



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

**COMENTARIOS**

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de mayo hasta el 30 de junio de 2026, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sita en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México, o al correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

Nombre: \_\_\_\_\_  
Institución o empresa: \_\_\_\_\_  
Teléfono: \_\_\_\_\_

Cargo: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_  
Correo electrónico: \_\_\_\_\_

**TEXTO NUEVO**

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>APÉNDICE III. INFORMATIVO. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS</b>		
<b>ANEXO D. ESTUDIOS DE COMPARABILIDAD</b>		
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>		
En este apartado se proporcionan lineamientos de carácter <b>informativo</b> , para auxiliar a los laboratorios de análisis de Control de Calidad de los fabricantes de insumos para la salud, para llevar a cabo los Estudios de Comparabilidad (figura 1, APÉNDICE III. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS) de un método analítico alternativo (previamente validado) con un método analítico farmacopeico, mediante un <b>enfoque de pruebas estadísticas de equivalencia</b> , sin dejar de lado que también el usuario podrá utilizar otros enfoques para demostrar la comparabilidad de sus procesos analíticos.		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>El concepto de Estudios de Comparabilidad a través de pruebas de equivalencia se encuentra ampliamente documentado por diferentes organismos internacionales como son la <i>Farmacopea Europea (EP)</i>, la <i>Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP)</i>, así como la guía <i>ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials</i> y la <i>OMS (Annex 7 WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing)</i>.</p>		
<p>Conforme con el Reglamento de Insumos para la Salud, se indica que la secretaría fijará las características que deberá reunir un producto para ser considerado como medicamento u otro Insumo en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos o en las Normas correspondientes. Asimismo, <b>“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”</b>. 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>Es importante mencionar que las prácticas de sustituir métodos analíticos oficiales</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>(farmacopeicos) para la evaluación de aditivos, fármacos y preparados farmacéuticos es responsabilidad del usuario, y en caso de controversia los procedimientos (métodos) analíticos indicados en la FEUM serán los autorizados para evaluar la calidad, seguridad y eficacia de insumos o productos que se comercialicen en territorio nacional.</p>		
<p><b>2. GENERALIDADES</b></p>		
<p>Cuando los laboratorios de análisis de Control de Calidad (usuario) lleven a cabo en sus instalaciones la implementación del uso de métodos analíticos alternativos (no farmacopeicos), ya sea por actualización de tecnología, procesos de mejora para aumentar la eficiencia de los laboratorios con base en la disminución de tiempos de análisis, reducción de costos de operación o cualquier otro escenario, deben considerar lo siguiente:</p>		
<p>a) El diseño y desarrollo del método alternativo debe cumplir con su <i>Perfil Analítico Objetivo (PAO)</i>.</p>		
<p>b) La calificación del desempeño de dicho método debe cumplir con el Apéndice III Validación de Métodos Analíticos.</p>		
<p>c) La demostración de la comparabilidad al método analítico oficial, mediante el uso de herramientas estadísticas apropiadas.</p>		
<p>Es recomendable que el usuario que ha llevado a cabo la implementación y uso del método analítico</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>alternativo y ha ejecutado de manera satisfactoria la demostración de su comparabilidad, solicite a FEUM su evaluación para su posible inclusión acorde con lo establecido en su Apéndice III. Validación de Métodos Analíticos.</p>		
<p><b>3. ESTUDIOS COMPARATIVOS</b></p>		
<p>Los Estudios Comparativos consisten en una serie de pruebas en el laboratorio encaminadas para proveer evidencia que dos métodos analíticos no tienen diferencias en su aplicación bajo los enfoques de exactitud y precisión, o en su defecto, las diferencias son menores que el criterio de importancia práctica en su intención de uso (naturaleza del método); por lo tanto, ambos métodos pueden ser considerados equivalentes o mejores al método analítico original. En principio, los Estudios Comparativos pueden evaluarse mediante tres enfoques generales (comparación simple, pruebas de significancia estadística y pruebas de equivalencia estadística).</p>		
<p><b>3.1 Comparación simple</b></p>		
<p>En este enfoque, los resultados obtenidos se comparan con los límites absolutos de aceptación, que previamente el usuario ha definido a partir de su experiencia o en algunas circunstancias son derivados de consideraciones en el uso de técnicas de análisis (ejemplo cromatografía, fisicoquímicas, microbiológicas, etc.).</p>		
<p>El uso de este enfoque tiene implicaciones y limitaciones en cuanto a la validez de las</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>conclusiones, ya que limita la comparación a la precisión, estableciendo la variabilidad (menor) de las medias como criterio de aceptación, y tanto el error tipo <math>\alpha</math> (riesgo del fabricante), como el error tipo <math>\beta</math> (riesgo del consumidor) no son controlados durante dichas pruebas.</p>		
<b>3.2 Prueba de significancia estadística</b>		
<p>Este enfoque “tradicional”, consiste en comparar la precisión con una prueba F de Fisher y la exactitud con una prueba <i>t Student</i> entre dos series de datos, o en el caso de más de dos series, se lleva la comparación con un análisis de varianzas. Este enfoque asume que no hay diferencia entre las dos series o no hay diferencia para un valor de referencia.</p>		
<p>Este enfoque tiene algunas limitaciones para evaluar equivalencia, por ejemplo, la prueba t (tradicional) tiene la siguiente serie de hipótesis:</p>		
<p><b>Hipótesis nula</b></p>	<p><math>H_0: \mu_2 - \mu_1 = 0</math></p>	<p>Donde la hipótesis nula no se rechaza si el intervalo de confianza incluye cero y se rechaza si el intervalo de confianza bilateral sobre la diferencia entre las medias de la población excluye cero.</p>
<p><b>Hipótesis alternativa</b></p>	<p><math>H_a: \mu_2 - \mu_1 \neq 0</math></p>	
<p>Dado que la equivalencia sería rechazada si se rechazara la hipótesis nula. Desde el punto de vista operativo, esto es lo mismo que rechazar la hipótesis nula si el intervalo de confianza bilateral de la media no incluye cero. El error de tipo I para esta prueba, es el error de declarar falsamente una diferencia distinta de cero, o el error de declarar</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
falsamente la no equivalencia, que es el riesgo del Laboratorio.		
El uso de la prueba t (tradicional) para la determinación de la equivalencia es una forma bastante inapropiada de aplicar esta herramienta estadística. Ya que esta prueba está diseñada para encontrar la existencia de una diferencia estadísticamente significativa, y no está diseñada para encontrar la equivalencia. En otras palabras, el usuario quiere demostrar $\mu_1 = \mu_2$ , mientras que la prueba t (tradicional) trata de encontrar evidencia en su contra, encontrando que los resultados de los dos métodos son diferentes. Esto anula el propósito de la evaluación de equivalencia, por lo que de acuerdo con el <b>ANEXO C. Enfoque de Ciclo de Vida de los Procesos Analíticos</b> del Apéndice III. Validación de Métodos Analíticos, se recomienda utilizar la prueba de equivalencia estadística.		
<b>3.3 Prueba de equivalencia estadística</b>		
Esta prueba es conocida como <b>Prueba de Equivalencia</b> (Two one sided test = TOST), que básicamente invierten el objetivo para demostrar una similitud significativa en lugar de una diferencia significativa que puede carecer de relevancia analítica como ya se describió en el numeral anterior.		
Este tipo de pruebas tienen un comportamiento científicamente lógico, porque la potencia aumenta con el aumento del tamaño de la muestra. Sin		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*									
embargo, para restringir el error tipo $\alpha$ , requerirá un número suficiente de determinaciones.											
Este enfoque, supone que los datos de dos poblaciones (fuentes) surgen independientemente de poblaciones distribuidas normalmente que tienen medias distintas, denotadas como $\mu_1, \mu_2$ , y una desviación estándar común, denotada como $\sigma$ . El procedimiento TOST establece dos hipótesis nulas ( $H_0$ ) y las correspondientes hipótesis alternativas ( $H_a$ ) sobre la diferencia entre las dos medias poblacionales de la siguiente manera:											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Hipótesis 1</th> <th>Hipótesis 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Hipótesis nula</b></td> <td><math>H_{01}: \mu_2 - \mu_1 \geq E</math></td> <td><math>H_{02}: \mu_2 - \mu_1 \leq -E</math></td> </tr> <tr> <td><b>Hipótesis alternativa</b></td> <td><math>H_{a1}: \mu_2 - \mu_1 &lt; E</math></td> <td><math>H_{a2}: \mu_2 - \mu_1 &gt; -E</math></td> </tr> </tbody> </table>		Hipótesis 1	Hipótesis 2	<b>Hipótesis nula</b>	$H_{01}: \mu_2 - \mu_1 \geq E$	$H_{02}: \mu_2 - \mu_1 \leq -E$	<b>Hipótesis alternativa</b>	$H_{a1}: \mu_2 - \mu_1 < E$	$H_{a2}: \mu_2 - \mu_1 > -E$	
	Hipótesis 1	Hipótesis 2									
<b>Hipótesis nula</b>	$H_{01}: \mu_2 - \mu_1 \geq E$	$H_{02}: \mu_2 - \mu_1 \leq -E$									
<b>Hipótesis alternativa</b>	$H_{a1}: \mu_2 - \mu_1 < E$	$H_{a2}: \mu_2 - \mu_1 > -E$									
El valor $E$ se denomina <i>Límite de Equivalencia</i> , que representa la diferencia en el caso más desfavorable entre las dos medias.											
<b>4. PROTOCOLO DEL ESTUDIO</b>											
Antes de realizar el Estudio de Comparación, se debe emitir un protocolo, el cual debe ser aprobado por la unidad de Calidad.											
<b>4.1 Generalidades</b>											
El protocolo de Estudios de Comparación consiste en establecer o demostrar que el método analítico alterno destinado a sustituir al método analítico farmacopeico es efectivamente aceptable. Las implicaciones regulatorias del cambio ya fueron discutidas en la introducción de este apartado.											



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>El tipo de comparación utilizado puede ser diferente para cada una de las características de desempeño del método analítico en cuestión. Por ejemplo, se puede utilizar una prueba de equivalencia estadística para la exactitud, mientras que una prueba de no inferioridad se puede utilizar para una precisión intermedia.</p>		
<p>La elección de las muestras utilizadas en los Estudios de Comparación depende de la finalidad del uso del método y del objetivo del protocolo. En el caso de los métodos indicativos de estabilidad, las muestras sometidas a estrés o muestras de los protocolos de Estabilidad pueden incluirse en el Estudio de Comparación.</p>		
<p>Al definir los Límites de Equivalencia se deben tener en cuenta las especificaciones del producto y el historial del proceso. El número de muestras que se compararán para cada característica de desempeño del método dependerá del tipo de categoría de comparación y de la diferencia permitida.</p>		
<p>Para demostrar estadísticamente una exactitud comparable, se pueden utilizar intervalos de confianza (IC) bilaterales para las pruebas de equivalencia y se infiere la equivalencia si el IC del 95 % se encuentra dentro de los Límites de Equivalencia preespecificados.</p>		
<p><b>4.2 Contenido del Protocolo.</b></p>		
<p>El contenido debe establecer (sin ser limitativo), la estrategia de ejecución del estudio, desde la</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
definición del objetivo, el alcance, los elementos necesarios para el diseño y ejecución del estudio, así como sus criterios de aceptación:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Objetivo:</b> En algunos casos, el objetivo puede ser demostrar la superioridad del método analítico alternativo en relación con el método analítico farmacopeico, sin embargo, en la mayoría de los casos puede ser suficiente demostrar la no inferioridad o la equivalencia.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Alcance:</b> Se debe definir el tipo de proceso analítico que tendrá el alcance del estudio, es decir, qué tipo de atributo de calidad y la etapa (producto terminado, producto en proceso, estabilidad, etc.).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Elementos del Estudio:</b> Definición de materiales como son el (las) sustancias de referencia, el tipo de muestra, los insumos, equipos, instrumentos, equipos requeridos por ambos métodos analíticos, entre otros.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diseño del Estudio:</b> Se debe incluir la definición del diseño de experimentos y sus elementos que se van a realizar, donde se incluya:</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tipo de prueba estadística,</li> </ul> </li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Definición del límite de equivalencia,</li> </ul> </li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Riesgo del consumidor,</li> </ul> </li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Precisión estimada, y</li> </ul> </li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tamaño de muestra.</li> </ul> </li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evaluación de datos del Estudio:</b> Se debe incluir una representación gráfica para describir y</li> </ul>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>evaluar la distribución de los datos, obtener información sobre el signo matemático y la magnitud de la diferencia entre las medias de los resultados del método analítico alternativo y el método analítico oficial de la farmacopea, además de informar los estadígrafos básicos (mínimo, máximo, media y desviación estándar).</p>		
<p>• <b>Criterios de aceptación del Estudio:</b> Descripción detallada de los criterios del estudio (véase numeral 5).</p>		
<p><b>5. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DEL ESTUDIO</b></p>		
<p><b>5.1 Generalidades</b></p>		
<p>Para la evaluación del Estudio, es importante destacar que la "<b>comparación</b>" no implica "<b>igualdad</b>" más bien, debe entenderse en el sentido de que el método analítico alternativo es suficientemente similar al método analítico oficial de la farmacopea y, por lo tanto, cumple los criterios de aceptación del Estudio de Comparación.</p>		
<p>La definición de "comparable" debe decidirse de antemano en el diseño del estudio. Como ejemplo común, para ser considerado comparable, puede decidirse que las medias de dos métodos analíticos pueden diferir con un nivel de confianza aceptable en no más de una cantidad considerada prácticamente importante. Este criterio de aceptación se denomina comúnmente Limite de Equivalencia (E).</p>		
<p><b>5.2 Categorías de Comparación</b></p>		

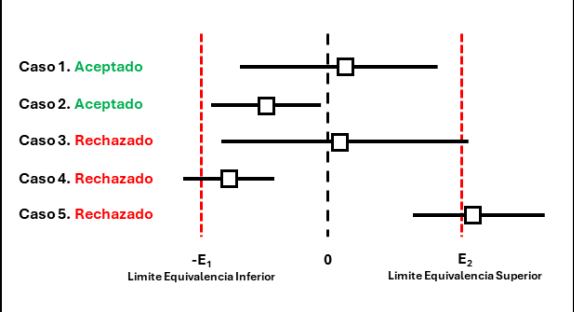


“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Para fines de estudios de comparación, se establecen tres categorías de comparación con respecto a la definición del atributo de calidad y el nivel de desempeño del método en cuestión:</p>		
<p><b>5.2.1 Demostración de equivalencia</b></p>		
<p>Para la equivalencia, el intervalo de confianza del 95 % para la diferencia de medias del método analítico alternativo en comparación con el método analítico oficial debe estar dentro de los Límites de Equivalencia Inferior y Superior preespecificados. Cabe señalar que existen dos límites de equivalencia, <math>-E</math>, o, <math>E</math>, debido a la necesidad de detectar un cambio potencial en cualquier dirección. Normalmente estos límites son simétricos alrededor de cero.</p>		
<p><b>5.2.2 Demostración de no inferioridad</b></p>		
<p>Para demostrar la no inferioridad, el intervalo de confianza del 95 % para la diferencia de medias del método analítico alternativo en comparación con el método analítico oficial debe caer a la derecha de un Límite de no inferioridad preespecificado. Cabe señalar que sólo es considerado alguno de los límites de equivalencia <math>-E</math> o <math>E</math>, conforme con el objetivo que se quiera contrastar.</p>		
<p><b>5.2.3 Demostración de superioridad</b></p>		
<p>Para demostrar la superioridad, el intervalo de confianza del 95 % para la diferencia de medias del método analítico alternativo en comparación</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
con el método analítico oficial debe estar completamente a la derecha de 0 (sin diferencia).		
<b>5.3 Cumplimiento de Criterios del Estudio</b>		
En primer lugar, cualquier prueba de aptitud del sistema establecida por el método analítico oficial de farmacopea debe estar en cumplimiento para todas las series realizadas.		
El cumplimiento de los Límites de Equivalencia (E) predefinidos indica que se puede utilizar el método analítico alternativo en lugar del método analítico oficial de farmacopea (Figura 1).		
 <p> <b>Caso 1. Aceptado</b>  <b>Caso 2. Aceptado</b>  <b>Caso 3. Rechazado</b>  <b>Caso 4. Rechazado</b>  <b>Caso 5. Rechazado</b> </p> <p> <input type="checkbox"/> Representa la diferencia de promedios (medias).      — Representa el intervalo de confianza.      : : Las barras verticales representan los Límites de Equivalencia predefinidos.   </p> <p>     -E<sub>1</sub>      0      E<sub>2</sub>      Limite Equivalencia Inferior      Limite Equivalencia Superior   </p>		
<i>Figura 1: Criterios del estudio de comparación</i>		
<b>Criterios del estudio de comparación.</b>		
<b>Caso 1:</b> Hay poca diferencia entre los resultados (medias) de los dos métodos analíticos y el intervalo de confianza está dentro de los Límites de Equivalencia. Se acepta la equivalencia.		
<b>Caso 2:</b> A pesar de una diferencia significativa entre los resultados (medias) de los dos métodos analíticos, el intervalo de confianza se encuentra dentro de los Límites de Equivalencia. Se acepta la		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>equivalencia ya que se considera que la diferencia de medias es prácticamente aceptable.</p>		
<p><b>Caso 3:</b> Hay poca diferencia entre los resultados (medias) de los dos métodos analíticos, pero el intervalo de confianza va más allá del Límite de Equivalencia Superior. Se rechaza la equivalencia. Sin embargo, existe una buena posibilidad de que sea posible demostrar la equivalencia mediante la realización de experimentos adicionales.</p>		
<p><b>Caso 4:</b> Existe una diferencia significativa entre los resultados (medias) de los dos métodos analíticos, y el intervalo de confianza se sale del Límite de Equivalencia Inferior. Se rechaza la equivalencia. Hay pocas posibilidades de que sea posible demostrar la equivalencia mediante la realización de experimentos adicionales porque el intervalo de confianza ya es bastante estrecho.</p>		
<p><b>Caso 5:</b> La diferencia de resultados (medias) de los dos métodos analíticos está por encima del Límite de Equivalencia Superior. Se rechaza la equivalencia.</p>		
<p><b>6. REPORTE DEL ESTUDIO</b></p>		
<p>Una vez que el Estudio de Comparación se ha completado exitosamente, el Laboratorio debe elaborar un reporte que describa los resultados obtenidos con respecto a los criterios de aceptación, junto con sus conclusiones que confirmen la equivalencia o no, del método analítico alternativo contra el método analítico farmacopeico. El reporte debe ser aprobado por la</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
Unidad de Calidad junto con el expediente que integre el protocolo, evidencia analítica y las desviaciones cerradas, documentadas y justificadas (cuando aplique).		
<b>7. ELEMENTOS DEL ESTUDIO</b>		
Con el fin de abordar adecuadamente todas las contribuciones analíticas en los resultados del estudio, cada una de las series realizadas deben ser independiente, es decir, debe incluir el método analítico completo y su estrategia de control analítica para cada una de sus operaciones unitarias (ejemplo: preparación de estándares de referencia o la calibración del instrumento, la preparación de la muestra, calidad requerida para los análisis, adecuabilidad del sistema, cálculos).		
<b>7.1 Sustancias de Referencia</b>		
Las Sustancias de Referencia de FEUM son apropiadas para los fines del método analítico oficial, de acuerdo con el uso descrito en la monografía, deberá utilizarse la sustancia de referencia establecida por la FEUM, y cuando no se encuentre disponible en ésta, utilizar una Sustancia de Referencia acorde con lo indicado en el capítulo de <i>Generalidades</i> en el apartado de Sustancias de Referencia y el apéndice V de <i>Buenas Prácticas de Laboratorio de la FEUM</i> .		
<b>7.2 Muestras para el estudio</b>		
La <b>elección de las muestras</b> para las pruebas requiere una cuidadosa consideración. Es preferible probar una muestra auténtica, es decir,		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>una muestra homogénea de un lote de insumo / producto (no placebos cargados) con ambos métodos analíticos. Si no se dispone de <b>muestras auténticas para evaluar métodos categoría II</b>, las <b>muestras pueden prepararse</b>, por ejemplo, mediante la adición de impurezas o mediante una degradación forzada en condiciones controladas.</p>		
<p>Es importante que el material elegido sea representativo del material que puede probarse en el uso rutinario del procedimiento. Se debe tener en cuenta lo siguiente a la hora de seleccionar muestras representativas.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe cubrirse la variabilidad esperada de los valores cuantitativos del atributo del producto que se está evaluando, por ejemplo, la concentración. Puede ser beneficioso considerar la inclusión de muestras que se sabe que están cerca del límite de especificación, si están disponibles.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe tener en cuenta cualquier variabilidad esperada de la matriz de la muestra.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En el caso de los métodos que generan resultados múltiples, por ejemplo, una determinación de impurezas, la elección de las muestras debe permitir Estudios Comparativos de todos los resultados individuales pertinentes para garantizar que el método alternativo sea comparable para el uso previsto completo del método analítico oficial de la farmacopea.</li> </ul>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Estas consideraciones pueden contribuir a decidir si <b>un solo lote</b> es apropiado para el estudio de comparabilidad o si se requieren varios lotes del artículo de prueba para obtener muestras representativas. Esto tendrá un impacto en el diseño de estudio elegido para el estudio de comparabilidad en términos del <b>tamaño de la muestra</b> y los experimentos seleccionados.</p>		
<p><b>7.3 Descripción detallada de ambos métodos analíticos</b></p>		
<p>Se debe incluir la descripción de cada método y su estrategia de control analítica que fue calificada en su estudio de calificación del desempeño (verificación del método analítico farmacopeico y validación del método alternativo).</p>		
<p>La estrategia de control analítica debe contener cada una de sus operaciones unitarias, como ejemplo: preparación de sustancias de referencia, tiempos de estabilidad analítica, calibración del instrumento (cuando aplique), la preparación de la muestra incluyendo tipo de filtro y estabilidad analítica, calidad requerida para los análisis, como es la adecuabilidad del sistema, y la evaluación de cálculos y resultados para expresar el valor reportable.</p>		
<p><b>8. DISEÑO DEL ESTUDIO</b></p>		
<p>Para permitir el uso de los enfoques de <b>pruebas de equivalencia</b> propuestos en este apartado, se recomienda que se realicen los mismos experimentos, cuando sea posible, utilizando las</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>mismas muestras, para el método analítico oficial y el método analítico alternativo en un formato de prueba directa.</p>		
<p><b>8.1 Criterios del Estudio</b></p>		
<p><b>8.1.1 Límite de Equivalencia (E)</b></p>		
<p>El Límite de Equivalencia será el valor de aceptación para llevar a cabo la comparación del método analítico alterno con respecto a los resultados obtenidos con el método analítico farmacopeico (original) con un nivel de confianza aceptable; por lo general, se aplica una combinación de conocimientos científicos y experiencia estadística para determinar un valor adecuado. En la <i>figura 1</i> se presentan los criterios de aceptación para el estudio.</p>		
<p><b>8.1.2 Riesgo del consumidor</b></p>		
<p>Se debe establecer la declaración del valor de probabilidad tipo I (<math>\alpha</math>) previo a la ejecución del estudio y para fines de pruebas de equivalencia debe ser planteado un <math>\alpha = 0.05</math>; donde supone un riesgo del 5 % que el Laboratorio declare falsamente la equivalencia del método analítico alternativo con respecto al método analítico oficial de farmacopea. Cualquier otro valor de probabilidad debe ser justificado científicamente por el laboratorio.</p>		
<p><b>8.1.3 Precisión estimada</b></p>		
<p>El laboratorio debe llevar a cabo la definición de la estimación de la precisión del método, con la finalidad de determinar el tamaño de muestra</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>(número de resultados) necesarios en el diseño del estudio de equivalencia, y llevar un adecuado control del riesgo (<math>\beta</math>) para del Laboratorio (potencia) y no rechazar el estudio de equivalencia falsamente.</p>		
<p>La estimación de precisión (<math>s_{\text{método}}</math>) puede obtenerse de los resultados del estudio de <i>Verificación de la Aplicabilidad del Método Farmacopeico</i> (original), mediante los resultados de repetibilidad (<math>s_r</math>) si se conoce que los factores de precisión intermedia no contribuyen a la variabilidad total del método.</p>		
<p>La precisión intermedia (<math>s_R</math>) debe utilizarse como estimación de precisión, si los factores investigados contribuyen de manera significativa en la variabilidad total del método analítico farmacopeico. Cualquier otra fuente para la estimación (ejemplos: trabajos de implementación o desarrollo del método, experiencia de análisis de rutina del producto / insumo / proceso, etc.), debe ser justificado por el laboratorio.</p>		
<p><b>8.1.4 Tamaño de muestra</b></p>		
<p>El cálculo de tamaño de muestra estimada con la potencia de la prueba estadística es esencial para establecer la comparabilidad de un método analítico farmacopeico con un método analítico alterno. Para este cálculo es necesario considerara con base en los resultados de la precisión tanto del método analítico farmacopeico como la del método analítico alterno hacer una estimación ponderada</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>de la precisión para poder estimar un tamaño de muestra que considere el nivel de significancia al 5.0% y con una potencia de la prueba. En este punto, la potencia de la prueba podría ser establecida dependiendo de los requerimientos de la autoridad sanitaria o de acuerdo con el nivel de riesgo realizado por el laboratorio analítico avalado por aseguramiento de calidad o podría ser establecida como sugiere <i>Shieh</i>* con un 80.0 % o un 90.0 %.</p>		
<p><b>8.2 Evaluación de datos del Estudio</b></p>		
<p><b>8.2.1 Prueba estadística de equivalencia</b></p>		
<p>La ejecución del Estudio de Comparación de Métodos Analíticos se debe gestionar mediante la prueba t de dos colas (procedimiento TOST = Two one sided test), ya que este tipo de diseño de muestras independientes es utilizado tanto para la evaluación de equivalencia de medias, como para las pruebas de no inferioridad.</p>		
<p>Los conjuntos de resultados de pruebas independientes deben generarse en un solo laboratorio con una cantidad de un solo material homogéneo (insumo / producto) por ambos métodos analíticos en condiciones de repetibilidad.</p>		
<p><b>8.2.2 Hipótesis del estudio</b></p>		
<p>El procedimiento TOST establece dos hipótesis nulas (<math>H_0</math>) y las correspondientes hipótesis alternativas (<math>H_a</math>) sobre la diferencia entre las dos medias poblacionales de la siguiente manera:</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice		Debe decir		Justificación*
	<b>Hipótesis 1</b>	<b>Hipótesis 2</b>		
<b>Hipótesis nula</b>	$H_{01}: \mu_2 - \mu_1 \geq E$	$H_{02}: \mu_2 - \mu_1 \leq -E$		
<b>Hipótesis alternativa</b>	$H_{a1}: \mu_2 - \mu_1 < E$	$H_{a2}: \mu_2 - \mu_1 > -E$		
<p>Donde, este procedimiento TOST indica el supuesto que los datos de dos poblaciones surgen independientemente de poblaciones distribuidas normalmente que tienen medias distintas, denotadas como <math>\mu_1, \mu_2</math>, y una desviación estándar común, denotada como <math>\sigma</math>.</p>				
<p>Se deben verificar los supuestos estadísticos relacionados con el diseño del estudio o la distribución de los datos. La normalidad de los resultados es una suposición habitual que puede probarse mediante representaciones gráficas o pruebas estadísticas. Conocimientos previos (por ejemplo, a partir de la literatura científica o de los datos existentes) también pueden ser utilizados. Se puede realizar una transformación de datos (por ejemplo, logaritmo) para lograr la normalidad de los datos que se van a analizar.</p>				
<p>La varianza experimental del método analítico alternativo debe ser comparable a la del método analítico oficial de la farmacopea cuando se implementa en el laboratorio; puede ser aceptable una varianza mucho menor (mejor precisión) del método analítico alternativo. Las varianzas pueden</p>				



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
compararse mediante un gráfico descriptivo o una prueba estadística.		
<b>8.3 Evaluación estadística de los resultados</b>		
El objetivo de la evaluación estadística es comprobar la equivalencia de los resultados medios obtenidos con los dos procedimientos. Implica calcular la diferencia de medias entre los resultados y los límites de confianza asociados. La equivalencia de los resultados medios se demuestra si los límites de confianza están dentro de los Límites de Equivalencia definidos en el protocolo del estudio. Antes de llevar a cabo estos cálculos, se deben describir los datos y verificar las hipótesis pertinentes (por ejemplo, normalidad de los resultados).		
<b>8.4 Criterios de aceptación del Estudio</b>		
<b>8.4.1 Pruebas de equivalencia</b>		
Se debe calcular la diferencia de medias entre los resultados de los dos procedimientos (métodos analíticos) y los límites de confianza asociados. El emparejamiento de los resultados o las diferencias en las varianzas experimentales (es decir, una mejor precisión del método alternativo) deben tenerse en cuenta como parte del análisis estadístico, según corresponda.		
Los límites de confianza deben compararse con los límites de equivalencia definidos en el protocolo del estudio, lo que conduce a diferentes resultados posibles, algunos de los cuales se describen a continuación y se muestran en la <i>figura 1</i> .		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Nota.</b> El enfoque de prueba de equivalencia también se puede utilizar para ensayos biológicos. En los casos en que los resultados siguen una distribución logarítmica normal, los diversos criterios (resultados) que se muestran en la <i>figura 1</i>. son aplicables a los resultados transformados logarítmicos y a los límites de equivalencia.</p>		
<p><b>9. DISEÑO DEL ESTUDIO DE COMPARACIÓN. EJEMPLO A</b></p>		
<p>Un laboratorio de control de Calidad ha implementado y validado un método analítico alternativo al indicado en la monografía del preparado farmacéutico en la FEUM con el objetivo de optimizar tiempos de corrida y disminuir el costo de uso de disolventes para el análisis. El método analítico tiene una intensidad de uso para la valoración de principio activo en su producto terminado.</p>		
<p>El laboratorio ha llevado a cabo el estudio de comparación para evaluar el impacto de la posibilidad de cambiar por el método analítico alternativo. Por lo anterior, el laboratorio estableció un Límite de Equivalencia para la comparación de 2 unidades, considerando un riesgo para el consumidor del 5 % y una potencia del estudio de 90 % de probabilidad de rechazar falsamente la equivalencia. Del estudio de verificación de la aplicabilidad del método farmacopeico (método actual), se tomó la precisión estimada (<math>S_{estimada}</math>) a partir de los resultados reportados de desviación</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice		Debe decir												Justificación*
estándar de repetibilidad del método $s_r = 0.5$ unidades.														
<b>9.1 Criterios del Estudio</b>														
<b>Prueba estadística de equivalencia</b>														
Prueba <i>t</i> de dos colas (procedimiento TOST) para muestras independientes														
Límite de Equivalencia ( $\pm E$ ) = 2 unidades														
$\alpha = 0.05$														
Precisión estimada = 0.5 unidades														
Potencia = 90 %														
Tipo de muestra: 1 lote de Producto terminado														
Tamaño de muestra = 12 determinaciones como repetibilidad. <sup>2</sup>														
<sup>2</sup> Discusión para determinar tamaño de muestra, véase numeral 9.6														
<b>9.2 Resultados</b>														
Los resultados se muestran en la siguiente tabla y gráfica														
<b>Métodos Analíticos</b>	<b>Resultados (% valoración)</b>													
M1: Farmacopeico	101.2	100.9	101.1	100.2	101.0	101.1	101.3	101.2	101.4	101.5	100.9	100.9		
M2: Alternativo	102.3	103.7	100.9	101.8	104.1	103.0	102.5	102.6	102.8	102.3	101.3	95.5		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice		Debe decir			Justificación*
<p>Gráfica 1. Distribución Normal</p>					
<b>M1</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	
	101.06	0.33427896	100.2	101.5	
<b>M2</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	
	101.90	2.20742549	95.5	104.1	
<b>9.3 Cálculos</b>					
Las medias, varianzas, desviaciones estándar y grados de libertad para los dos métodos son:					
Cálculo de medias con (1)					
$\bar{X}_i = \frac{\sum_{j=1}^{n_j} X_{ij}}{n_i}, \quad i = 1, 2 \quad (1)$					
$\bar{X}_1 = \frac{101.2 + 100.9 + \dots + 100.9}{12} = 101.06 \%$					
$\bar{X}_2 = \frac{102.3 + 103.7 + \dots + 95.5}{12} = 101.90 \%$					
Cálculo de varianzas (2)					



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
$s_i^2 = \frac{\sum_{j=1}^{n_j} (X_{ij} - \bar{X}_i)^2}{(n_i - 1)}, i = 1, 2 \quad (2)$		
$s_1^2 = \frac{(101.2 - 101.06)^2 + (100.9 - 101.06)^2 \dots + (100.9 - 101.06)^2}{(12 - 1)} = 0.11174$		
$s_2^2 = \frac{(102.3 - 101.90)^2 + (103.7 - 101.90)^2 \dots + (95.5 - 101.90)^2}{(9 - 1)} = 4.87273$		
Cálculo de desviación estándar (3)		
$s_i = \sqrt{s_i^2}, i = 1, 2 \quad (3)$		
$s_1 = \sqrt{0.11174} = 0.33428 \%$		
$s_2 = \sqrt{4.87273} = 2.20743 \%$		
Nótese que la estimación de la desviación estándar del método analítico alternativo ( $s_2$ ) es aproximadamente <b>cuatro veces mayor</b> a la desviación estándar definida en el estudio (precisión estimada) a partir de la repetibilidad ( $s_1$ ) de la verificación de la aplicabilidad del método analítico farmacopeico.		
Cálculo de grados de libertad (4)		
$f_i = n_i - 1, i = 1, 2 \quad (4)$		
$f_i = n_i - 1 = 12 - 1 = 11$		
Cálculo de la desviación estándar agrupada y sus respectivos grados de libertad:		
$s_p = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}{(n_1 + n_2 - 2)}} \quad (5)$		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
$s_p = \sqrt{\frac{(12 - 1) 0.111 74 + (12 - 1) 4.87273}{(12 + 12 - 2)}} = 1.578 68 \%$		
Se supone que las varianzas de la muestra provienen de poblaciones que tienen varianzas iguales.		
$s_p^2 = \frac{(s_1^2 + s_2^2)}{2} \quad (6)$		
Si $n_1 = n_2 = n_1$ , entonces:		
$f_p = (n_1 + n_2 - 2) \quad (7)$		
$f_p = (12 + 12 - 2) = 22$		
La desviación estándar agrupada (5) con 22 grados de libertad:		
$s_p^2 = \frac{(s_1^2 + s_2^2)}{2} \quad (6)$		
$s_p^2 = \frac{(0.111 74 + 4.872 73)}{2} = 2.492 23$		
Cálculo de la diferencia entre las medias (8):		
$D = \bar{X}_2 - \bar{X}_1 \quad (8)$		
$D = 101.900 0 - 101.058 3 = 0.841 7 \%$		
Nótese que la media del método analítico alternativo es <b>0.8 % más alto</b> que la media obtenida por el método analítico oficial de farmacopea.		
Cálculo del error estándar de la diferencia de medias (9):		

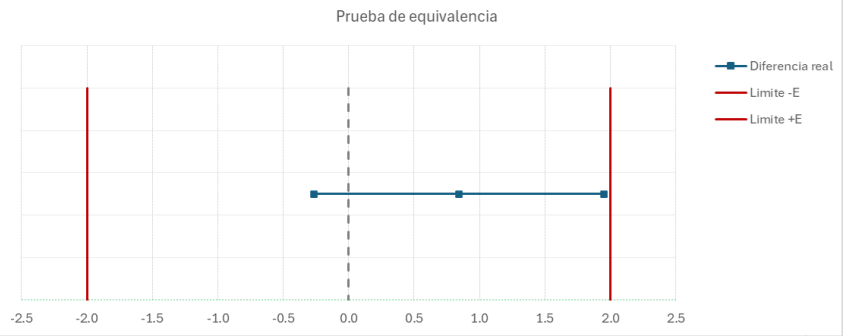


“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
$s_D = s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$	(9) si $n_1 = n_2 = n$ , entonces $s_D = s_p \sqrt{\frac{2}{n}}$	
$s_D = 1.57868 \sqrt{\frac{2}{12}} = 0.64449\%$ con 22 grados de libertad (igual que el de $s_p$ ).		
<b>9.4 Prueba estadística de equivalencia</b>		
Cálculo de los límites de confianza superior (LCS) e inferior (LCI) para el intervalo de confianza bilateral del 100 (1 - 2α) % en la diferencia verdadera.		
El percentil 95 de la <i>t</i> de Student con 22 grados de libertad es 1.717.		
El límite de confianza superior (10) y el límite de confianza inferior (11) para la diferencia de medias son:		
$LCS = D + t_{s_D} \quad (10)$		
$LCS = 0.8417\% + (1.717)(0.64449\%) = 1.9484\%$		
$LCI = D - t_{s_D} \quad (11)$		
$LCI = 0.8417\% - (1.717)(0.64449\%) = -0.2650\%$		
<b>9.5 Criterios de aceptación</b>		
Si el intervalo de confianza está completamente contenido dentro de los límites de equivalencia (0 ± E), equivalentemente si $LCI > -E$ y $LCS < E$ , entonces se acepta la equivalencia. De lo contrario, se debe rechazar la equivalencia.		
El intervalo de confianza bilateral del 90% sobre la diferencia real es de - 0.265 0 a 1.948 4 % y está completamente contenido dentro del intervalo de equivalencia de - 2 a 2 %. Dado que:		

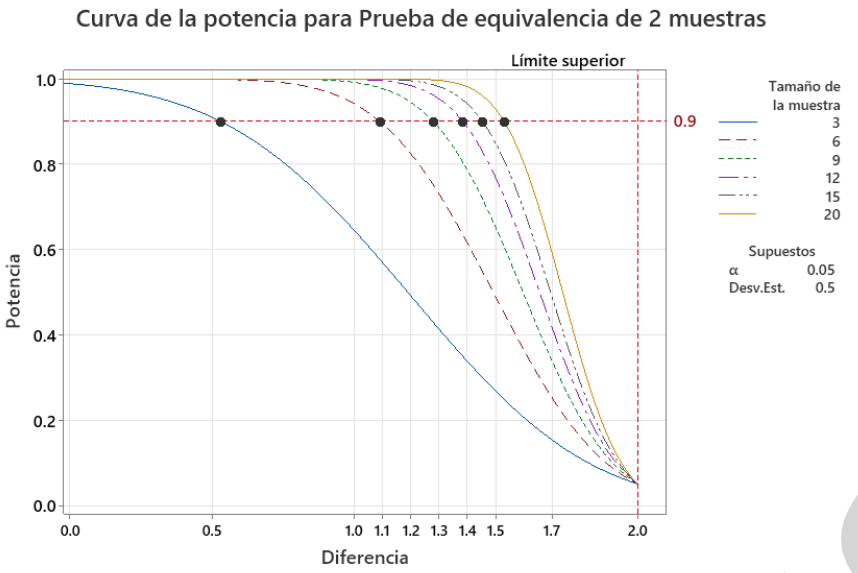


“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice			Debe decir		Justificación*
Requisitos		Resultados	Conclusión		
Criterio 1	$LCI > -E$	$-0.2650 > -2$	Cumple criterio	<b>Caso 1:</b> Hay poca diferencia entre los resultados (medias) de los dos métodos analíticos y el intervalo de confianza está dentro de los Límites de Equivalencia. Se acepta la equivalencia.	
Criterio 2	$LCS < E$	$1.9484 < 2$	Cumple criterio		
<p>Prueba de equivalencia</p>  <p><b>Gráfica 2. Prueba de equivalencia.</b></p>					
<p><b>9.6 Determinación del tamaño de muestra a partir de herramienta estadística “curva de potencia”.</b></p>					
<p>El laboratorio definió que el tamaño de muestra (<math>n = 12</math>) necesario para el estudio de equivalencia con base en la estimación (potencia 90 %) de obtener una adecuada resolución para encontrar diferencias entre los métodos menor al 2 %.</p>					



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*																					
 <p>Gráfico 3. Curva de potencia para prueba de equivalencia de 2 muestras con <math>\alpha = 0.05</math> y una precisión estimada = 0.5 unidades</p>																							
<p>En la siguiente tabla se muestra el resumen del gráfico 3, donde se representan las curvas de potencia (0.9) para diferentes tamaños de muestra y su relación con la diferencia:</p>																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tamaño de la muestra (n)</th> <th>Potencia</th> <th>Diferencia absoluta (d)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3</td> <td>0.9000</td> <td>0.5303300</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>0.9000</td> <td>1.0908400</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>0.9000</td> <td>1.2788400</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>0.9000</td> <td>1.3832700</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>0.9000</td> <td>1.4522500</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>0.9000</td> <td>1.5288000</td> </tr> </tbody> </table>	Tamaño de la muestra (n)	Potencia	Diferencia absoluta (d)	3	0.9000	0.5303300	6	0.9000	1.0908400	9	0.9000	1.2788400	12	0.9000	1.3832700	15	0.9000	1.4522500	20	0.9000	1.5288000		
Tamaño de la muestra (n)	Potencia	Diferencia absoluta (d)																					
3	0.9000	0.5303300																					
6	0.9000	1.0908400																					
9	0.9000	1.2788400																					
12	0.9000	1.3832700																					
15	0.9000	1.4522500																					
20	0.9000	1.5288000																					



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>9.7 Discusión:</b>		
Se observa que con una potencia de 90 % y tamaño de muestra $n = 3$ y $n = 6$ permitiría explicar solo una diferencia absoluta de aproximadamente 0.53 y 1.09 respectivamente; el cual es una resolución poco relevante en el proceso de comparación.		
Ahora bien, cuando se considera un aumento de tamaño de muestra de $n = 9$ hasta $n = 20$ , sólo se observa un aumento en la resolución de la diferencia absoluta aproximada de 1.29, 1.38, 1.45 y 1.53 respectivamente; es decir que la resolución tiene un incremento pequeño, por lo que al tratarse de un método categoría I y conforme con el criterio de límite de Equivalencia ( $\pm E$ ) = 2 seleccionado, el tamaño de muestra $n = 12$ representa el mayor incremento (1 unidad aproximadamente) con respecto $n = 9$ y hacia 15 o 20 muestras (incrementos aproximado de 0.15 unidades). Por lo tanto, al aumentar el tamaño de muestra mayor a 12, representaría un mayor costo de ejecución del estudio sin efecto significativo en la toma de decisión del estudio.		
Como se puede observar en la tabla anterior a medida que la diferencia absoluta de medias ( $d$ ) se acerca al punto de equivalencia es necesario incrementar el tamaño de la muestra para establecer que la diferencia se encuentra dentro del intervalo de equivalencia ( $E$ ). Por ejemplo, requeriremos un tamaño de muestra de 20 para		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cuando <math>d=1.5288</math>. Por esta razón a medida que la diferencia absoluta de las medias se acerque a 0 el tamaño de muestra requerido es una cantidad menor, por ejemplo, para una <math>d</math> de 0.53 el tamaño de muestra requerido es de 3.</p>		
<p><b>10. DISEÑO DEL ESTUDIO DE COMPARACIÓN. EJEMPLO B</b></p>		
<p>Un laboratorio de Control de Calidad ha implementado y validado un método analítico alternativo por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) al indicado en la monografía por TITULACIÓN del preparado farmacéutico en la FEUM. El método analítico tiene una intensidad de uso para la valoración de principio activo en su producto terminado.</p>		
<p>El laboratorio ha llevado a cabo el estudio de comparación para evaluar el impacto de la posibilidad de cambiar por el método analítico alternativo. Por lo anterior, el laboratorio estableció un Límite de Equivalencia para la comparación de 2 unidades, considerando un riesgo para el consumidor del 5 % y una potencia del estudio de 90 % de probabilidad de rechazar falsamente la equivalencia. Del estudio de verificación de la aplicabilidad del método farmacopeico (método actual), se tomó la precisión estimada (<math>S_{estimada}</math>) a partir de los resultados reportados de desviación estándar de la precisión intermedia del método <math>S_R = 1.2</math> unidades.</p>		
<p><b>10.1 Criterios del Estudio</b></p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*														
<b>Prueba estadística de equivalencia</b>																
Prueba <i>t</i> de dos colas (procedimiento TOST) para muestras independientes																
Límite de Equivalencia ( $\pm E$ ) = 2 unidades																
$\alpha = 0.05$																
Precisión estimada = 1.2 unidades																
Potencia = 90 %																
Tipo de muestra: 1 lote de Producto terminado																
Tamaño de muestra = 15 determinaciones como repetibilidad <sup>3</sup>																
<sup>3</sup> Discusión para determinar tamaño de muestra, véase numeral 10.6																
<b>10.2 Resultados</b>																
Los resultados se muestran en la siguiente tabla:																
<b>Método Analítico</b>	<b>Resultados (% valoración)</b>															
M1: Farmacopeico	97.2	97.0	96.6	97.1	96.6	97.8	96.6	96.9	96.9	97.4	97.6	97.0	97.3	97.4	97.0	
M2: Alternativo	99.0	99.2	99.7	98.9	97.9	98.2	98.5	98.5	99.6	99.5	101.0	96.6	97.1	99.4	97.6	
<p>Grafico de distribución normal</p> <p>— M1 — M2</p>																



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice		Debe decir				Justificación*
<i>Gráfica 4. Distribución normal</i>						
M1	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo		
	97.09	0.361478446	96.6	97.8		
M2	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo		
	98.71	1.1262242	96.6	101.0		
<b>10.3 Cálculos</b>						
Las medias, varianzas, desviaciones estándar y grados de libertad para los dos métodos son:						
Cálculo de medias con (1)						
$\bar{X}_i = \frac{\sum_{j=1}^{n_j} X_{ij}}{n_i}, \quad i = 1, 2 \quad (1)$						
$\bar{X}_1 = \frac{97.2 + 97.0 + \dots + 97.0}{15} = 97.09 \%$						
$\bar{X}_2 = \frac{99.0 + 99.2 + \dots + 97.6}{15} = 98.71\%$						
Cálculo de varianzas (2)						
$s_i^2 = \frac{\sum_{j=1}^{n_j} (X_{ij} - \bar{X}_i)^2}{(n_i - 1)}, \quad i = 1, 2 \quad (2)$						
$s_1^2 = \frac{(97.2 - 97.09)^2 + (97.0 - 97.09)^2 \dots + (97.0 - 97.09)^2}{(15 - 1)} = 0.13067$						
$s_2^2 = \frac{(99.0 - 98.71)^2 + (99.2 - 98.71)^2 \dots + (97.2 - 98.71)^2}{(15 - 1)} = 1.26838$						
Cálculo de desviación estándar (3)						



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
$s_i = \sqrt{s_i^2}, \quad i = 1, 2 \quad (3)$		
$s_1 = \sqrt{0.130\ 67} = 0.361\ 48 \%$		
$s_2 = \sqrt{1.268\ 38} = 1.126\ 22 \%$		
Nótese que la estimación de la desviación estándar del método analítico alternativo ( $s_2$ ) es aproximadamente <b>similar</b> (equivalente) a la desviación estándar definida en el estudio (precisión estimada) a partir de la precisión intermedia ( $s_R$ ) de la verificación de la aplicabilidad del método analítico farmacopeico.		
Cálculo de grados de libertad (4)		
$f_i = n_i - 1, \quad i = 1, 2 \quad (4)$		
$f_i = n_i - 1 = 15 - 1 = 14$		
Cálculo de la desviación estándar agrupada y sus respectivos grados de libertad:		
$s_p = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{(n_1 + n_2 - 2)}} \quad (5)$		
$s_p = \sqrt{\frac{(15 - 1) 0.130\ 67 + (15 - 1) 1.126\ 22}{(15 + 15 - 2)}} = 0.836\ 38 \%$		
Se supone que las varianzas de la muestra provienen de poblaciones que tienen varianzas iguales.		
$s_p^2 = \frac{(s_1^2 + s_2^2)}{2} \quad (6)$		
Si $n_1 = n_2 = n$ , entonces:		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
$f_p = (n_1 + n_2 - 2)$ (7)		
$f_p = (15 + 15 - 2) = 28$		
La desviación estándar agrupada (5) con 28 grados de libertad:		
$s_p^2 = \frac{(s_1^2 + s_2^2)}{2}$ (6)		
$s_p^2 = \frac{(0.130\ 67 + 1.126\ 22)}{2} = 0.699\ 52$		
Cálculo de la diferencia entre las medias (8):		
$D = \bar{X}_2 - \bar{X}_1$ (8)		
$D = 98.71 - 97.09 = 1.62\ %$		
Nótese que la media del método analítico alternativo es 1.62 % más alto que la media obtenida por el método analítico oficial de farmacopea.		
Cálculo del error estándar de la diferencia de medias (9):		
$s_D = s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$ (9) si $n_1 = n_2 = n$ , entonces $s_D = s_p \sqrt{\frac{2}{n}}$		
$s_D = 0.836\ 38 \sqrt{\frac{2}{15}} = 0.305\ 40\ %$ con 28 grados de libertad (igual que el de $s_p$ ).		
<b>10.4 Prueba estadística de equivalencia</b>		
Cálculo de los límites de confianza superior (LCS) e inferior (LCI) para el intervalo de confianza bilateral del 100 (1 - 2α) % en la diferencia verdadera.		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice		Debe decir		Justificación*
El percentil 95 de la <i>t</i> de Student con 28 grados de libertad es 1.701. Límites de confianza superior (10) y el límite de confianza inferior (11) para la diferencia de medias son:				
$LCS = D + ts_D \quad (10)$				
$LCS = 1.62 \% + (1.701)(0.305 \ 40 \%) = 2.139 \ 5 \%$				
$LCI = D - ts_D \quad (11)$				
$LCI = 1.62 \% - (1.701)(0.305 \ 40 \%) = 1.100 \ 5 \%$				
<b>10.5 Criterios de aceptación</b>				
Si el intervalo de confianza está completamente contenido dentro de los límites de equivalencia ( $0 \pm E$ ), equivalentemente si $LCI > -E$ y $LCS < E$ , entonces se acepta la equivalencia. De lo contrario, se debe rechazar la equivalencia.				
El intervalo de confianza bilateral del 90 % sobre la diferencia real es de 1.100 5 a 2.139 5 % y está completamente contenido dentro del intervalo de equivalencia de -2 a 2 %. Dado que:				
Requisitos		Resultados	Conclusión	
Criterio 1	$LCI > -E$	$1.100 \ 5 > -2$	<b>Cumple criterio</b>	<b>Caso 5:</b> La diferencia de resultados (medias) de los dos métodos analíticos

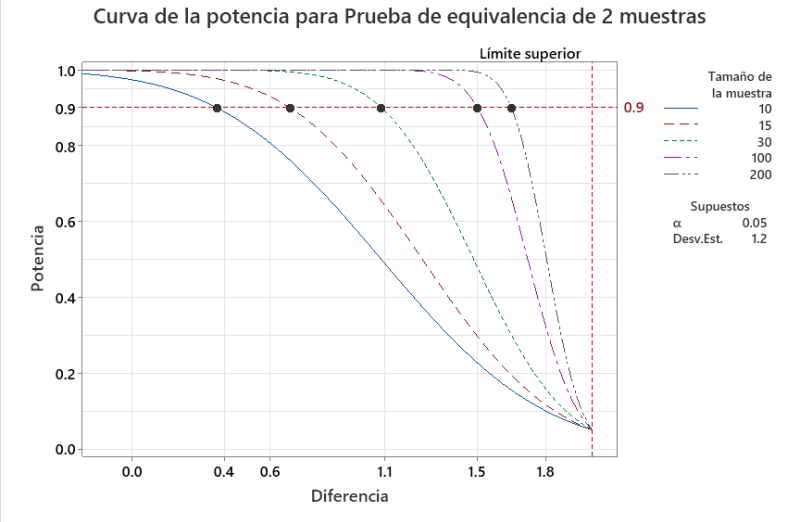


“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice				Debe decir	Justificación*
Criterio 2	$LCS < E$	$2.1395 < 2$	No cumple criterio	<p>está por encima del Límite de Equivalencia Superior. Se rechaza la equivalencia.</p> <p>El laboratorio deberá gestionar análisis adicionales para cubrir una mayor sensibilidad entre ambos métodos cercano a la diferencia absoluta o <b>considerar la no inferioridad al método farmacopeico, además de que el método CLAR tiene una distribución más cercana al 100 %</b></p>	
<p>Prueba de equivalencia</p>					
<p><b>10.6 Determinación del tamaño de muestra a partir de herramienta estadística “curva de potencia”.</b></p>					
<p>El laboratorio definió que el tamaño de muestra (n = 15) necesario para el estudio de equivalencia con base en la estimación (potencia 90 %) de obtener una adecuada resolución para</p>					



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*																		
encontrar diferencias entre los métodos menor al 2 %.																				
<p>Curva de la potencia para Prueba de equivalencia de 2 muestras</p> 																				
<p>Gráfico 6. Curva de potencia para prueba de equivalencia de 2 muestras con <math>\alpha = 0.05</math> y una precisión estimada = 1.2 unidades</p>																				
<p>En la siguiente tabla se muestra el resumen del gráfico 6, donde se representan las curvas de potencia (0.9) para diferentes tamaños de muestra y su relación con la diferencia:</p>																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tamaño de la muestra (n)</th> <th>Potencia</th> <th>Diferencia absoluta</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>0.9</td> <td>0.36651</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>0.9</td> <td><b>0.68541</b></td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>0.9</td> <td>1.0825</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>0.9</td> <td>1.50167</td> </tr> <tr> <td>200</td> <td>0.9</td> <td>1.64823</td> </tr> </tbody> </table>	Tamaño de la muestra (n)	Potencia	Diferencia absoluta	10	0.9	0.36651	15	0.9	<b>0.68541</b>	30	0.9	1.0825	100	0.9	1.50167	200	0.9	1.64823		
Tamaño de la muestra (n)	Potencia	Diferencia absoluta																		
10	0.9	0.36651																		
15	0.9	<b>0.68541</b>																		
30	0.9	1.0825																		
100	0.9	1.50167																		
200	0.9	1.64823																		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>10.7 Discusión:</b>		
Se observa que con una potencia de 90 % y tamaño de muestra $n = 10$ permitiría explicar sólo una diferencia absoluta de aproximadamente 0.4; el cual es una resolución poco relevante en el proceso de comparación.		
Ahora bien, cuando se considera un aumento de tamaño de muestra de $n = 15$ hasta $n = 200$ , sólo se observa un aumento en la resolución de la diferencia absoluta aproximada de 0.69, 1.08, 1.50 y 1.64 respectivamente.		
La mejor resolución de la diferencia absoluta representa $n = 200$ , sin embargo, representaría un mayor tiempo de ejecución del estudio y por supuesto un mayor costo para realizar el diseño, por lo cual el Laboratorio estableció una diferencia absoluta de 0.69 ( $n = 15$ ) conservando la potencia 90 % de declarar falsamente la no equivalencia.		
Nuevamente se corrobora que a medida que la diferencia absoluta de las medias ( $d$ ) se acerca a los límites de equivalencia es necesario incrementar el tamaño de la muestra por lo que con un tamaño de muestra de 15 datos se tendría una $d = 0.68541$ pero si $d$ fuera de 1.64823 sería necesario tener un tamaño de muestra de 200.		
Un cálculo de estimación del tamaño de la muestra considerando la potencia de la prueba se puede calcular con las siguientes formulas:		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*																				
$S_{Ponderada} = \sqrt{\frac{(S_{Farmacopeico}^2 + S_{Alterno}^2)}{2}}$																						
$n = \frac{2 \times S_{Ponderada}^2 \times (z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{(E - \delta)^2} + 1$																						
Con base en los datos se puede calcular:																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th><math>\tilde{Y}_{Farmacopeico}</math></th> <th><math>S_{Farmacopeico}</math></th> <th><math>n_{Farmacopeico}</math></th> <th><math>\tilde{Y}_{Alterno}</math></th> <th><math>S_{Alterno}</math></th> <th><math>n_{Alterno}</math></th> <th><math>\mu</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>97.09</td> <td>0.361478446</td> <td>15</td> <td>98.71</td> <td>1.126224202</td> <td>15</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	$\tilde{Y}_{Farmacopeico}$	$S_{Farmacopeico}$	$n_{Farmacopeico}$	$\tilde{Y}_{Alterno}$	$S_{Alterno}$	$n_{Alterno}$	$\mu$	97.09	0.361478446	15	98.71	1.126224202	15	100								
$\tilde{Y}_{Farmacopeico}$	$S_{Farmacopeico}$	$n_{Farmacopeico}$	$\tilde{Y}_{Alterno}$	$S_{Alterno}$	$n_{Alterno}$	$\mu$																
97.09	0.361478446	15	98.71	1.126224202	15	100																
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"><math>\alpha</math></th> <th rowspan="2"><math>\beta</math></th> <th rowspan="2"><math>z_{1-\alpha}</math></th> <th rowspan="2"><math>z_{1-\beta}</math></th> <th colspan="2">Limite especificacion</th> <th rowspan="2"><math>S_{Ponderada}</math></th> <th rowspan="2"><math>E</math></th> <th rowspan="2"><math>\delta</math></th> </tr> <tr> <th>Inferior</th> <th>Superior</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.05</td> <td>0.1</td> <td>1.644853627</td> <td>1.281551566</td> <td>95</td> <td>105</td> <td>0.8363754</td> <td>2.000</td> <td>0.000</td> </tr> </tbody> </table>	$\alpha$	$\beta$	$z_{1-\alpha}$	$z_{1-\beta}$	Limite especificacion		$S_{Ponderada}$	$E$	$\delta$	Inferior	Superior	0.05	0.1	1.644853627	1.281551566	95	105	0.8363754	2.000	0.000		
$\alpha$					$\beta$	$z_{1-\alpha}$				$z_{1-\beta}$	Limite especificacion		$S_{Ponderada}$	$E$	$\delta$							
	Inferior	Superior																				
0.05	0.1	1.644853627	1.281551566	95	105	0.8363754	2.000	0.000														
Sustituyendo estos valores en la fórmula de n se calcula un tamaño de muestra de 4.																						
Ahora si consideramos que la diferencia absoluta de las medias (d) tiene un valor de abs (97.09-98.71) = 1.62 los valores a usar en la formula n son:																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th><math>\tilde{Y}_{Farmacopeico}</math></th> <th><math>S_{Farmacopeico}</math></th> <th><math>n_{Farmacopeico}</math></th> <th><math>\tilde{Y}_{Alterno}</math></th> <th><math>S_{Alterno}</math></th> <th><math>n_{Alterno}</math></th> <th><math>\mu</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>97.09</td> <td>0.361478446</td> <td>15</td> <td>98.71</td> <td>1.126224202</td> <td>15</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	$\tilde{Y}_{Farmacopeico}$	$S_{Farmacopeico}$	$n_{Farmacopeico}$	$\tilde{Y}_{Alterno}$	$S_{Alterno}$	$n_{Alterno}$	$\mu$	97.09	0.361478446	15	98.71	1.126224202	15	100								
$\tilde{Y}_{Farmacopeico}$	$S_{Farmacopeico}$	$n_{Farmacopeico}$	$\tilde{Y}_{Alterno}$	$S_{Alterno}$	$n_{Alterno}$	$\mu$																
97.09	0.361478446	15	98.71	1.126224202	15	100																
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"><math>\alpha</math></th> <th rowspan="2"><math>\beta</math></th> <th rowspan="2"><math>z_{1-\alpha}</math></th> <th rowspan="2"><math>z_{1-\beta}</math></th> <th colspan="2">Limite especificacion</th> <th rowspan="2"><math>S_{Ponderada}</math></th> <th rowspan="2"><math>E</math></th> <th rowspan="2"><math>\delta</math></th> </tr> <tr> <th>Inferior</th> <th>Superior</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.05</td> <td>0.1</td> <td>1.644853627</td> <td>1.281551566</td> <td>95</td> <td>105</td> <td>0.8363754</td> <td>2.000</td> <td>1.620</td> </tr> </tbody> </table>	$\alpha$	$\beta$	$z_{1-\alpha}$	$z_{1-\beta}$	Limite especificacion		$S_{Ponderada}$	$E$	$\delta$	Inferior	Superior	0.05	0.1	1.644853627	1.281551566	95	105	0.8363754	2.000	1.620		
$\alpha$					$\beta$	$z_{1-\alpha}$				$z_{1-\beta}$	Limite especificacion		$S_{Ponderada}$	$E$	$\delta$							
	Inferior	Superior																				
0.05	0.1	1.644853627	1.281551566	95	105	0.8363754	2.000	1.620														
con un cálculo del tamaño de muestra de 84.																						
Lo cual corrobora que a medida que la diferencia de las medias (d) se acerque al valor de equivalencia (E) es necesario incrementar el																						



*“2026, Año de Margarita Maza Parada”*

Dice	Debe decir	Justificación*
tamaño de muestra para establecer si los métodos son equivalentes o no.		

\*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.

CONSULTA