analítico cuyo grado de repetibilidad no exceda el 2%. f) Analizar por triplicado cada lote a los seis meses a la condición de 40° C g) Calcular la media aritmética del triplicado de cada lote. h) Si la media aritmética de cada lote no es menor al 98%, se le puede asignar un período de caducidad tentativo de 36 meses. Es importante señalar que el esquema planteado está diseñado con una base estadística y técnica que busca garantizar que si se cumplen los supuestos planteados, existe la certidumbre requerida para que se autorice un periodo de caducidad de 36 meses.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario de las estabilidades que se hayan realizado en el extranjero, debido a que ya están consideradas en el punto 10.13.1 de la Norma; por tanto la redacción queda como sigue: "10.8 Si los estudios de estabilidad presentados para la obtención del registro o clave alfanumérica, bajo las condiciones establecidas en este documento son satisfactorios, se otorgará una vida útil tentativa de 24 meses. Cuando las estabilidades a largo plazo de lotes productivos demuestren un plazo mayor o igual a 24 meses, se otorgará la vida útil soportada."</p>
------	--	---

123.	<p>Eli Lilly</p> <p>En el punto <i>10.8.1</i>, se propone modificar el texto: "Cuando el estudio de estabilidad a largo plazo de al menos 3 lotes comerciales demuestren un plazo mayor a 24 meses, se otorgará el período de caducidad correspondiente a la vida útil soportada." Por el texto: "Cuando el estudio de estabilidad a largo plazo de al menos 3 lotes comerciales demuestren un plazo igual o mayor a 24 meses, se otorgará el período de caducidad correspondiente a la vida útil soportada." El promovente no proporciona comentarios adicionales.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "10.9 Cuando el estudio de estabilidad a largo plazo de al menos 3 lotes comerciales demuestren un plazo igual o mayor a 24 meses, se otorgará el período de caducidad correspondiente a la vida útil soportada."</p>
124.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>Posterior al punto <i>10.8.1</i>, se propone incluir un nuevo punto "<i>10.8.2</i>": "<i>10.8.2</i> Todos los estudios de estabilidad a largo plazo deben sustentar el periodo de caducidad utilizando los métodos descritos en el numeral 3.10 o en los lineamientos publicados en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx)." Lo anterior con la finalidad de dar una mejor protección al consumidor.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue: La Guía ICH Q1E a la que hace alusión la propuesta del promovente ya está considerada en el punto 3.10, de esta Norma como un documento de referencia para su correcta aplicación.</p>

125.	<p>QFB Jaime Juárez (COFEPRIS)</p> <p>En el punto <i>10.9</i>, se propone modificar el texto: "Si los estudios de estabilidad a largo plazo presentados para la obtención del registro sanitario o clave alfanumérica, fueron realizados en lotes escalados o comerciales bajo las condiciones establecidas en este documento son satisfactorios y demuestren un plazo mayor a 24 meses, se otorgará la vida útil soportada." Por el texto: "Si los estudios de estabilidad a largo plazo presentados para la obtención del registro sanitario o clave alfanumérica, fueron realizados en lotes de producción bajo las condiciones establecidas en este documento son satisfactorios y demuestren un plazo mayor a 24 meses, se otorgará la vida útil soportada." Lo anterior debido que el término <i>lote escalado</i> no se encuentra descrito en el <i>PROY-NOM-073-SSA1-2015</i>. Adicionalmente en este caso sería susceptible que el proceso de producción para el producto ya este validado por ya tener resultados de estabilidad de 3 lotes de producción.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario. Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se consideró conveniente eliminar el término de "lote escalado", pero adicionalmente se determinó necesario indicar lo procedente para los casos en los que se aceptan los estudios de estabilidad que se hayan realizado en el extranjero; por tanto la redacción queda como sigue: "10.8 Si los estudios de estabilidad presentados para la obtención del registro o clave alfanumérica, bajo las condiciones establecidas en este documento son satisfactorios, se otorgará una vida útil tentativa de 24 meses. Cuando las estabilidades a largo plazo de lotes productivos demuestren un plazo mayor o igual a 24 meses, se otorgará la vida útil soportada. Para aquellos casos en que las estabilidades se hayan realizado en el extranjero, se aplicará lo correspondiente a los puntos 10.14, 10.17, 10.19 o 10.21 de la presente Norma."</p>
------	--	--

126.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>En el punto 10.10, se propone modificar el texto: "Para aquellos casos en que las estabilidades se hayan realizado en el extranjero, aplicará lo correspondiente al punto 10.17, de la presente Norma." Por el texto: "Para aquellos casos en que las estabilidades se hayan realizado en el extranjero, aplicará lo correspondiente a los numerales 10.14, 10.17, 10.19 o 10.21 según aplique de la presente Norma." Se sugiere añadir los puntos 10.14, 10.17, 10.19 ó 10.21 debido a que las estabilidades en el extranjero tienen varios supuestos en el cuerpo de la NOM-073-SSA1; garantizando que se incluya la aceptación de estabilidades realizadas en el extranjero en: programa anual de estabilidades, confirmación de vida útil, modificación de caducidad, registro y modificación de registro sanitario. Y requisitos lineamientos: OFICIO No. CAS/1/OR/1238/2013 MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS DE ORIGEN SINTÉTICO Y SEMI-SINTÉTICO. OFICIO No. S00/190/2011 MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS Y BIOLÓGICOS DE IMPORTACIÓN.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "10.10 Para aquellos casos en que las estabilidades se hayan realizado en el extranjero, aplicará lo correspondiente a los puntos 10.14, 10.17, 10.19 o 10.21 según aplique de la presente Norma."</p>
------	--	---

127.	<p>M. en C. Q. Dessiré Vargas Gámez</p> <p>En el punto 10.10: "Para aquellos casos en que las estabilidades se hayan realizado en el extranjero, aplicará lo correspondiente al punto 10.17, de la presente Norma." El promovente pregunta si lo anterior excluye algún punto anterior o posterior en la misma NOM para el caso de productos importados.</p>	<p>No se acepta el comentario. Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que el promovente sólo hace un cuestionamiento por lo que atendiendo la inquietud del mismo, el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario indica que la Norma aplica a los productos comercializados en México, de fabricación nacional o extranjera.</p>
------	---	---

128.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 10.12, se propone modificar el texto: "La estabilidad a largo plazo de los lotes sometidos en el expediente de registro sanitario o clave alfanumérica debe continuar hasta cubrir el periodo de caducidad otorgado en el registro sanitario del medicamento o clave alfanumérica del remedio herbolario. El análisis de las muestras deberá ser cada 3 meses el primer año y cada 6 meses el segundo año y reportar los resultados a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios." Por el texto: "La estabilidad a largo plazo de los lotes sometidos en el expediente de registro sanitario o clave alfanumérica debe continuar hasta cubrir el periodo de caducidad otorgado en el registro sanitario del medicamento o clave alfanumérica del remedio herbolario. El análisis de las muestras deberá ser cada 3 meses el primer año y cada 6 meses el segundo año y reportar los resultados a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios durante la renovación del registro." Lo anterior con la finalidad de un mejor entendimiento.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que el objetivo del punto es que se aplica a los lotes sometidos para obtener el Registro Sanitario, los cuales no tienen que ver con la renovación del registro. No obstante, para hacer más precisa la redacción se modifica en los siguientes términos: "10.12 La estabilidad a largo plazo de los lotes sometidos en el expediente de registro sanitario o clave alfanumérica debe continuar hasta cubrir el periodo de caducidad otorgado en el registro sanitario del medicamento o clave alfanumérica del remedio herbolario. El análisis de las muestras deberá ser cada 3 meses el primer año y cada 6 meses el segundo año y reportar los resultados en la Revisión Anual de Producto identificando que se trata de lotes de registro."</p>
------	---	---

129.	<p>Subcomité de Insumos para la Salud</p> <p>Posterior al punto 10.13.1 se solicita la inclusión del siguiente texto 10.13.1 Los estudios de estabilidad de medicamentos o remedios herbolarios de fabricación extranjera pueden llevarse a cabo en laboratorios terceros autorizados o auxiliares de la regulación sanitaria, o el representante legal podrá contar con su propio laboratorio de control de calidad de acuerdo a las disposiciones jurídicas aplicables para el análisis de los productos de los cuales es representante en México y de sus filiales. 10.13.2 No confirman periodo de caducidad tentativo aquellos medicamentos o remedios herbolarios que hayan presentado un informe de estabilidad a largo plazo que cubre el periodo de caducidad solicitado y otorgado, conforme a las condiciones y frecuencia de análisis de la presente Norma 10.13.3 Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera podrán confirmar el periodo de caducidad tentativo con estudios de estabilidad realizados en el extranjero conforme a lo que establece el numeral 10.14.1.1.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "10.13.1 Los estudios de estabilidad de medicamentos o remedios herbolarios de fabricación extranjera pueden llevarse a cabo en laboratorios terceros autorizados o auxiliares de la regulación sanitaria, o el representante legal podrá contar con su propio laboratorio de control de calidad de acuerdo a las disposiciones jurídicas aplicables para el análisis de los productos de los cuales es representante en México y de sus filiales. Lo anterior, de conformidad con el artículo 257, fracción IV, de la Ley General de Salud, por lo tanto no requiere modificación. 10.13.2 No confirman periodo de caducidad tentativo aquellos medicamentos o remedios herbolarios que hayan presentado un informe de estabilidad a largo plazo que cubra el periodo de caducidad solicitado y otorgado, conforme a las condiciones y frecuencia de análisis de la presente Norma"</p>
------	---	--

130.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>En el punto 10.14, se propone modificar el texto:</p> <p>"Programa anual de estabilidades. 1 año después de haber fabricado los 3 primeros lotes de producción, debe implementarse un programa anual para los medicamentos registrados y comercializados para monitorear las características de estabilidad. Someter 1 lote de cada concentración en cada sistema contenedor-cierre aprobado bajo el esquema de estabilidad a largo plazo, en todos los años subsecuentes en los que se fabriquen o comercialicen en territorio nacional."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Programa anual de estabilidades. Un año después de haber fabricado los tres primeros lotes de producción, debe implementarse un programa anual para los medicamentos registrados y comercializados para monitorear las características de estabilidad. Someter un lote de cada concentración en cada sistema contenedor-cierre aprobado bajo las condiciones de estabilidad a largo plazo, en todos los años subsecuentes en los que se fabriquen o comercialicen en México. El programa anual podrá ser realizado en el extranjero o localmente. Se podrán aplicar diseños de análisis en conformidad con las Guías Internacionales (OMS, ICH y FDA/CDER/CBER).</p> <p>Para los casos en que la temperatura de conservación sea refrigeración o congelación, y los estudios sean realizados en el extranjero se deberá contar con la validación del transporte desde el momento de la fabricación del medicamento hasta su distribución en territorio nacional, a efecto de asegurar su perfecta conservación y evitar procesos de degradación."</p> <p>Lo anterior debido a que si dice "esquema" en lugar de "condiciones" puede considerarse como que se tiene que cumplir también con frecuencia de análisis.</p> <p>De acuerdo a los lineamientos, el programa anual de estabilidad podrá ser realizado en el extranjero o localmente, para monitorear las características de estabilidad del producto. Se podrán aplicar diseños de análisis en conformidad con las Guías Internacionales (OMS, ICH y FDA/CDER/CBER).</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, con la siguiente redacción:</p> <p>"10.14 Programa anual de estabilidades. Si los 3 primeros lotes comercializados en México se fabrican en el primer año de comercialización, a partir del segundo año deberá implementarse un programa anual de estabilidades; si la fabricación del primer año no completa 3 lotes deberá implementar el programa anual de estabilidades hasta completar los 3 lotes con estabilidad a largo plazo. El número de lotes con base en criterios estadísticos y la frecuencia de análisis deben proveer información suficiente para verificar el periodo de caducidad. Debe incluirse en el programa al menos un lote por año de producto fabricado con fines comerciales en cada concentración y en cada tipo de sistema contenedor-cierre. Se podrá utilizar el enfoque de diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing). Para modificación del periodo de caducidad otorgado, se deberá aplicar el esquema de estabilidad a largo plazo"</p>
------	---	---

	<p>Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines - 2009 Edition, Version 2 (GUI-0001). Supersedes: 2009 Edition. Date issued March 4, 2011. Date of implementation: March 4, 2011 Health Canada Section Stability C.02.027</p> <p>1.4 For imported products, stability studies originating from foreign sites are acceptable provided that the data meet the requirements of the various Health Canada and ICH guidelines regarding stability and that the site can demonstrate GMP compliance</p> <p>http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/ gui-0001-eng.php</p> <p>El lineamiento de estabilidades CAS/1/OR/1238/2013 puntos:</p> <p>2.5 Para los casos en que la temperatura de conservación sea refrigeración o congelación, se deberá presentar también la validación de cadena de red fría que cumpla con:</p> <p>2.5.1 Que garantice el conjunto de condiciones o elementos cuyo objetivo sea almacenar, conservar y transportar a una temperatura controlada desde el momento de la fabricación del medicamento hasta su distribución en territorio nacional, a efecto de asegurar su perfecta conservación y evitar procesos de degradación.</p> <p>Garantizar que se incluya la aceptación de estabilidades realizadas en el extranjero en: programa anual de estabilidades, confirmación de vida útil, modificación de caducidad, registro y modificación de registro sanitario. Y requisitos lineamientos: OFICIO No. CAS/1/OR/1238/2013 MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS DE ORIGEN SINTÉTICO Y SEMI-SINTÉTICO</p> <p>OFICIO No. S00/190/2011 MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS Y BIOLÓGICOS DE IMPORTACIÓN</p> <p>Incluir "un año después de haber fabricado o comercializado."</p> <p>Para medicamentos importados sería conveniente incluir que el requisito del programa anual aplica después de haber comercializado los 3 primeros lotes.</p> <p>S00/190/2011 30 de Nov. de 2011</p>	
--	---	--

131.	<p>M. en C. Q. Dessiré Vargas Gámez</p> <p>En el punto <i>10.14</i></p> <p>"Programa anual de estabilidades. 1 año después de haber fabricado los 3 primeros lotes de producción, debe implementarse un programa anual para los medicamentos registrados y comercializados para monitorear las características de estabilidad. Someter 1 lote de cada concentración en cada sistema contenedor-cierre aprobado bajo el esquema de estabilidad a largo plazo, en todos los años subsecuentes en los que se fabriquen o comercialicen en territorio nacional."</p> <p>El promovente pregunta si para el programa anual de estabilidades de productos importados también aplica que pueden realizarse en México o en el país de origen, y que deben ser de muestras comercializadas en territorio nacional o sólo es para confirmación del periodo de caducidad tentativo.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que el promovente sólo hace un cuestionamiento por lo que atendiendo la inquietud del mismo, el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario indica que el programa de estabilidades debe ejecutarse en el sitio de fabricación, independientemente de si está en México o en el extranjero. Sin embargo, para dar mayor certeza jurídica al usuario de la Norma, se ha incluido el punto siguiente en la Norma:</p> <p>"10.14.1 Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera, el programa anual de estabilidades deberá realizarse con lotes comercializados en México, con excepción de lo que indica el punto 10.14.3, de esta Norma; las excepciones deben ser concertadas y evaluadas con la Secretaría de Salud"</p>
------	--	--

<p>132.</p>	<p>Subcomité de Insumos para la Salud</p> <p>Posterior al punto 10.14, se propone modificar el texto en los siguientes términos:</p> <p>10.14.1 Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera, el programa anual de estabilidades deberá realizarse con lotes comercializados en México, con excepción de lo que indica el punto 10.14.3 de esta Norma; las excepciones deben ser concertadas y evaluadas con la Secretaría de Salud.</p> <p>10.14.1.1 Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera que cuenten con CPP vigente emitido por una de las autoridades sanitarias extranjeras reconocidas por la COFEPRIS, en donde se indique el plazo de caducidad otorgado, el programa anual de estabilidades podrá realizarse en el extranjero con lotes comercializados en México o en el extranjero, información que deberá estar disponible para la Secretaría de Salud en el sitio de fabricación y con el representante legal en México.</p> <p>10.14.2 Los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo confirmatorios de la vida útil del medicamento o remedio herbolario deberán ser reportados en la Revisión Anual de Producto identificando que se trata de lotes confirmatorios de vida útil.</p> <p>10.14.3 Para el caso de vacunas y medicamentos biotecnológicos de fabricación extranjera, el programa anual de estabilidades podrá realizarse en el sitio de origen, información que deberá estar disponible para la Secretaría en el sitio de fabricación y con el representante legal en México.</p> <p>10.14.4 Los gases medicinales obtenidos por la destilación fraccionada del aire, así como el aire, argón, helio, nitrógeno, óxido nitroso, oxígeno y sus mezclas no les aplica la realización de programa anual de estabilidades.</p> <p>10.14.5 Los análisis de los estudios de estabilidad de la presente norma para estabilidad a largo plazo, confirmación del plazo de caducidad y programa anual deberá realizarse en laboratorios de control autorizados por la Secretaría, con excepción de lo indicado en el numeral 10.14.3.</p> <p>10.15 En los casos de estabilidad a largo plazo y programa anual, se pueden aplicar diseños de análisis reducido si se justifica, considerando reducción en frecuencia de análisis, de acuerdo a guías internacionales aplicables.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>10.14.1 Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera, el programa anual de estabilidades deberá realizarse con lotes comercializados en México, con excepción de lo que indica el punto 10.14.3, de esta Norma; las excepciones deben ser concertadas y evaluadas con la Secretaría de Salud.</p> <p>10.14.1.1 Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera que cuenten con CPP vigente emitido por una de las autoridades sanitarias extranjeras reconocidas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, en donde se indique el plazo de caducidad otorgado, el programa anual de estabilidades podrá realizarse en el extranjero con lotes comercializados en México o en el extranjero, información que deberá estar disponible para la Secretaría de Salud en el sitio de fabricación y con el representante legal en México.</p> <p>10.14.2 Los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo confirmatorios de la vida útil del medicamento o remedio herbolario deberán ser reportados en la Revisión Anual de Producto identificando que se trata de lotes confirmatorios de vida útil.</p> <p>10.14.3 Para el caso de vacunas y medicamentos biotecnológicos de fabricación extranjera, el programa anual de estabilidades podrá realizarse en el sitio de origen, información que deberá estar disponible para la Secretaría de Salud en el sitio de fabricación y con el representante legal en México.</p>
-------------	---	--

		<p>10.14.4 Los gases medicinales obtenidos por la destilación fraccionada del aire, así como el aire, argón, helio, nitrógeno, óxido nitroso, oxígeno y sus mezclas no les aplica la realización de programa anual de estabilidades.</p> <p>10.14.5 Los análisis de los estudios de estabilidad de la presente Norma para estabilidad a largo plazo, confirmación del plazo de caducidad y programa anual deberá realizarse en laboratorios de control autorizados por la Secretaría de Salud, con excepción de lo indicado en los numerales 10.14.1.1 y 10.14.3, de esta Norma.</p> <p>10.15 En los casos de estabilidad a largo plazo y programa anual, se pueden aplicar diseños de análisis reducido si se justifica, considerando reducción en frecuencia de análisis, de acuerdo a guías internacionales aplicables."</p>
--	--	--

133.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>En el punto 10.15, se propone modificar el texto: "En los casos de estabilidad a largo plazo y programa anual, se pueden aplicar diseños de análisis reducido si se justifica, de acuerdo a lo indicado en la guía mencionada en el punto 3.8 de esta Norma; entendiéndose por diseños de análisis reducidos al:" Por el texto: "... se pueden aplicar diseños de análisis reducido si se justifica, considerando reducción en frecuencia de análisis, de acuerdo a guías internacionales aplicables y previamente convenidos con Cofepris." Lo anterior se indica que de acuerdo a normas internacionales se puede aplicar diseños de análisis reducidos justificados. Al ser un medicamento con resultados de estabilidad identificados, 4 puntos de evaluación (frecuencia de periodos) son suficientes datos estadísticamente para evaluar una tendencia. En el proyecto de NOM-073-SSA1 no especifica que el programa anual pueda ser llevado a cabo con estudios del extranjero o locales. En el lineamiento de estabildades CAS/1/OR/1238/2013 punto 2.6 dice: "El programa anual de estabilidad podrá ser realizado en el extranjero o localmente para monitorear las características de estabilidad del producto. Se pueden aplicar diseños de análisis en conformidad con las guías internacionales (OMS, ICH, FDA/CDER/CBER)". Se requiere especificar que las muestras sometidas a estudio de estabilidad no necesariamente son de muestras comercializadas en México, dado que es importante considerar que al tomar el programa anual del extranjero, este puede ser realizado en base a lotes que son comercializados en otras partes del mundo pero que cubren las condiciones, material de empaque, periodo de caducidad de México, de acuerdo a ICH Q5C e ICH Q1A. El lineamiento de estabildades CAS/1/OR/1238/2013 puntos: 2.5 Para los casos en que la temperatura de conservación sea refrigeración o congelación, se deberá presentar también la validación de cadena de red fría que cumpla con: 2.5.1 Que garantice el conjunto de condiciones o elementos cuyo objetivo sea almacenar, conservar y transportar a una temperatura controlada desde el momento de la fabricación del medicamento hasta su distribución en territorio nacional, a efecto de asegurar su perfecta conservación y evitar procesos de degradación.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "10.15 En los casos de estabilidad a largo plazo y programa anual, se pueden aplicar diseños de análisis reducido si se justifica, considerando reducción en frecuencia de análisis, de acuerdo a guías internacionales aplicables."</p>
------	--	---

134.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto <i>10.15.1 Diseño por categoría</i> se propone modificar el texto:</p> <p>"Diseño por categoría, al diseño de un estudio de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo: concentración del fármaco, tamaño del contenedor cierre, cantidad de unidades), se analizan en todos los tiempos establecidos en un diseño completo. Se asume que la estabilidad del medicamento o del remedio herbolario en los factores de diseño intermedios está representada por la de los extremos de los mismos."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Diseño por niveles o tratamientos extremos, al diseño de un estudio de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo: concentración del fármaco, tamaño del contenedor cierre, cantidad de unidades), se analizan en todos los tiempos establecidos en un diseño completo. Se asume que la estabilidad del medicamento o del remedio herbolario en los factores de diseño intermedios está representada por la de los extremos de los mismos."</p> <p>Lo anterior debido a que el término "categoría" se refiere a clasificaciones (niveles) de los factores en los cuales se incluyen los extremos.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"10.15.1 Diseño por categoría o niveles extremos (bracketing), al diseño de un estudio de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo: concentración del fármaco, tamaño del contenedor-cierre, cantidad de unidades), se analizan en todos los tiempos establecidos en un diseño completo. Se asume que la estabilidad del medicamento o del remedio herbolario en los factores de diseño intermedios está representada por la de los extremos de los mismos."</p>
135.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto <i>10.15.1 Diseño por categoría</i>:</p> <p>"Diseño por categoría, al diseño de un estudio de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo: concentración del fármaco, tamaño del contenedor cierre, cantidad de unidades), se analizan en todos los tiempos establecidos en un diseño completo. Se asume que la estabilidad del medicamento o del remedio herbolario en los factores de diseño intermedios está representada por la de los extremos de los mismos."</p> <p>Se propone no perder de vista que en un diseño factorial todas las combinaciones de factores deben ser analizadas a lo largo del estudio, la diferencia radica en el periodo de tiempo en el que son analizadas, esto es sustentado de acuerdo a lo indicado en la ICH-Q1D Bracketing and Matrixing designs for Stability Testing punto 2.4.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"10.15.1 Diseño por categoría o niveles extremos (bracketing), al diseño de un estudio de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo: concentración del fármaco, tamaño del contenedor-cierre, cantidad de unidades), se analizan en todos los tiempos establecidos en un diseño completo. Se asume que la estabilidad del medicamento o del remedio herbolario en los factores de diseño intermedios está representada por la de los extremos de los mismos."</p>

136.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto <i>10.15.2 Diseño factorial fraccionado</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Diseño factorial fraccionado, al diseño de un estudio de estabilidad en el que sólo un grupo de muestras seleccionadas del total del número de muestras, se analizan a un punto de muestreo especificado. En los subsecuentes puntos de muestreo se seleccionan otros grupos de muestras y se lleva a cabo el análisis de éstas. Se asume que la estabilidad de las muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras a un punto de muestreo dado."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Diseño factorial fraccionado, al diseño de un estudio de estabilidad en el que sólo un grupo de muestras seleccionadas del total del número de muestras para todas las combinaciones de factores se analizan a un punto de muestreo especificado. En los subsecuentes puntos de muestreo se seleccionan otros grupos de muestras y se lleva a cabo el análisis de éstas. Se asume que la estabilidad de las muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras a un punto de muestreo dado"</p> <p>Lo anterior con la finalidad de armonizarse con la ICH-Q1AR2 Sección tres Bracketing and Matrixing designs for Stability Testing, la cual sugiere incluirlo para todas las combinaciones de factores.</p>	<p>Se acepta el comentario para quedar como sigue:</p> <p>"10.15.2 Diseño factorial fraccionado, al diseño de un estudio de estabilidad en el que sólo un grupo de muestras seleccionadas del total del número de muestras para todas las combinaciones de factores se analizan a un punto de muestreo especificado. En los subsecuentes puntos de muestreo se seleccionan otros grupos de muestras y se lleva a cabo el análisis de éstas. Se asume que la estabilidad de las muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras a un punto de muestreo dado."</p>
137.	<p>Eli Lilly</p> <p>En el punto <i>10.16.1</i>, se propone modificar el texto:</p> <p>"Cuando el titular del registro sanitario tiene un fabricante alternativo del medicamento, con la misma fórmula cualicuantitativa en el mismo material de envase, mismo proceso de manufactura, mismas presentaciones y concentraciones del fármaco, mismo fabricante de fármaco, se deben presentar los resultados del estudio de estabilidad acelerada y de largo plazo de 3 lotes escalados o de producción."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Cuando el titular de registro sanitario tiene un fabricante alternativo del medicamento con la misma fórmula cualicuantitativa en el mismo material de envase, mismo proceso de manufactura, mismas presentaciones y concentraciones del fármaco, mismo fabricante de fármaco, se deben presentar los resultados del estudio de estabilidad acelerada y de largo plazo de 3 lotes escalados o de producción en total por concentración permitiéndose el uso de diseño de análisis reducido"</p> <p>De demostrar equivalencia entre los sitios del medicamento alternativo con estabildades del producto terminado manteniéndose las mismas condiciones (fórmula, sitios de fabricación, procesos) no se requerirán las estabildades de todas las concentraciones ni de todos los sitios de fabricación sino solo estudios representativos para cada cadena y cada concentración.</p> <p>Actualmente se solicita 3 lotes con cada sitio de fabricación lo que representa gasto adicional siendo que internacionalmente es aceptado realizar los estudios en 3 lotes con sitios alternos y no 3 lotes por cada sitio registrado en la cadena de suministro</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que cuando se tienen varias concentraciones, sólo se solicita la más alta y la más baja. Sin embargo, derivado de la observación 138, el punto 10.16.1 se modifica de la siguiente manera:</p> <p>"10.16.1 Cuando el titular del registro sanitario tiene un fabricante alternativo del medicamento, con la misma fórmula cualicuantitativa en el mismo material de envase, mismo proceso de manufactura, mismas presentaciones y concentraciones del fármaco, mismo fabricante del fármaco, se deben presentar los resultados del estudio de estabilidad acelerada y de largo plazo de 3 lotes del tamaño comercial."</p>

138.	<p>QFB Jaime Juárez (COFEPRIS)</p> <p>En el punto <i>10.16.1</i>, se propone eliminar el término <i>escalados</i> del siguiente texto:</p> <p>"Cuando el titular del registro sanitario tiene un fabricante alterno del medicamento, con la misma fórmula cualicuantitativa en el mismo material de envase, mismo proceso de manufactura, mismas presentaciones y concentraciones del fármaco, mismo fabricante de fármaco, se deben presentar los resultados del estudio de estabilidad acelerada y de largo plazo de 3 lotes o de producción."</p> <p>Lo anterior debido a que el término <i>lote escalado</i> no se encuentra descrito en el <i>PROY-NOM-073-SSA1-2015</i>.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"10.16.1 Cuando el titular del registro sanitario tiene un fabricante alterno del medicamento, con la misma fórmula cualicuantitativa en el mismo material de envase, mismo proceso de manufactura, mismas presentaciones y concentraciones del fármaco, mismo fabricante del fármaco, se deben presentar los resultados del estudio de estabilidad acelerada y de largo plazo de 3 lotes del tamaño comercial."</p>
139.	<p>Eli Lilly</p> <p>Posterior al punto <i>10.16.2</i>, se propone añadir el punto <i>10.16.3</i>:</p> <p>"10.16.3 Cuando el titular del registro sanitario tiene un fabricante alterno de fármaco, con la misma fórmula cualicuantitativa en el mismo material de envase, mismo proceso de manufactura, mismas presentaciones y concentraciones del fármaco, mismo fabricante del medicamento, se deben presentar los resultados del estudio de estabilidad acelerada y de largo plazo de 3 lotes escalados o de producción en total por concentración, permitiéndose el uso de diseño de análisis reducido."</p> <p>De demostrar equivalencia entre los sitios del medicamento alterno con estabilidades del producto terminado manteniéndose las mismas condiciones (fórmula, sitios de fabricación, procesos) no se requerirán las estabilidades de todas las concentraciones ni de todos los sitios de fabricación sino solo estudios representativos para cada cadena y cada concentración.</p> <p>Actualmente se solicita 3 lotes con cada sitio de fabricación lo que representa gasto adicional siendo que internacionalmente es aceptado realizar los estudios en 3 lotes con sitios alternos y no 3 lotes por cada sitio registrado en la cadena de suministro.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que cuando se tienen varias concentraciones, sólo se solicita la más alta y la más baja.</p>
140.	<p>Subcomité de Insumos para la Salud</p> <p>En el punto <i>10.17</i>, se propone el siguiente texto:</p> <p>10.17 El análisis de las muestras de estabilidad deberá llevarse a cabo durante los 30 días siguientes al retiro de las mismas de las condiciones de estabilidad correspondiente.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue:</p> <p>"10.17 El análisis de las muestras de estabilidad deberá llevarse a cabo durante los 30 días siguientes al retiro de las mismas de las condiciones de estabilidad correspondiente."</p>

141.	<p>Eli Lilly</p> <p>En el punto 10.17, se propone modificar el texto:</p> <p>"Para medicamentos o remedios herbolarios de importación el periodo de caducidad tentativo debe ser confirmado con estudios de estabilidad a largo plazo, de muestras comercializadas en territorio nacional, conservadas y analizadas ya sea en el país de origen o en territorio nacional. No confirman aquellos medicamentos o remedios herbolarios que hayan presentado todos los resultados con evidencia analítica en el informe de estabilidad a largo plazo realizado en el país de origen abarcando el periodo solicitado, con las condiciones y frecuencia de análisis de la presente Norma."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Para medicamentos o remedios herbolarios de importación el periodo de caducidad tentativo debe ser confirmado con estudios de estabilidad a largo plazo, de muestras comercializadas en territorio nacional, conservadas y analizadas ya sea en el país de origen o en territorio nacional. Cuando existan sitios alternos de fabricación para fármaco y medicamento, se deberá incluir la evidencia con un mínimo de 3 lotes por concentración en los cuales se incluya mínimo 1 lote de cada cadena de suministro autorizada. En total deberán presentarse únicamente 3 lotes por concentración, para confirmar el periodo de caducidad otorgado tentativamente para todas las cadenas.</p> <p>No confirman aquellos medicamentos o remedios herbolarios que hayan presentado el informe de estabilidad concluido al periodo de caducidad solicitado realizado en el país de origen, con las condiciones y frecuencia de análisis de la presente Norma."</p> <p>La necesidad de conservar y analizar en el país de origen las muestras comercializadas en México ocasionara para el país de origen una duplicidad de muestras y actividades de análisis generando costos adicionales.</p> <p>Adicionalmente, el promovente propone como referencia el punto 2.2.8. <i>Stability Commitment</i> When available long term stability data on primary batches do not cover the proposed shelf life granted at the time of approval, a commitment should be made to continue the stability studies post approval in order to firmly establish the shelf life de la <i>Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products. Q1A (R2)</i>.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, debido a que lo referente a fabricante alterno ya está considerado en el punto 10.21.3 de esta Norma.</p>
------	---	--

142.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 10.17, se propone modificar el texto:</p> <p>"Para medicamentos o remedios herbolarios de importación el periodo de caducidad tentativo debe ser confirmado con estudios de estabilidad a largo plazo, de muestras comercializadas en territorio nacional, conservadas y analizadas ya sea en el país de origen o en territorio nacional. No confirman aquellos medicamentos o remedios herbolarios que hayan presentado todos los resultados con evidencia analítica en el informe de estabilidad a largo plazo realizado en el país de origen abarcando el periodo solicitado, con las condiciones y frecuencia de análisis de la presente Norma."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Para medicamentos o remedios herbolarios de importación el periodo de caducidad tentativo debe ser confirmado con estudios de estabilidad a largo plazo, de muestras analizadas y conservadas ya sea en el extranjero en territorio nacional.</p> <p>No confirman aquellos medicamentos o remedios herbolarios que hayan presentado el informe de estabilidad concluido al periodo de caducidad solicitado realizado en el país de origen, con las condiciones y frecuencia de análisis de la presente Norma.</p> <p>Lo anterior con la finalidad de un mejor entendimiento.</p> <p>La necesidad de conservar y analizar en el país de origen las muestras comercializadas en México ocasionara para el país de origen una duplicidad de muestras y actividades de análisis generando costos adicionales.</p> <p>La propuesta sería que cuando el expediente de registro soporte el plazo de caducidad con muestras de lotes primarios a un plazo menor al periodo de caducidad propuesto, se deberán continuar los estudios de estabilidad en dichos lotes posterior a la aprobación (indicar: deberán continuar los estudios de estabilidad localmente o en el extranjero) y deberán presentarse los resultados de estudio al llegar a cubrir el periodo de caducidad tentativo autorizado, tal como lo contempla la guía ICH.</p> <p>Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products. Q1A(R2)</p> <p>2.2.8. Stability Commitment</p> <p>When available long term stability data on primary batches do not cover the proposed shelf life granted at the time of approval, a commitment should be made to continue the stability studies post approval in order to firmly establish the shelf life.</p> <p>Garantizar que se incluya la aceptación de estabilidades realizadas en el extranjero en: programa anual de estabilidades, confirmación de vida útil, modificación de caducidad, registro y modificación de registro sanitario. Y requisitos lineamientos: OFICIO No. CAS/1/0R/1238/2013 MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS DE ORIGEN SINTÉTICO Y SEMI-SINTÉTICO OFICIO No. S00/190/2011 MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS Y BIOLÓGICOS DE IMPORTACIÓN</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, ya que lo indicado en este punto ya estaba descrito en el punto 10.13.1 de esta Norma, por tanto se modificó el texto del punto 10.17.</p>
------	---	---

143.	<p>M. en C. Q. Dessiré Vargas Gámez</p> <p>El segundo párrafo del punto 10.17, no es claro.</p> <p>"...No confirman aquellos medicamentos o remedios herbolarios que hayan presentado todos los resultados con evidencia analítica en el informe de estabilidad a largo plazo realizado en el país de origen abarcando el periodo solicitado, con las condiciones y frecuencia de análisis de la presente Norma."</p> <p>El promovente pregunta si lo anterior significa que no tienen que confirmar o que no se pueden usar para confirmar los resultados con evidencia analítica..., y que por lo tanto se deban hacer estudios de estabilidad adicionales.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, respecto a la pregunta del promovente, se aclara que para los productos de fabricación extranjera no se requiere confirmar ni hacer estudios de estabilidad adicionales.</p>
------	--	---

144.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>Posterior al punto 10.17, se propone incluir el punto: "10.17.1 Para el reconocimiento de los estudios de estabilidad realizados en el extranjero, deberá presentar:" Lo anterior con la finalidad de incluir requisitos lineamientos para el reconocimiento de estabilidades realizadas en el extranjero.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, pues los <i>lineamientos que establecen los requisitos que se deberán cumplir para reconocimiento de los estudios de estabilidad de medicamentos alopáticos de origen sintético y semi-sintético, a efecto de confirmar o ampliar su periodo de vida útil y los lineamientos que establecen los requisitos que deberán cumplir los interesados para el reconocimiento de estudios de estabilidad realizados en el extranjero, para los medicamentos biotecnológicos y biológicos de importación</i>, publicados en la Página Web de la COFEPRIS en los siguientes enlaces: http://www.cofepris.gob.mx/Documents/LoMasReciente/12062013LEE.pdf http://www.cofepris.gob.mx/documents/lomasreciente/estabilidades.pdf, éstos son de operación y aplicación interna para dar claridad a los particulares, y son susceptibles de modificación o adición en cualquier momento por la Comisión de Autorización Sanitaria, los cuales están alineados a las guías internacionales y que ya se encuentran referidas en la Norma como son la ICH, FDA entre otras.</p> <p>Son exclusivos para medicamentos biológicos, biotecnológicos sintéticos y semi-sintéticos y el apartado 10.17 es para medicamentos o remedios herbolarios. La inclusión de estos criterios particulares en una Norma al momento de requerir alguna modificación se necesitará iniciar el proceso de mejora regulatoria para su revisión y modificaciones, siendo que los lineamientos pueden modificarse en cualquier momento en razón a nuevas necesidades a regular.</p>
------	---	---

145.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>Posterior al punto 10.17, se propone incluir el punto:</p> <p>"10.17.1.1 Un Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) o CLV vigente expedido por Autoridades Sanitarias reconocidas por Cofepris, debidamente apostillado o legalizado, donde el domicilio y sitio de fabricación expresado sea el mismo que el autorizado; y el plazo de caducidad quedará sustentado por los estudios de estabilidad a largo plazo presentados. Deberá incluirse la traducción del CPP al español realizada por perito traductor, si aplica."</p> <p>1.1, 2.1, 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 CAS/1/0R/1238/2013</p> <p>No se consideran los puntos 2.4 y 2.4.2 porque se sobre entienden.</p> <p>No se considera necesario incluir el punto 2.4.1, dado que está fuera del contexto de la Norma.</p> <p>Existen 2 opiniones que se contraponen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mantener el requisito porque fue clave para el reconocimiento de estabildades extranjero en lineamientos. 2. Eliminar el requisito. 	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, pues los <i>lineamientos que establecen los requisitos que se deberán cumplir para reconocimiento de los estudios de estabilidad de medicamentos alopáticos de origen sintético y semi-sintético, a efecto de confirmar o ampliar su periodo de vida útil y los lineamientos que establecen los requisitos que deberán cumplir los interesados para el reconocimiento de estudios de estabilidad realizados en el extranjero, para los medicamentos biotecnológicos y biológicos de importación</i>, publicados en la Página Web de la COFEPRIS en los siguientes enlaces: http://www.cofepris.gob.mx/Documents/LoMasReciente/12062013LEE.pdf http://www.cofepris.gob.mx/documents/lomasreciente/estabildades.pdf, éstos son de operación y aplicación interna para dar claridad a los particulares, y son susceptibles de modificación o adición en cualquier momento por la Comisión de Autorización Sanitaria.</p>
------	--	---

146.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>Posterior al punto 10.17, se propone incluir el punto:</p> <p>"10.17.1.2 Para los casos en que la temperatura de conservación del medicamento sea refrigeración o congelación, se deberán presentar también la validación de la cadena de red fría que garantice el conjunto de condiciones para almacenar, conservar y transportar a una temperatura controlada desde el momento de la fabricación del medicamento hasta su distribución en territorio nacional para asegurar la integridad del medicamento."</p> <p>2.5 CAS/1/0R/1238/2013</p> <p>2.12 S00/190/2011</p> <p>No se incluye lo indicado en los puntos 2.5.1 al 2.5.4 CAS/1/0R/1238/2013 y 2.12.1 al 2.12.8, por tratarse del "Como"; considerando la premisa compartida por el Subcomité de Insumos para la Salud de incluir únicamente en las Normas los "Que´s".</p> <p>Se deberán incluir requisitos lineamientos para reconocimiento de estabildades realizadas en el extranjero.</p> <p>Eli Lilly adicionalmente proporciona como referencia: 2.5 CAS/1/0R/1238/2013 y 2.12 S00/190/2011.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, ya que la inclusión de estos criterios particulares en una Norma al momento de requerir alguna modificación se necesitará iniciar el proceso de mejora regulatoria para su revisión y modificaciones, siendo que los lineamientos pueden modificarse en cualquier momento en razón a nuevas necesidades a regular.</p>
------	--	---

147.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>Posterior al punto 10.17, se propone incluir el punto: "10.17.1.2.1 Para medicamentos biológicos y biotecnológicos cuya conservación no requiere cadena fría, deberán presentar la validación conforme a la temperatura autorizada." De acuerdo con lo anterior se deberán incluir requisitos lineamientos para reconocimiento de estabilidades realizadas en el extranjero. Eli Lilly adicionalmente proporciona como referencia: 2.13 S00/190/2011.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, pues el punto 2.13 de los lineamientos S00/190/2011, señala: "Para los productos que para su conservación del medicamento no requieran cadena de red fría deberán presentar la validación conforme a la temperatura autorizada", por lo que la inclusión de estos criterios particulares en una Norma al momento de requerir alguna modificación se necesitará iniciar el proceso de mejora regulatoria para su revisión y modificaciones, siendo que los lineamientos pueden modificarse en cualquier momento en razón a nuevas necesidades a regular.</p>
------	---	--

148.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>Posterior al punto 10.17, se propone incluir los puntos: "10.17.1.3 Para medicamentos biológicos y biotecnológicos deberán presentar los estudios de estabilidad a largo plazo realizados con lotes de producción de producto terminado derivados de graneles diferentes." Se deberán incluir dentro de las referencias: (3.9) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Q5C Stability testing of biotechnological / biological products. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5C/Step4/Q5C_Guideline.pdf [ICH contempla en una guía específica los requisitos para productos biotecnológicos y biológicos]. Adicionalmente se deberá incluir requisitos lineamientos para reconocimiento de estabilidades realizadas en el extranjero Incluir Q5C ICH.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, ya que en los lineamientos S00/190/2011 en el punto 2.2, 2.3 y 2.4 ya están establecidos estos requisitos.</p>
------	---	---

149.	<p>M. en C. Q. Dessiré Vargas Gámez</p> <p>En el punto <i>10.18</i>: "Se aceptan los estudios de estabilidad realizados en condiciones más severas que la Zona Climática II (subtropical, con posible humedad elevada), conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud." El promovente pregunta para qué tipo de estabilidad: largo plazo, intermedia, o ambas (por ejemplo la condición de 30°C/75% HR).</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, respecto a la pregunta del promovente, se aclara que se aceptan ambas. No obstante, para una mejor interpretación del punto se adecua la redacción en los siguientes términos: "10.18 Se aceptan los estudios de estabilidad realizados en condiciones de la Zona Climática III y IV, conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud señalada en el punto 12.23 de la presente Norma." La clasificación está indicada en el documento WHO Technical Report Series, No. 953, 2009. Annex 2, Guidelines for stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products, que se ha incluido en la bibliografía de la Norma. La misma OMS emitió una tabla de las condiciones de temperatura y humedad por país (table 2, stability conditions for WHO Member States by Region)</p>
------	--	---

150.	<p>Subcomité de insumos para la salud</p> <p>En el punto <i>10.19</i>, se propone modificar el texto: "Los datos de estabilidad obtenidos de los estudios de largo plazo de muestras conservadas y analizadas ya sea en el territorio nacional o en el extranjero de los tres primeros lotes de producción, pueden ser utilizados para solicitar modificación de la vida útil del medicamento." Por el texto: "Los estudios de estabilidad deberán ser avalados por el responsable sanitario del establecimiento y en el caso de medicamentos de fabricación extranjera serán avalados por el responsable sanitario del representante legal en México"</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "10.19 Los estudios de estabilidad deberán ser avalados por el responsable sanitario del establecimiento y en el caso de medicamentos de fabricación extranjera serán avalados por el responsable sanitario del representante legal en México."</p>
------	--	--

151.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 10.19, se propone modificar el texto: "Los datos de estabilidad obtenidos de los estudios de largo plazo de los 3 primeros lotes de producción o del programa anual, pueden ser utilizados para solicitar modificación de la vida útil del medicamento." Por el texto: "Los datos de estabilidad obtenidos de los estudios de largo plazo de muestras conservadas y analizadas ya sea en el territorio nacional o en el extranjero de los tres primeros lotes de producción o del programa anual, pueden ser utilizados para solicitar modificación de la vida útil del medicamento. En caso de utilizar un informe de muestras conservadas y analizadas ya sea en el territorio nacional o en el extranjero aplicará lo correspondiente al punto 10.17.1 de la presente Norma." Lo anterior con la finalidad de proporcionar una mayor claridad y garantizar que se incluya la aceptación de estabilidades realizadas en el extranjero en: programa anual de estabilidades, confirmación de vida útil, modificación de caducidad, registro y modificación de registro sanitario. Y requisitos lineamientos: OFICIO No. CAS/1/0R/1238/2013 MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS DE ORIGEN SINTÉTICO Y SEMI-SINTÉTICO.</p>	<p>No se acepta el comentario,</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, ya que la propuesta de Canifarma ya está considerada en el punto 10.14.2 y derivado de una observación al mismo punto por parte del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario la redacción queda en los siguientes términos: "10.19 Los estudios de estabilidad deberán ser avalados por el responsable sanitario del establecimiento y en el caso de medicamentos de fabricación extranjera serán avalados por el responsable sanitario del representante legal en México."</p>
------	--	---

152.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 10.21.8 <i>Inclusión de Combo</i>, se propone mantener el texto original: "Inclusión de Combo. A la presentación de dos o más medicamentos con registro sanitario vigente, que se comercializan en un mismo envase secundario, bajo una nueva denominación distintiva, que están destinados a tratar un padecimiento específico."</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue: "10.21.8 Inclusión de Combo. A la presentación de 2 o más medicamentos con registro sanitario vigente, que se comercializan en un mismo sistema contenedor-cierre, bajo una nueva denominación distintiva, que están destinados a tratar un padecimiento específico, éstos pueden ser o no del mismo fármaco y forma farmacéutica, conservando el mismo tipo de envase primario autorizado en su registro."</p>
------	--	---

153.	<p>Canifarma En el punto 10.21.8.1 Véase Apéndice A Normativo, se comprenden los siguientes niveles de modificación.</p> <table border="1" data-bbox="321 268 636 520"> <tr> <td data-bbox="321 268 636 304">Nivel 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="321 304 636 520">- Cuando los medicamentos a combinar cumplan con las mismas condiciones bajo las cuales están autorizados de forma individual y se mantengan por separado en su envase primario.</td> </tr> </table> <table border="1" data-bbox="321 548 618 682"> <tr> <td data-bbox="321 548 618 583">Nivel 3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="321 583 618 682">- Cuando los medicamentos a combinar estén en el mismo envase primario.</td> </tr> </table> <p>De acuerdo al oficio circular No. CAS/OR/01/1138/2012, se debe presentar estudios de estabilidad sólo cuando los medicamentos a combinar estén en el mismo envase primario, a fin de corroborar que no existe interacción entre los medicamentos. Con base en lo anterior se sugiere incluir el nivel de modificación 1 y 3.</p>	Nivel 1	- Cuando los medicamentos a combinar cumplan con las mismas condiciones bajo las cuales están autorizados de forma individual y se mantengan por separado en su envase primario.	Nivel 3	- Cuando los medicamentos a combinar estén en el mismo envase primario.	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue: "10.21.8.1 Véase Apéndice A Normativo, de la presente Norma. Cuando los medicamentos a combinar (tabletas) estén en el mismo envase primario (por ejemplo, en la misma tira de celopolial o blíster)." No se aceptan las presentaciones para combos en envase en el que los productos estén en contacto, sin ninguna barrera de protección (por ejemplo, frasco)."</p>
Nivel 1						
- Cuando los medicamentos a combinar cumplan con las mismas condiciones bajo las cuales están autorizados de forma individual y se mantengan por separado en su envase primario.						
Nivel 3						
- Cuando los medicamentos a combinar estén en el mismo envase primario.						

154.	<p>Eli Lilly y Canifarma En el punto 10.25 <i>Protocolo del estudio</i>, se propone modificar el texto: "Protocolo del estudio. Debe contener la siguiente información:" Por el texto: "Protocolo de estudio. Debe contener la información descrita en los siguientes numerales, en caso de que el documento sea del extranjero puede generarse un anexo al protocolo en el que se incluya la información faltante:" Lo anterior debido a que la regulación en otros países tiene diferentes requerimientos documentales. Adicionalmente Canifarma indica que la directiva global de las empresas requieren lo siguiente: nombre del producto, dosis, alcance del estudio, número de lotes, detalle de los lotes, sitio de manufactura y acondicionamiento, fecha de fabricación, tamaño de lote, material de empaque, cantidad de muestras a almacenar por lote, pruebas, condiciones de almacenamiento, frecuencia de análisis, referencia de metodología analítica.</p>	<p>No se acepta el comentario. Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario ya que el requerimiento es el protocolo de estudio, el cual puede o no llevar anexo; por tanto se conserva la redacción original: "10.25 Protocolo del estudio. Debe contener la siguiente información:"</p>
155.	<p>QFB Jaime Juárez (COFEPRIS) En el punto 10.25.1, se propone modificar el texto: "Nombre del fármaco y fabricante;" Por el texto: "Nombre del fármaco, fabricante y domicilio del sitio de fabricación;" Se propone que el protocolo indique el domicilio del sitio de fabricación, con la finalidad de corroborar que sea el mismo del GMP y del DMF enviado por el fabricante del fármaco.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "10.25.1 Nombre del fármaco y fabricante y domicilio del sitio de fabricación;"</p>

156.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>En el punto 10.25.11, se propone modificar el texto: "Nombre y firma del responsable sanitario." Por el texto: "Nombre y firma del responsable sanitario o representante legal en México." Lo anterior con la finalidad de un mejor entendimiento.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, ya que en el punto 7.1.6, Delegación de funciones, de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, establece que el Responsable sanitario puede designar por escrito a la(s) persona(s) que atenderá(n) diversas tareas incluyendo la firma de documentos operativos, cuando éste se encuentre ausente o bajo circunstancias especiales que lo ameriten. por tanto se conserva la redacción original: "10.25.11 Nombre y firma del responsable sanitario."</p>
157.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>En el punto 10.26 Informe del estudio, se propone modificar el texto: "Informe del estudio. Debe contener la siguiente información:" Por el texto: "Informe del Estudio. Debe contener la información descrita en los siguientes numerales, en caso de que el documento sea del extranjero puede generarse un anexo al reporte en el que se incluya la información faltante." Lo anterior debido a que la regulación en otros países tiene diferentes requerimientos documentales.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario ya que el requerimiento es el informe del estudio, el cual puede o no llevar anexo, por tanto se conserva la redacción original: "10.26 Informe del estudio. Debe contener la siguiente información."</p>

158.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 10.26.6, se propone modificar el texto: "Cromatogramas, espectrogramas tipo o representativos o evidencia analítica gráfica generada de los lotes montados en estabilidad al inicio y fin del estudio." Por el texto: "Cromatogramas, espectrogramas tipo o representativos o evidencia analítica gráfica generada de los lotes montados en estabilidad al inicio y al último período disponible al momento de elaboración del informe del estudio." Lo anterior para armonizar la redacción con el punto 8.4 del presente proyecto ya que no siempre se entregan informes con el estudio finalizado. "Someter los datos obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a lo indicado en el punto 8.5, de esta Norma y los datos de la estabilidad a largo plazo disponibles, mínimo 3 meses al tiempo de hacer el trámite de solicitud de registro sanitario o de clave alfanumérica."</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue: "10.26.6 Cromatogramas, espectrogramas tipo o representativos o evidencia analítica generada durante el análisis inicial de los lotes en estabilidad y del último período disponible;" Y para hacer consistente la redacción, se modificó el punto 10.26.5 en los siguientes términos: "10.26.5 Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento, con fecha de inicio y fecha del último período disponible;"</p>
------	---	---

159.	<p>Canifarma</p> <p>Posterior al punto 10.26.6, se propone crear el punto: "10.26.6.1 Para vacunas se deberán presentar los certificados de análisis y los protocolos de los 3 lotes de producto terminado." La evidencia analítica es considerada un requerimiento de buenas prácticas, por lo que se encuentran disponibles durante las inspecciones de las plantas de fabricación. Lo anterior basado en el Oficio circular No. CAS/1/OR/13/2014 del 29 de mayo del 2014. Lineamientos para MCR de vacunas.</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue: "10.26.6.1 Para biológicos y biotecnológicos se deberán presentar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación de los 3 lotes de producto terminado."</p>
------	--	--

160.	<p>Eli Lilly y Canifarma</p> <p>En el punto 10.26.9, se propone modificar el texto: "Nombre y firma del responsable sanitario." Por el texto: "Nombre y firma del responsable sanitario o representante legal en México." Lo anterior con la finalidad de un mejor entendimiento.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, ya que en el punto 7.1.6, Delegación de funciones, de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, establece que el Responsable sanitario puede designar por escrito a la(s) persona(s) que atenderá(n) diversas tareas incluyendo la firma de documentos operativos, cuando éste se encuentre ausente o bajo circunstancias especiales que lo ameriten, por tanto se conserva la redacción original: "10.26.9 Nombre y firma del responsable sanitario."</p>
161.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 10.27, se propone eliminar el texto: "Para medicamentos con fármacos nuevos, durante los estudios clínicos de fases I, II y III el fabricante debe demostrar la estabilidad del material clínico hasta el tiempo máximo de duración del estudio." Lo anterior debido a que es preferible hacer referencia a otra guía o norma internacional.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario ya que este requisito es indispensable para garantizar la estabilidad del producto en investigación, ya que son administrados a seres humanos, sin embargo con la finalidad de hacer más precisa la interpretación del requisito, se adecúa la redacción de la Norma vigente para quedar como sigue: "10.27 Para medicamentos en investigación, durante los estudios clínicos el fabricante debe demostrar la estabilidad hasta la fecha de la última administración."</p>

162.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 10.28, se propone eliminar el texto: "Cuando por cualquier circunstancia se requiere tener almacenada alguna materia prima surtida, granel o producto semiterminado, sin continuar con el paso siguiente de su proceso de manera inmediata, los tiempos no deberán exceder de los indicados en la tabla siguiente, así como las pruebas mínimas que se requieren sean ejecutadas para comprobar que tales insumos se mantienen dentro de las especificaciones de calidad establecidas. En caso de exceder el periodo máximo de almacenamiento deberá justificarse con estudios de estabilidad en las condiciones de almacenamiento que se establezcan." Lo anterior con la finalidad del traslado a la NOM-059-SSA1; ya que es algo que se realiza como parte de la validación de procesos.</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, la fuente se actualizó por lo que la redacción se modificó en los siguientes términos: "10.28 Los productos a granel o semiterminados deberán continuar con el paso siguiente de su proceso de manera inmediata o bien conforme a la validación del proceso de fabricación. "10.28.1 Cuando por cualquier circunstancia se requiere tener almacenado algún granel o producto semiterminado, sin continuar con el paso siguiente de su proceso de manera inmediata, se deberán realizar estudios de estabilidad conforme a la tabla siguiente:"</p>
------	--	---

163.	<p>Canifarma</p> <p>En el punto 10.28, se propone eliminar la tabla:</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, la fuente se actualizó por lo que la redacción se modificó en los siguientes términos:</p>
------	---	---

Materias primas fraccionadas (almacenadas en envases similares a los del envase original del fabricante y bajo las mismas condiciones controladas establecidas en la etiqueta).	30 días.	Apariencia y límites microbianos.	Etapas del Proceso	Pruebas	Frecuencia de Análisis
Soluciones preparadas, pastas, soluciones y suspensiones para recubrimiento.	24 horas.	Aspecto, viscosidad, sedimentación, pH y límites microbianos.	Preparación aglutinante	Apariencia, límites microbianos, viscosidad (si aplica)	Inicial, 2, 5, 8 horas En caso de almidón: 2, 5 horas
Granulados.	30 días.	Aspecto, humedad, densidad aparente y densidad compactada.	Soluciones, dispersiones preparadas (incluyendo pastas, soluciones y suspensiones para recubrimiento) y semisólidos	Aspecto, densidad, viscosidad, sedimentación, pH, límites microbianos	Inicial, 12, 24, 36, 48, 60, 72 horas
Mezclas (secas y húmedas).	2 días.	Apariencia, límites microbianos, humedad, uniformidad de contenido.	Granulados	Descripción, valoración, sustancias relacionadas, contenido de agua, distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, densidad empaquetada, ángulo de reposo	Inicial, 15, 30, 45 días
Tabletas sin recubrir (almacenadas en contenedores adecuados).	30 días.	Apariencia, dureza, desintegración, disolución (si alguno de los anteriores se modifica), límites microbianos.	Mezclas (secas y húmedas)	Límites microbianos, pérdida por secado, uniformidad de contenido, tamaño de partícula, densidad aparente, densidad empaquetada	Inicial, 15, 30, 45 días
Tabletas recubiertas (almacenadas en contenedores adecuados).	30 días.	Apariencia, dureza, desintegración, disolución (si alguno de los anteriores se modifica).			

	<p>Lo anterior con la finalidad del traslado a la NOM-059-SSA1; ya que es algo que se realiza como parte de la validación de procesos.</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1013 191 1133 491"> <p>Tabletas sin recubrir - núcleos (almacenadas en contenedores adecuados)</p> </td> <td data-bbox="1133 191 1320 491"> <p>Descripción, friabilidad, dureza, desintegración, disolución o perfil de disolución, valoración, productos de degradación/sustancias relacionadas, uniformidad de dosis, límites microbianos</p> </td> <td data-bbox="1320 191 1385 491"> <p>Inicial, 30, 45, 60, 90 días</p> </td> </tr> </table>	<p>Tabletas sin recubrir - núcleos (almacenadas en contenedores adecuados)</p>	<p>Descripción, friabilidad, dureza, desintegración, disolución o perfil de disolución, valoración, productos de degradación/sustancias relacionadas, uniformidad de dosis, límites microbianos</p>	<p>Inicial, 30, 45, 60, 90 días</p>
<p>Tabletas sin recubrir - núcleos (almacenadas en contenedores adecuados)</p>	<p>Descripción, friabilidad, dureza, desintegración, disolución o perfil de disolución, valoración, productos de degradación/sustancias relacionadas, uniformidad de dosis, límites microbianos</p>	<p>Inicial, 30, 45, 60, 90 días</p>			

<p>164.</p>	<p>Schwabe México S.A. de C.V.</p> <p>En el punto 10.28, se propone modificar el texto:</p> <p>"Cuando por cualquier circunstancia se requiere tener almacenada alguna materia prima surtida, granel o producto semiterminado, sin continuar con el paso siguiente de su proceso de manera inmediata, los tiempos no deberán exceder de los indicados en la tabla siguiente, así como las pruebas mínimas que se requieren sean ejecutadas para comprobar que tales insumos se mantienen dentro de las especificaciones de calidad establecidas. En caso de exceder el periodo máximo de almacenamiento deberá justificarse con estudios de estabilidad en las condiciones de almacenamiento que se establezcan."</p> <p>Por el texto:</p> <p>"Cuando por cualquier circunstancia se requiere tener almacenada alguna materia prima surtida, granel o producto semiterminado, sin continuar con el paso siguiente de su proceso de manera inmediata, se debe demostrar con estudios que los insumos se mantienen dentro es especificación en los periodos máximos establecidos por cada empresa. Las pruebas mínimas que se requieren ejecutar para comprobar que tales insumos se mantienen dentro de las especificaciones de calidad se describen en la siguiente tabla. En caso de exceder el periodo máximo de almacenamiento deberá justificarse con estudios de estabilidad en las condiciones de almacenamiento que se establezcan."</p>	<p>No se acepta el comentario.</p> <p>Con fundamento en el artículo 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se señala que se consideró improcedente el comentario, la fuente se actualizó por lo que la redacción se modificó en los siguientes términos:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1052 947 1170 1104">Etapa del Proceso</th> <th data-bbox="1170 947 1295 1104">Pruebas</th> <th data-bbox="1295 947 1385 1104">Frecuencia de Análisis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1052 1104 1170 1283">Preparación aglutinante</td> <td data-bbox="1170 1104 1295 1283">Apariencia, límites microbianos, viscosidad (si aplica)</td> <td data-bbox="1295 1104 1385 1283">Inicial, 2, 5, 8 horas En caso de almidón: 2, 5 horas</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1052 1283 1170 1612">Soluciones, dispersiones preparadas (incluyendo pastas, soluciones y suspensiones para recubrimiento) y semisólidos</td> <td data-bbox="1170 1283 1295 1612">Aspecto, densidad, viscosidad, sedimentación, pH, límites microbianos</td> <td data-bbox="1295 1283 1385 1612">Inicial, 12, 24, 36, 48, 60, 72 horas</td> </tr> </tbody> </table>	Etapa del Proceso	Pruebas	Frecuencia de Análisis	Preparación aglutinante	Apariencia, límites microbianos, viscosidad (si aplica)	Inicial, 2, 5, 8 horas En caso de almidón: 2, 5 horas	Soluciones, dispersiones preparadas (incluyendo pastas, soluciones y suspensiones para recubrimiento) y semisólidos	Aspecto, densidad, viscosidad, sedimentación, pH, límites microbianos	Inicial, 12, 24, 36, 48, 60, 72 horas
Etapa del Proceso	Pruebas	Frecuencia de Análisis									
Preparación aglutinante	Apariencia, límites microbianos, viscosidad (si aplica)	Inicial, 2, 5, 8 horas En caso de almidón: 2, 5 horas									
Soluciones, dispersiones preparadas (incluyendo pastas, soluciones y suspensiones para recubrimiento) y semisólidos	Aspecto, densidad, viscosidad, sedimentación, pH, límites microbianos	Inicial, 12, 24, 36, 48, 60, 72 horas									

	<table border="1"> <tr> <th>Etapa del proceso.</th> <th>Periodo máximo de almacenamiento.</th> <th>Pruebas mínimas.</th> </tr> <tr> <td>Materias primas fraccionadas (almacenadas en envases similares a los del envase original del fabricante y bajo las mismas condiciones controladas establecidas en la etiqueta)</td> <td>Definido por cada "producto- proceso- empresa"</td> <td>Apariencia y límites microbianos cuando aplique</td> </tr> <tr> <td>Soluciones preparadas, pastas, soluciones y suspensiones para recubrimiento.</td> <td>Definido por cada "producto- proceso- empresa"</td> <td>Aspecto, viscosidad, sedimentación, pH y límites microbianos cuando aplique</td> </tr> </table>	Etapa del proceso.	Periodo máximo de almacenamiento.	Pruebas mínimas.	Materias primas fraccionadas (almacenadas en envases similares a los del envase original del fabricante y bajo las mismas condiciones controladas establecidas en la etiqueta)	Definido por cada "producto- proceso- empresa"	Apariencia y límites microbianos cuando aplique	Soluciones preparadas, pastas, soluciones y suspensiones para recubrimiento.	Definido por cada "producto- proceso- empresa"	Aspecto, viscosidad, sedimentación, pH y límites microbianos cuando aplique	<table border="1"> <tr> <td>Granulados</td> <td>Descripción, valoración, sustancias relacionadas, contenido de agua, distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, densidad empaquetada, ángulo de reposo</td> <td>Inicial, 15, 30, 45 días</td> </tr> </table>	Granulados	Descripción, valoración, sustancias relacionadas, contenido de agua, distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, densidad empaquetada, ángulo de reposo	Inicial, 15, 30, 45 días
Etapa del proceso.	Periodo máximo de almacenamiento.	Pruebas mínimas.												
Materias primas fraccionadas (almacenadas en envases similares a los del envase original del fabricante y bajo las mismas condiciones controladas establecidas en la etiqueta)	Definido por cada "producto- proceso- empresa"	Apariencia y límites microbianos cuando aplique												
Soluciones preparadas, pastas, soluciones y suspensiones para recubrimiento.	Definido por cada "producto- proceso- empresa"	Aspecto, viscosidad, sedimentación, pH y límites microbianos cuando aplique												
Granulados	Descripción, valoración, sustancias relacionadas, contenido de agua, distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, densidad empaquetada, ángulo de reposo	Inicial, 15, 30, 45 días												

<table border="1"> <tr> <td>Granulados</td> <td>Definido por cada "producto- proceso- empresa"</td> <td>Aspecto, humedad, densidad aparente y densidad compactada.</td> </tr> <tr> <td>Mezclas (secas y húmedas)</td> <td>Definido por cada "producto- proceso- empresa"</td> <td>Apariencia, límites microbianos, humedad, uniformidad de contenido.</td> </tr> <tr> <td>Tabletas sin recubrir (almacenadas en contenedores adecuados)</td> <td>Definido por cada "producto- proceso- empresa"</td> <td>Apariencia, dureza, desintegración, disolución (si alguno de los anteriores se modifica), límites microbianos.</td> </tr> <tr> <td>Tabletas recubiertas (almacenadas en contenedores adecuados).</td> <td>Definido por cada "producto- proceso- empresa"</td> <td>Apariencia, dureza, desintegración, disolución (si alguno de los anteriores se modifica).</td> </tr> </table> <p>Lo anterior con base en los estudios de Validación y conocimiento de Estabilidad de cada producto, proceso y empresa. Adicionalmente a esto el promovente indica que no se puede generalizar porque se caería en contradicción.</p>	Granulados	Definido por cada "producto- proceso- empresa"	Aspecto, humedad, densidad aparente y densidad compactada.	Mezclas (secas y húmedas)	Definido por cada "producto- proceso- empresa"	Apariencia, límites microbianos, humedad, uniformidad de contenido.	Tabletas sin recubrir (almacenadas en contenedores adecuados)	Definido por cada "producto- proceso- empresa"	Apariencia, dureza, desintegración, disolución (si alguno de los anteriores se modifica), límites microbianos.	Tabletas recubiertas (almacenadas en contenedores adecuados).	Definido por cada "producto- proceso- empresa"	Apariencia, dureza, desintegración, disolución (si alguno de los anteriores se modifica).	<table border="1"> <tr> <td>Tabletas sin recubrir - núcleos (almacenadas en contenedores adecuados)</td> <td>Descripción, friabilidad, dureza, desintegración, disolución o perfil de disolución, valoración, productos de degradación/sustancias relacionadas, uniformidad de dosis, límites microbianos</td> <td>Inicial, 30, 45, 60, 90 días</td> </tr> <tr> <td>Tabletas recubiertas (almacenadas en contenedores adecuados)</td> <td>Descripción, apariencia, friabilidad, dureza, desintegración, disolución o perfil de disolución, valoración, productos de degradación/sustancias relacionadas, contenido de agua, límites microbianos</td> <td>Inicial, 30, 45, 60, 90 días</td> </tr> </table> <p>Adicionalmente se incluye la referencia con el siguiente texto: "3.12 WHO. Technical Report Series, No. 992. Annex 4. General guidance on hold-time studies, 2015. Disponible en el enlace: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex4-TRS992.pdf"</p>	Tabletas sin recubrir - núcleos (almacenadas en contenedores adecuados)	Descripción, friabilidad, dureza, desintegración, disolución o perfil de disolución, valoración, productos de degradación/sustancias relacionadas, uniformidad de dosis, límites microbianos	Inicial, 30, 45, 60, 90 días	Tabletas recubiertas (almacenadas en contenedores adecuados)	Descripción, apariencia, friabilidad, dureza, desintegración, disolución o perfil de disolución, valoración, productos de degradación/sustancias relacionadas, contenido de agua, límites microbianos	Inicial, 30, 45, 60, 90 días
Granulados	Definido por cada "producto- proceso- empresa"	Aspecto, humedad, densidad aparente y densidad compactada.																	
Mezclas (secas y húmedas)	Definido por cada "producto- proceso- empresa"	Apariencia, límites microbianos, humedad, uniformidad de contenido.																	
Tabletas sin recubrir (almacenadas en contenedores adecuados)	Definido por cada "producto- proceso- empresa"	Apariencia, dureza, desintegración, disolución (si alguno de los anteriores se modifica), límites microbianos.																	
Tabletas recubiertas (almacenadas en contenedores adecuados).	Definido por cada "producto- proceso- empresa"	Apariencia, dureza, desintegración, disolución (si alguno de los anteriores se modifica).																	
Tabletas sin recubrir - núcleos (almacenadas en contenedores adecuados)	Descripción, friabilidad, dureza, desintegración, disolución o perfil de disolución, valoración, productos de degradación/sustancias relacionadas, uniformidad de dosis, límites microbianos	Inicial, 30, 45, 60, 90 días																	
Tabletas recubiertas (almacenadas en contenedores adecuados)	Descripción, apariencia, friabilidad, dureza, desintegración, disolución o perfil de disolución, valoración, productos de degradación/sustancias relacionadas, contenido de agua, límites microbianos	Inicial, 30, 45, 60, 90 días																	

165.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 11, se propone modificar el texto: "Esta Norma es equivalente a los siguientes estándares internacionales." Por el texto: "Esta Norma concuerda parcialmente con los siguientes documentos técnicos."</p>	<p>Se acepta parcialmente el comentario, para quedar como sigue: 11. "Esta Norma es parcialmente equivalente a los estándares internacionales."</p>
------	--	---

166.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 11.4, se propone modificar el texto: "International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms (Nov. 1996)." Por el texto: "... ICH Harmonised Tripartite Guideline..." Lo anterior con la finalidad de eliminar la palabra ICH que se encuentra repetida.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "11.4 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms (Nov. 1996)."</p>
------	--	--

167.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 11.5, se propone modificar el texto: "International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Feb. 2002)." Por el texto: "... ICH Harmonised Tripartite Guideline..." Lo anterior con la finalidad de eliminar la palabra ICH que se encuentra repetida.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "11.5 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Feb. 2002)."</p>
------	---	---

168.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 11.6, se propone modificar el texto: "International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH ICH Harmonised Tripartite Guideline 5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological / Biological Products." Por el texto: "... ICH Harmonised Tripartite Guideline..." Lo anterior con la finalidad de eliminar la palabra ICH que se encuentra repetida.</p>	<p>Se acepta el comentario, para quedar como sigue: "11.6 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH Harmonised Tripartite Guideline 5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products."</p>
------	--	--

169.	<p>Comité de Estadística de la CPFEUM</p> <p>En el punto 12. <i>Bibliografía</i>, se propone incluir la siguiente referencia: "Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists, 2nd Edition, Connors K. A., Amidon G. L. and Stella V. J., J. Wiley and Sons, USA (1986)" Lo anterior debido a que la referencia citada incluye monografías de estabilidad.</p>	<p>Se acepta el comentario, por lo tanto se incluye la referencia en los siguientes términos: "12.20 Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists, 2nd Edition, Connors K. A., Amidon G. L. and Stella V. J., J. Wiley and Sons, USA (1986)"</p>
------	--	--

170.	<p>Birmex</p> <p>En el punto 12. <i>Bibliografía</i>, se propone incluir el documento de la OMS.</p>	<p>Se acepta el comentario, por lo tanto se incluye la referencia en los siguientes términos: "12.21 World Health Organization. Guidelines on stability evaluation of vaccines Annex_3_WHO_TRS_962-3"</p>
------	---	--

	Cambio en el envase primario o inclusión de un alterno.	NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	
	Cambio en el periodo de caducidad	NO APLICA		3 Lotes a estabilidad a largo plazo completo.	
	Cambio o inclusión de acondicionador primario	NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	NO APLICA	
	Inclusión de combo	NO APLICA	NO APLICA	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	
	Inclusión de nueva concentración.	NO APLICA	NO APLICA	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	
	Cambio en el diluyente	NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	NO APLICA	
	Cambio en las condiciones de almacenamiento y conservación	NO APLICA	NO APLICA	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	
	<p>Lo anterior con la finalidad de homologar criterios de inclusión para el fabricante alterno del API en registros nuevos y modificación. (lineamiento: CAS/OR/01/868/2013) "Lineamientos por que se establecen los requisitos para cambio de fabricante de fármaco o inclusión de fabricantes alternos"</p>				
172.	<p>Subcomité de Insumos para la Salud Se solicita que en toda la Norma cuando se use el término "Ensayo" se reemplace por el término "Valoración"</p>			<p>Se acepta el comentario.</p>	

Ciudad de México, a 28 de abril de 2016.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Julio Salvador Sánchez y Tépoz.**- Rúbrica.