



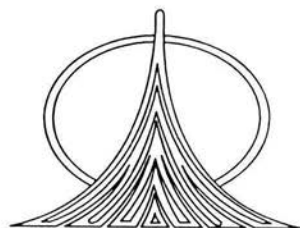
# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

PROPUESTA PARA LA RENOVACION DE REGISTROS  
SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**  
P R E S E N T A  
**MARIA LUISA CASTELLANOS CARDENAS**

DIRECTOR DE TESIS: Q.F.B. MA. GUADALUPE SALETA GARCIA HERRERA  
ASESOR DE TESIS: M. en C. VICENTE J. HERNANDEZ ABAD



MEXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

## FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

### ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

CASTELLANOS CÁRDENAS MARÍA LUISA

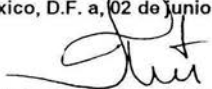
para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Propuesta para la renovación de Registros Sanitarios de medicamentos de uso humano.**

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ
VOCAL*	Q.F.B. MA. GUADALUPE SALETA GARCÍA HERRERA
SECRETARIO	M. en C. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD
SUPLENTE	M. en C. JOSÉ LUIS TREJO MIRANDA
SUPLENTE	M. en C. ELIZABETH GPE. SÁNCHEZ GONZÁLEZ

ATENTAMENTE.  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
México, D.F. a, 02 de junio de 2004.

  
Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ  
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados  
c.c.p. Interesado

*Dedico este trabajo con todo mi corazón y cariño:*

*A mis papas:*

*Ma. De la Luz Cárdenas Hurtado  
Emilio Carlos Castellanos Vázquez*

*Por ese gran amor al cuidarme, apoyarme y educarme; por el esfuerzo y dedicación que nos han brindado a mí y mis hermanos al guiarnos en nuestras vidas.*

*A mis hermanos:*

*Emilio Carlos  
Ma. De la Luz  
Rocio*

*Por apoyarme y ser un ejemplo para mí.*

*A mamá Narcisa y papá Javier †  
A mamá Luisa y papá Nacho †  
A mis tíos y sus familias*

*Gracias, por compartir cada momento especial conmigo, principalmente por el cariño y ejemplo que me han dado.*



## AGRADECIMIENTOS

*A Dios que siempre esta conmigo*

*A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y a todos mis maestros por la formación profesional.*

*A la Q.F.B. Gpe. Saleta García Herrera por su apoyo, enseñanza y el tiempo que me ha brindado por la realización de este trabajo.*

*Al M. en C. Vicente J. Hernández Abad, por los consejos, su apoyo, su calidad humana y la oportunidad de su amistad.*

*A la M. en C. Elizabeth Gpe. Sánchez Gonzáles por los comentarios, sugerencias y apoyo que me ha brindado.*

*A la Q.F.B. Rocío Ramírez Hernández, por su apoyo y la maravillosa amistad que me ha brindado.*

*A los miembros del jurado por sus valiosos comentarios, sugerencias y correcciones que me ayudaron a mejorar este trabajo*

*A Jorge Luis Guevara Deloya, por apoyarme constantemente y por compartir estos maravillosos momentos.*

*A la familia Guevara Deloya por su apoyo incondicional y el cariño que me han brindado.*

*A todos mis amigos por compartir conmigo su creatividad y amistad.*

---

---

## CONTENIDO

<b>1. Introducción</b> .....	1
<b>2. Marco Teórico</b> .....	2
2.1 Antecedentes.....	2
2.2 Registros Sanitarios.....	6
2.2.1 Registros Sanitarios de Medicamentos Alopáticos.....	6
2.2.2 Registros Sanitarios de Medicamentos Homeopáticos.....	7
2.2.3 Registros Sanitarios de Medicamentos Herbolarios.....	8
2.2.4 Registros Sanitarios de Medicamentos Vitamínicos.....	9
2.3 Trascendencia del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-235-SSA1-2003. Características que debe reunir el proceso para inscribir medicamento ante la autoridad sanitaria.....	10
2.4 Trascendencia del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059- SSA1-2003. Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos.....	14
2.5 Trascendencia de la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993. Etiquetado de Medicamentos.....	22
2.6 Trascendencia del Proyecto de Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos.....	24
2.7 Trascendencia de la Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998. Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos.....	30
2.8 Trascendencia de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que Establece las Pruebas y Procedimientos para Demostrar que un Medicamento es Intercambiable. Requisitos a que deben ajustarse los Terceros Autorizados que Realicen las Pruebas.....	34
2.9 Trascendencia del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2002. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.....	38
<b>3. Planteamiento del Problema</b> .....	41
<b>4. Objetivos</b> .....	42
4.1 Objetivo General.....	42
4.2 Objetivos Particulares.....	42
<b>5. Hipótesis</b> .....	43
<b>6. Metodología</b> .....	44

<b>7. Diagrama de Flujo* para diseñar el programa y el procedimiento de renovación de Registros Sanitarios de Medicamentos.....</b>	<b>45</b>
<b>8. Resultados.....</b>	<b>46</b>
8.1 Aspectos críticos o importantes para evaluar a los medicamentos que son susceptibles a la renovación de los Registros Sanitarios.....	46
8.2 Propuesta para el Programa de Renovación de los Registros Sanitarios de Medicamentos.....	48
8.3 Propuesta para el Procedimientos de Registros Sanitarios de Medicamentos.....	52
<b>9. Discusión de resultados.....</b>	<b>65</b>
<b>10. Conclusiones.....</b>	<b>68</b>
<b>11. Sugerencias.....</b>	<b>69</b>
<b>12. Bibliografía.....</b>	<b>70</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La protección a la salud de la población es una prioridad para el bienestar y desarrollo social de la comunidad, por ello el compromiso de la Secretaría de Salud por medio de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), a través del control y regulación sanitaria, de garantizar que todos los medicamentos que se comercializan en el país cumplan con la Legislación Sanitaria vigente.

Para que un medicamento sea comercializado en nuestro país, es necesario que cuente con un Registro Sanitario que se autoriza por tiempo indeterminado, resultando así la existencia de productos con Registro Sanitario vigente que ya no se justifican por la invención e intervención de productos con mejores ventajas terapéuticas.

La modificación al Artículo 376 de La Ley General de Salud (aprobada el 4 de diciembre de 2002 por la H. Cámara de Diputados) considera que la vigencia de los Registros Sanitarios sea de cinco años, para garantizar la eficacia, calidad y seguridad de los medicamentos, de esta manera se podrá contar con un catálogo actualizado vigente y confiable que permitirá la actualización de los productos que se comercialicen en el país.

Debido a la gran cantidad y diversidad de medicamentos registrados ante la Secretaría, es necesario, una vez que entre en vigor esta modificación (que hasta el momento se otorgan por tiempo indeterminado), contar con un procedimiento y programa para efectuar la evaluación y, en su caso, la renovación de los registros autorizados, el proyecto debe ser eficiente ya que a lo largo de la historia se han registrado alrededor de 40 mil productos.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 ANTECEDENTES**

La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, otorga en su artículo cuarto, párrafo tercero, a todo individuo el derecho a la protección de la salud, garantía que implica el acceso a los servicios de atención médica, así como la garantía de que son de calidad, seguros, eficaces, además de incluir la protección de la sociedad contra riesgos a la salud que pueden ser ocasionados por el uso de medicamentos, dispositivos e insumos médicos, entre otros.<sup>1</sup>

Esta protección se ejerce a través del control y regulación sanitaria, atribución que compete a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; la cual fue creada por decreto el 5 de julio de 2001 como órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud; y al artículo 17 bis fracciones I, II, IV y VI de la Ley General de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 30 de junio de 2003 y que entró en vigor el 1º de julio del mismo año.<sup>2</sup>

La Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud, está encargada de llevar acabo el control sanitario de los medicamentos, además de evaluar, autorizar y llevar a cabo la vigilancia sanitaria de los establecimientos que se disponen a la fabricación, distribución, exportación e importación, etc.

1. Decreto que reforma el artículo 376 de la Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación publicado el 4 de diciembre de 2002.
2. Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación Artículo 17bis, fracciones I,II,IV y VI publicado el 30 de junio de 2003.

De acuerdo con el artículo 194 de la Ley General de Salud, el control sanitario es el conjunto de acciones de orientación, educación, muestreo, verificación y, en su caso, aplicación de medidas de seguridad y sanciones que ejerce la Secretaría de Salud con la participación de los productores, comercializadores y consumidores, basándose en lo que establecen las normas oficiales mexicanas y otras disposiciones aplicables.<sup>3</sup>

De igual manera, corresponde a la Secretaría de Salud y a los gobiernos de las Entidades Federativas mantener la vigilancia sanitaria para que se efectúe el cumplimiento de la Ley, de acuerdo con los Artículos 393 y 394 de la Ley General de Salud.

La vigilancia sanitaria podrá ser efectuada por visitas de verificación a cargo de personal expresamente autorizado por la autoridad sanitaria competente para llevar a cabo la verificación física del cumplimiento de la Ley y demás disposiciones aplicables.<sup>4</sup>

Aunado a esto, es necesario que los establecimientos dedicados a la fabricación, elaboración o preparación de los medicamentos cuenten con una autorización, la cual deberá ser solicitada a la autoridad sanitaria y deberán sujetarse a las normas de funcionamiento y seguridad que al respecto se emitan.<sup>5</sup>

Citando al Artículo 224 de la Ley General de Salud los medicamentos se pueden clasificar de acuerdo con su preparación y su naturaleza. En el apartado "B" de este artículo se mencionan las tres diferentes denominaciones como son: alopáticos, homeopáticos y herbolarios, además de estos también se incluyen los vitamínicos.

3. Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación Artículo 194.

4. Idem. Artículo 396, Fracción I

5. Idem. Artículo 198, Fracción I y II.

Se entiende por medicamento alopático: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio y que sea elaborado en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, y se encuentre registrado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) para medicamentos alopáticos.

Medicamento Homeopático: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio y que sea elaborado de acuerdo a los procedimientos de fabricación descritos en la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos, en las de otros países u otras fuentes de información científica nacional e internacional.

Medicamento Herbolario: Los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extracto y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional.

El pasado 17 de julio de 2002, se reunió la Mesa directiva de la Comisión de Salud para tumar a la Comisión de Salud el proyecto de decreto que reforma el artículo 376 de la Ley General de Salud misma que le fue otorgada a la COFEPRIS, para evaluación y seguimiento. En la reunión se expusieron los motivos y el alcance de la propuesta de reforma en estudio, así mismo se citaron los argumentos de valorar la propuesta y los motivos para respaldarla, obteniendo finalmente la redacción del artículo 376 de la Ley General de Salud, que actualmente dice:

Artículo 376. Requieren registro sanitario 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 y de curación y productos higiénicos; así como los plaguicidas, nutrientes vegetales y sustancias tóxicas o peligrosas. El registro sólo podrá ser otorgado por la Secretaria de Salud y será por tiempo indeterminado, sin perjuicio de lo establecido en el artículo 378 de esta ley.<sup>6</sup>

El dictamen final del proyecto de decreto que reforma el artículo 376 de la Ley General de Salud quedó redactado como sigue:

Artículo 376. Requieren registro sanitario 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 y 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.**

**El registro solo podrá ser otorgado por la Secretaria de Salud, este tendrá una vigencia de 5 años, sin perjuicio de lo establecido en el artículo 378 de esta ley, dicho registro podrá prorrogarse por plazos iguales a solicitud del interesado, en los términos que establezcan las disposiciones reglamentarias. Si el interesado no solicitara la prórroga dentro del plazo establecido para ello o bien, cambiara o modificará el producto o fabricante de materia prima, sin previa autorización de la autoridad sanitaria; ésta procederá a cancelar o revocar el registro.**<sup>7</sup>

6. Ley General de Salud . Artículo 376

7. Decreto que reforma el Artículo 376 de la Ley General de Salud . Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de diciembre de 2002.



## **2.2 REGISTROS SANITARIOS**

La autorización sanitaria es el acto administrativo mediante el cual la autoridad sanitaria competente permite a una persona pública o privada, la realización de actividades relacionadas con la salud humana, en los casos y con los requisitos y modalidades que determine esta Ley y demás disposiciones generales aplicables. Las autorizaciones sanitarias tendrán el carácter de licencias, permisos, registros o tarjetas de control sanitario.<sup>8</sup>

Los Registros Sanitarios se otorgan por la Secretaría de Salud, identificándolos por una clave alfanumérica y las siglas SSA que el titular del registro deberá expresarlo en la etiqueta de los medicamentos, conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993 Etiquetado de Medicamentos.<sup>9</sup>

### **2.2.1 Registros Sanitarios de Medicamentos Alopáticos**

De acuerdo con el artículo 168 del Reglamento de Insumos para la Salud, para ser el titular del registro sanitario de medicamentos alopáticos se deberá contar con licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano, además se deberá presentar:

1. La información técnica y científica que demuestre:
  - La identidad y pureza de los componentes de acuerdo con la FEUM,
  - La estabilidad del producto terminado de acuerdo con la Norma correspondiente,
  - La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica,

8. Ley General de Salud. Artículo 368.

9. Reglamento de Insumos para la Salud. Artículo 165.

2. La información amplia y reducida para prescribir, y
3. El proyecto de etiqueta.<sup>10</sup>

Para obtener el registro sanitario de medicamentos alopáticos de fabricación extranjera, además de cumplir con lo establecido anteriormente, se anexará:

1. El certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen,
2. El certificado de que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos y constancia de buenas prácticas de fabricación expedida por la autoridad correspondiente del país de origen y,
3. La carta de representación, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario.<sup>11</sup>

### **2.2.2 Registros Sanitarios de Medicamentos Homeopáticos**

Se cita al artículo 173 del Reglamento de Insumos para la Salud para obtener el registro sanitario de medicamentos homeopáticos, para los cuales se deberá presentar:

1. La información técnica y científica que demuestre:
  - La identidad y pureza de sus componentes, de acuerdo con lo que establezca la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos o, en su defecto, las farmacopeas homeopáticas de otros países o fuentes de información científica internacional,
  - La estabilidad del producto terminado de acuerdo con la Norma correspondiente,

10. Idem. Artículo 167.

11. Reglamento de Insumos para la Salud. Artículo 170.

2. Indicaciones terapéuticas,
3. Los proyectos de etiqueta,
4. La patogenesia de principios activos,
5. El instructivo para su uso en su caso,
6. La descripción del proceso para fabricación del medicamento por registrar,
7. El texto de la versión amplia y reducida de la información para prescribir en el caso de los medicamentos a que se refieren las fracciones I a IV del artículo 226 de la Ley.<sup>12</sup>

### **2.2.3 Registros Sanitarios de Medicamentos Herbolarios**

Para obtener el registro sanitario de medicamentos herbolarios de fabricación nacional, se requiere presentar solicitud en el formato oficial, al cual se anexará lo siguiente:

1. La información técnica y científica que demuestre:
  - La identidad y pureza de sus componentes, de acuerdo con lo que establezcan las farmacopeas especiales o, en su defecto, las fuentes de información científica internacional,
  - La estabilidad del producto terminado, y
  - La identificación taxonómica.
2. Las indicaciones terapéuticas,
3. Los proyectos de etiqueta,
4. El instructivo para su uso, y
5. La descripción del proceso de fabricación del medicamento por registrar.<sup>13</sup>

12. Idem. Artículo 173

13. Reglamento de Insumos para la Salud. Artículo 174

Para obtener el registro sanitario de medicamentos homeopáticos y herbolarios de fabricación extranjera, además de los requisitos anteriores se presentará lo siguiente:

1. El certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen,
2. El certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, en papel membretado y avalado por los responsables sanitarios de las empresas extranjera y nacional, y
3. La carta de representación del fabricante, sólo cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea la filial o casa matriz de laboratorio solicitante del registro.<sup>14</sup>

#### **2.2.4 Registros Sanitarios de Medicamentos Vitaminicos**

Para autorizar el Registro Sanitario de los medicamentos vitaminicos, es necesario presentar el formato de solicitud y anexar la siguiente información:

1. La monografía del producto terminado con métodos de control, cualitativo y cuantitativo, de todos los componentes,
2. Las condiciones de manejo, conservación y almacenamiento,
3. La descripción de los envases primario y secundario y las pruebas de atoxicidad,
4. Los proyectos de etiqueta con leyendas precautorias,
5. El instructivo de uso, en su caso,
6. Las pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma correspondiente,
7. Certificado de análisis de materia prima y producto terminado, que contenga las especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas, y
8. El certificado de libre venta o equivalente, si el producto es de importación, emitido por la autoridad sanitaria u otro organismo competente del país de origen y carta de representación del proveedor.<sup>15</sup>

14. Idem. Artículo 175.

15. Reglamento de Insumos para la Salud. Artículo 172.

Para fines de este proyecto, se tienen que considerar las Normas con mayor importancia ya que proporcionan la información que se tiene que presentar para obtener un registro sanitario, así como también los controles y cuidados que se tienen que considerar para poder introducir un medicamento al mercado. Estas son las que a continuación se describen.

### **2.3 TRASCENDENCIA DEL PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-235-SSA1-2003. CARACTERÍSTICAS QUE DEBE REUNIR EL PROCESO PARA INSCRIBIR MEDICAMENTOS ANTE LA AUTORIDAD SANITARIA.**

Los titulares de los laboratorios farmacéuticos tienen el deber de registrar los medicamentos de uso humano ante la Secretaría de Salud para poder comercializarlos en nuestro país, así sean fabricados en México o en el extranjero; en el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY- NOM-235-SSA1-2003 Características que debe reunir el proceso para inscribir medicamentos ante la Autoridad Sanitaria, se establecen los requisitos técnicos que deben cumplir los medicamentos, para obtener el registro sanitario.

En este proyecto de norma se establecen conceptos que son importantes, así como símbolos, abreviaturas y aspectos fundamentales para una mejor comprensión; puntualiza los requisitos necesarios para poder inscribir los medicamentos ante la autoridad sanitaria así como las modificaciones a las condiciones de registro. Algunos de las definiciones que son importantes destacar son:

**MEDICAMENTO NUEVO.** Es aquel medicamento que no ha sido registrado previamente en el país, se entiende por medicamento a 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 para su actividad farmacológica, características físicas químicas y biológicas.

**MEDICAMENTO GENÉRICO.** A la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopéicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia.

**MEDICAMENTO DE LIBRE VENTA.** A los medicamentos que para adquirirse no requieren de receta médica y que puede expenderse en farmacias y en otros establecimientos comerciales autorizados.

**MEDICAMENTO DE REFERENCIA.** Al medicamento indicado por la Secretaría de Salud como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado siguiendo los criterios establecidos en la correspondiente norma oficial mexicana vigente.

Los siguientes requisitos que deben seguirse para obtener el registro de medicamentos nuevos, genéricos y de libre venta deben entregarse en español adjuntando en su caso la documentación en el idioma de origen:

- ✓ Presentar la solicitud en el formato oficial vigente con los datos correspondientes,
- ✓ Establecer las condiciones terapéuticas,
- ✓ Condiciones prescritas de uso y dosificación,
- ✓ Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida,
- ✓ Proyecto de etiquetado,
- ✓ Expresar la fórmula cualitativa y cuantitativa por unidad de dosificación,

- ✓ Materias primas. La información completa del fármaco y de los aditivos,
- ✓ Desarrollo farmacéutico,
- ✓ Instalaciones,
- ✓ Información de fabricación y proceso,
- ✓ Aseguramiento del proceso de esterilización,
- ✓ Control de materiales de envase,
- ✓ Control de producto terminado,
- ✓ Estudios de estabilidad,
- ✓ Muestras,
- ✓ Para productos importados presentar el Certificado de Libre Venta o el Certificado de Producto Farmacéutico emitido y avalado por la autoridad correspondiente.

La información anteriormente descrita la engloban todos los medicamentos la cual se amplía y se puntualiza para cada caso. Aunada a esta también se deberá incluir:

#### Medicamentos nuevos.

- ✓ Los estudios no clínicos en los que se incluye: farmacodinamia, farmacocinética, toxicología, seguridad y las referencias bibliográficas.
- ✓ Estudios clínicos en los que se incluye: estudios biofarmacéuticos, estudios farmacodinámicos, estudios de eficacia y seguridad y si el medicamento por registrar se comercializa en otros países, se debe presentar la información disponible sobre farmacovigilancia y las referencias bibliográficas o evidencia documentada sustentada.

#### Medicamentos genéricos.

- ✓ Comparación con el medicamento de referencia,
- ✓ Los requisitos de bioequivalencia.

Medicamentos de libre venta.

- ✓ Información Científica.

En este proyecto de norma también se determinan las modificaciones a las condiciones de registro donde se delimita cual es la información que deberá presentarse ante la Secretaría, las modificaciones pueden ser las siguientes:

- ✓ Modificación relacionada con la obtención de la condición de medicamento genérico intercambiable.
- ✓ Modificaciones técnicas que se consideran los siguientes cambios:
  - En los componentes o la composición de la fórmula,
  - Sitio de fabricación,
  - En el tamaño de lote,
  - En la manufactura,
  - En el fármaco,
  - En la indicación terapéutica,
  - En el sistema contenedor-cierre,
  - En el etiquetado,
  - En el plazo de caducidad.

En este punto del proyecto de norma, se señala la información que deberá presentarse en cada caso, ya sea cambio menor, moderado y mayor, para efectos de esta norma se entiende:

**CAMBIO MENOR.** Aquel que no produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación.

**CAMBIO MODERADO.** Aquel que puede producir un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación.

**CAMBIO MAYOR.** Aquel que produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación.



Al final de este proyecto de norma se cita la concordancia que tiene con la guía internacional ICH y se cita la bibliografía que se consideró para la elaboración del mismo.

#### **2.4 TRASCENDENCIA DEL PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-059-SSA1-2003, BUENAS PRACTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICA DEDICADOS A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS.**

Las Buenas Prácticas de Fabricación son un conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso.

Este es un proyecto de norma de gran importancia, ya que señala los aspectos que son fundamentales para que un medicamento sea fabricado con calidad, a fin de que se garantice su seguridad y eficacia, para que no constituya un riesgo para la salud. En el se establecen los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos y/o productos biológicos para uso humano comercializados en el país.

Al comienzo del proyecto de norma se establecen definiciones que son básicas para mayor entendimiento de la misma, se establecen el significado de abreviaturas y comienza a definir los aspectos que son importantes y que debe seguir un establecimiento dedicado a la fabricación de medicamentos para que estos tengan y mantengan las características de calidad, seguridad y eficacia, estos son los siguientes:

**La organización de un establecimiento** debe contar con un organigrama detallado y actualizado donde se observe que el mayor cargo jerárquico de la unidad de calidad y del área técnica sea el del Responsable Sanitario, en este apartado de la norma se puntualiza las actividades y responsabilidades que tiene el Responsable Sanitario y los demás responsables de cada área, teniendo en cuenta que se tiene que cumplir el contenido de esta norma y lo dispuesto en la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud.

**Personal.** En este punto de la norma se establecen todas las obligaciones y responsabilidades del personal. En todas las áreas debe existir Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's), que el personal debe de seguir, todas las actividades deberán estar por escrito. El personal deberá ser calificado de acuerdo con su experiencia, formación o capacitación en donde deberá existir un programa para la capacitación y entrenamiento en Buenas Prácticas de Fabricación, PNO's, seguridad, entre otros; además todo el personal deberá ser sujeto a revisión médica periódicamente.

**Documentación.** Todos los documentos deberán ser escritos en español, deberán ser legibles, con un vocabulario sencillo, de fácil comprensión y no podrán ser alterados. Deben de existir PNO's que instruyan cómo deben ser llenados los documentos, así como el mantenimiento y limpieza de los equipos e instrumentos utilizados para la producción, entre otros. La documentación deberá ser revisada, autorizada y firmada por el Responsable Sanitario. Un establecimiento deberá contar con la documentación legal y técnica:

La documentación legal mínima que debe contar un establecimiento:

- Licencia Sanitaria
- Avisos de Responsable Sanitario
- Original del Registro Sanitario vigente
- Proyectos de Etiqueta de los envases primarios y secundarios
- Libros de Control para medicamentos controlados (si aplica)
- Edición vigente de la FEUM y los suplementos

La documentación técnica debe contar con:

- *Documento maestro* que contenga la orden y procedimiento de producción y de acondicionamiento, métodos y especificaciones analíticas validados.

- *Documentación operativa* que incluye los PNO's: para limpieza, sanitización, operación de los equipos utilizados en la producción y acondicionamiento; para las operaciones relacionadas con los sistemas críticos del establecimiento; para la calibración, mantenimiento, preventivo y correctivo de equipos, instrumentos, sistemas críticos y áreas de fabricación.

- *Registros y reportes*, como el expediente de cada lote fabricado, las etiquetas originales de identificación de cada componente, área y equipos utilizados en la producción o el acondicionamiento, registros para el monitoreo ambiental en el caso de formas farmacéuticas estériles, el reporte de investigación de desviaciones, de acciones correctivas y preventivas, registro de quejas, devoluciones. El registro de la revisión anual del producto, es una herramienta muy importante que ahora se ésta incluyendo en el proyecto de esta norma, con la cual se puede conocer el análisis histórico de la calidad del producto; en el registro se deberá incluir como mínimo:

- Datos generales del producto: nombre, concentración, forma farmacéutica, presentación, y periodo de caducidad.

- Número de lotes fabricados en el año, número de lotes aprobados con desviación y número de lotes rechazados.
- Resumen de los datos de las operaciones críticas, controles de proceso y producto terminado que permita el análisis de tendencias.
- Registro de las desviaciones, fuera de especificaciones, control de cambios, devoluciones, quejas, retiro del producto del mercado, incluyendo investigación y conclusiones de las acciones realizadas.
- Estudios de estabilidad.
- Evaluación del estado de la validación del proceso y de la metodología analítica.
- Conclusiones de los resultados obtenidos.

**Diseño y construcción** El diseño deberá ser construido y conservado de acuerdo con las operaciones que en él se efectúen, deberá permitir su limpieza, orden, mantenimiento y prevención de la contaminación, además de tener flujos unidireccionales. Deberá de existir un plan para definir los requerimientos del producto, los procesos, sistemas críticos, servicios y el alcance de la instalación, así mismo considerar los requerimientos de construcción ambientales de seguridad y buenas prácticas de fabricación.

La construcción debe cumplir con los planos arquitectónicos, sistemas críticos e hidráulicos y especificaciones, deberá existir un procedimiento que describa las medidas de seguridad y acceso controlado del personal, las actividades de mantenimiento de instalaciones y edificios deben ser programadas, documentadas y realizadas, de manera que eviten riesgos de contaminación, debe de contar con sistema de descarga de aguas residuales, acabados sanitarios, inyección y extracción de aire, indicadores de presión diferencial fijos, las áreas deberán de ser clasificadas basándose en la calidad de aire, control de aire, polvo, temperatura y humedad relativa, deberá de contar con las medidas de seguridad con las áreas relacionadas

con productos considerados como de alto riesgo. Las condiciones de trabajo (temperatura, vibraciones, humedad, ruido, polvo, etc) no deben perjudicar al producto, ni al operador directa o indirectamente.

**Control de fabricación.** Debe tenerse un estricto control para así concluir satisfactoriamente un medicamento. El manejo de materia prima, materiales de envase primario, materiales de acondicionamiento y producto debe seguir procedimientos e instrucciones escritas, esto se debe de hacer mediante un PNO donde se indique el manejo, incluyendo las precauciones que se deben de tener. Las áreas de fabricación deben mantenerse con el grado de limpieza y sanitización que corresponda a su clasificación, todos los PNO's deberán estar accesibles al personal involucrado. Se debe de contar con registros de humedad relativa y temperatura, así como un programa para la prevención, control y erradicación de fauna nociva. En el control de la fabricación hay que tener una vigilancia que garantice que el proceso de fabricación es realizado de acuerdo con lo establecido por la Secretaria de Salud y que es obligación del titular del registro cumplir, los siguientes controles que se señalan y que están relacionados con las materias primas, el material de envase primario, material de acondicionamiento y producto (granel, intermedio, semiterminado y terminado) se describen con mayor claridad en este numeral de la Norma.

- Control de adquisición y recepción,
- Control de almacenamiento,
- Control en la preparación y surtido,
- Control de la producción,
- Control de acondicionamiento,
- Control de rotulación / codificación,
- Control de maquilas,
- Control del laboratorio analítico,
- Control de la producción,
- Control de la distribución.

**Equipo de fabricación.** Todo equipo que pretenda ser usado para la producción, empaque, acondicionamiento y almacenamiento de un producto debe estar diseñado y cumplir con las características de calidad necesarias y estar localizado de manera que permita su instalación, operación, montaje, desmontaje, limpieza, mantenimiento y calificación.

**Manejo de producto fuera de especificaciones.** Aquel producto que no cumpla las especificaciones establecidas o que sea fabricado fuera de los procedimientos establecidos, debe ser identificado y colocado en retención temporal, se emitirá un reporte de desviación para definir si puede ser reacondicionado, recuperado, reprocesado, retrabajado o rechazado; las acciones que se van a tomar tienen que estar descritas en un PNO, los lotes recuperados o retrabajados serán sometidos a un análisis de calidad y los reprocesados a estudios de estabilidad y se deberá demostrar que la calidad es equivalente a la del proceso original.

**Devolución y quejas.** Todos los productos que sean devueltos no podrán ser recuperados, retrabajados o reprocesados, debe existir un PNO para el control de los productos devueltos y otro para el manejo de quejas, en el primero se indicará que el producto deberá ponerse en retención temporal y ser evaluado por la unidad de calidad para determinar si deben liberarse, reacondicionarse o destruirse; en el segundo se mostrará la atención de todas las quejas, su identificación y las acciones correctivas y preventivas a realizar, así como los resultados obtenidos y las decisiones tomadas.

**Retiro de producto del mercado.** Se tiene que implementar un sistema que asegure que el retiro del producto se realizará de manera oportuna y efectiva en caso de alertas sanitarias y para productos que se sospeche estén fuera de especificaciones.

**Validación.** En este numeral se detallan las diferentes calificaciones y validaciones que un establecimiento deberá tener en cuenta para que el proceso de fabricación del medicamento sea satisfactorio, los aspectos que integran este numeral del proyecto de norma son:

- Política,
- Planeación para la validación,
- Documentación,
- Calificación: calificación del diseño (CD), calificación de la instalación (CI), calificación operacional (CO) y calificación de la ejecución o desempeño (CE),
- Validación de Procesos: validación prospectiva y validación concurrente,
- Validación de la limpieza,
- Métodos analíticos,
- Sistemas computacionales,
- Sistemas críticos,
- Proveedores,
- Mantenimiento del estado de validación.

**Control de cambios.** El sistema de control de cambios se refiere a la evaluación y documentación de los cambios que impacten la fabricación y calidad del producto, se tendrá que conformar un Comité Técnico integrado por representantes de las áreas involucradas, y existir un PNO que incluya identificación, documentación, revisión y aprobación de los cambios en materias primas y materiales de envase, especificaciones, procedimientos, métodos de análisis, procesos de fabricación, instalaciones, sistemas críticos y sistemas de cómputo.

**Desviaciones.** Se debe asegurar que las desviaciones a especificaciones, procedimientos y métodos de análisis sean investigadas, evaluadas y documentadas, todos los resultados fuera de especificaciones se consideran como desviaciones. También tendrá que existir un Comité Técnico y un PNO donde se incluya la documentación, investigación, evaluación y dictamen de todas las desviaciones.

**Auditorías técnicas.** Deberá de haber auditorías internas y externas, en las primeras se deben cubrir todos los puntos de la norma, y en las externas se incluyen a los proveedores, prestadores de servicios y maquiladores que impacten al proceso de fabricación y la calidad del producto. En un PNO se describirá un programa calendarizado, la selección, entrenamiento y calificación de auditores, la evidencia documentada de la auditoría y el seguimiento, así como la efectividad de las acciones correctivas tomadas.

**Destrucción y destino final de residuos.** Se debe contar con un sistema documentado que garantice el cumplimiento de las disposiciones legales en materia de ecología y sanitaria para el destino final de residuos y dar aviso a las autoridades para decidir el destino final de los mismos.



## **2.5 TRASCENDENCIA DE LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-072-SSA1-1993. ETIQUETADO DE MEDICAMENTOS.**

El etiquetado y el instructivo es lo que identifica a cada medicamento, el objeto de esta norma establece con precisión su correcta identificación en el mercado, para su venta y suministro, así como para advertir y orientar al usuario sobre el adecuado y seguro consumo.

En esta Norma Oficial Mexicana se establecen los requisitos que deberán contener el etiquetado de los medicamentos ya sean fabricados en el país o en el extranjero que se comercialicen en el territorio nacional, así como las muestras médicas de los mismos. Todos los laboratorios o fabricas que procesen medicamentos o productos biológicos para uso humano tienen la obligación de seguir puntualmente esta norma.

Al igual que las otras normas, esta contiene un apartado con las definiciones, símbolos y abreviaturas para una mejor comprensión de la misma. Señala la información que debe de tener la etiqueta, el envase primario y secundario como:

- Denominación distintiva (nombre comercial),
- Denominación genérica,
- Forma farmacéutica,
- Concentración del fármaco: debe de expresarse ya sea en peso, volumen, por ciento u otras que correspondan,
- Fórmula: se indica la cantidad de fármaco que contiene, dependiendo de la forma farmacéutica, se expresará si es un líquido mayor o menor de 15mL, cuando la dosificación sea en gotas, los inyectables en ampolleta o frasco ampula, sólidos (polvos o liofilizados) para reconstituir en soluciones o suspensiones, vacunas, los sólidos para administración oral o tópica, las formas farmacéuticas semisólidas, tabletas, cápsulas, grageas, obleas, perlas, supositorios, parches, implantes, entre otros. La declaración de la fórmula se deberá hacer designando al o los fármacos utilizados, empleando la denominación genérica considerando la sal de que se trate, así como la cantidad y su equivalencia a la base, si procede,

- Dosis,
- Vía de administración,
- Datos de conservación y almacenaje,
- Leyendas de advertencia y precautorias,
- Expresión de la clave de registro sanitario,
- Número de lote,
- Fecha de caducidad,
- Datos del Fabricante,
- Contenido: se deberá expresar la descripción del producto e indicar el número de unidades, volumen o peso,
- Precio máximo al público.

El etiquetado de los medicamentos también tendrá que contar con leyendas según el grupo en que se encuentre clasificado el medicamento, de acuerdo con el artículo 226 de la Ley General de Salud, leyendas específicas que orientarán mejor al consumidor.

Los medicamentos que así lo requieran, deberán contar con un instructivo donde se brinden indicaciones sobre su aplicación, modo de empleo o manipulaciones necesarias para su preparación, advertencias o precauciones sobre el empleo y el tiempo de uso, la posología para los medicamentos que lo necesiten.

En la Norma están considerados los medicamentos del cuadro básico, catálogo de medicamentos del sector salud y los medicamentos genéricos intercambiables y los aspectos especiales para su etiquetado. Es importante señalar que el 28 de agosto de 2002 se aprobó el Acuerdo por el que se abroga el instructivo para la estandarización de los empaques de los medicamentos del Sector Salud, aprobado por la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud, donde se establecían los colores asociados con la clasificación terapéutica de los medicamentos, logosímbolos de identificación del Sector Salud y de las dependencias e instituciones que lo integran, así como las leyendas de advertencia.<sup>16</sup>

16. Acuerdo por el que se abroga el instructivo para la estandarización de los empaques de los medicamentos del Sector Salud. Diario Oficial de la Federación.

Esta norma, a diferencia de las anteriores no es equivalente a ninguna norma internacional, ya que es de carácter único para poder comercializar los medicamentos en el país. Al final de la misma se enumera la bibliografía, la observancia y la vigencia de la norma, el punto final es un apéndice normativo que establece las características del símbolo G.I. para medicamentos genéricos intercambiables.

## **2.6 TRASCENDENCIA DEL PROYECTO DE MODIFICACIÓN A LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-1993. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.**

La estabilidad de un medicamento se refiere a la capacidad que tiene el fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

Esta Norma Oficial Mexicana se emite con el objeto de establecer los requisitos de los estudios de estabilidad que deben de efectuarse a los fármacos y medicamentos que se comercialicen en México, estos estudios proporcionan evidencia documentada de cómo la calidad de un fármaco o un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad o luz. Los estudios permiten establecer las condiciones de almacenamiento, periodos de reanálisis y vida útil.

Contiene definiciones, símbolos y abreviaturas que ayudan al entendimiento de la norma, como: estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo, fecha de caducidad, fecha y periodo de reanálisis, periodo de caducidad, vida útil, zona climática, entre otros. Las condiciones y especificaciones se dividen para fármaco y medicamento ya sean nuevos o conocidos.

### Fármaco Nuevo.

Los estudios de estabilidad para un fármaco nuevo se llevarán a cabo:

- En tres lotes piloto del fármaco fabricados por la misma ruta de síntesis y aplicando el método que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción,
- Los estudios se tienen que realizar en el mismo sistema de envase o representativo al propuesto para su almacenamiento y distribución,
- El protocolo del estudio incluirá los parámetros o especificaciones que son susceptibles a cambiar durante el estudio y que pueden influir en la calidad, seguridad y eficacia, se deben evaluar los parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos,
- Se deben aplicar métodos indicativos de estabilidad validados.

Las siguientes tablas muestran las condiciones y el tiempo de duración del estudio para fármacos nuevos (condiciones generales, de refrigeración y de congelación).

#### Condiciones generales

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad	40°C ± 2°C	6 meses	0, 3 y 6 meses
Acelerada	75% ± 5%HR		
Estabilidad a Largo Plazo	25°C ± 2°C / 60% ±	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses
	5% HR		

**Condiciones de refrigeración (2°C –8°C)**

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad	25°C ± 2°C	6 meses	0, 3 y 6 meses
Acelerada	60% ± 5%HR		
Estabilidad a Largo Plazo	5°C ± 3°C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

**Condiciones de congelación**

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad a Largo Plazo	-20°C ± 5°C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

**Fármaco conocido.**

- La selección de los lotes puede llevarse a cabo de acuerdo con las dos posibles opciones que se citan en este punto de la norma,
- El sistema de envase, los parámetros a evaluar son los mismos que las señalados para un fármaco nuevo.

**Condiciones generales de estudio y duración para un fármaco conocido**

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad	40°C ± 2°C	6 meses	0, 3 y 6 meses
Acelerada	75% ± 5%HR		
Estabilidad a Largo Plazo	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR	6 meses (opción 1)	0, 3 y 6 meses
	5% HR	12 meses (opción 2)	0, 3, 6, 9 y 12 meses

### Medicamento Nuevo.

- Selección de los lotes. Los estudios pueden llevarse a cabo en al menos tres lotes del medicamento, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será utilizado para los lotes de producción.

- El sistema de envase, los parámetros a evaluar, la metodología analítica, así como las condiciones generales y la duración del estudio son las mismas que las del fármaco nuevo.

En esta parte de la norma se señalan las diferentes condiciones para las presentaciones de cada forma farmacéutica como:

- Medicamentos contenidos en envases permeables y semipermeables.
- Líquidos en frascos de vidrio, viales o ampollitas de vidrio selladas, los cuales proveen una barrera impermeable a la pérdida de agua.

- Las condiciones para los medicamentos que se almacenan bajo condiciones de refrigeración son las mismas que las del fármaco nuevo.

- Las condiciones de congelación (-5°C a -20°C) son:

#### Medicamentos que se almacenan en condiciones de congelación (-5°C a -20°C)

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	5°C ± 3°C	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a Largo Plazo	-15°C ± 5°C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

### Medicamentos Conocidos.

- La selección de los lotes, el sistema de envase, parámetros a evaluar y metodología analítica son las mismas que las del medicamento nuevo.
- Las condiciones generales y el tiempo de estudio para un medicamento conocido son:

#### Condiciones generales y duración del estudio

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad	40°C ± 2°C	3 meses	0, 1 y 3 meses
Acelerada	75% ± 5% HR		
Estabilidad a Largo Plazo	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

En los cuatro casos se mencionan con más detalle los aspectos que se deben de cubrir en caso de cambios significativos y los casos particulares.

En el punto número 9 de la Norma se citan algunas consideraciones generales como:

- Aspectos a evaluar para otorgar una vida útil tentativa,
- El programa anual de estabilidades,
- Cuales son los cambios para realizar los estudios de estabilidad para las modificaciones de registro,
- Qué se debe de realizar cuando un lote es reprocesado,
- Método analítico,
- Todos los análisis deberán de realizarse por duplicado y reportarse con métodos indicativos de estabilidad,
- Información que debe de tener un protocolo de estudio.

En el siguiente apartado se señalan las pruebas que se tendrán que efectuar a cada forma farmacéutica, sustancias relacionadas o productos de degradación. Las pruebas que aparecen enlistadas son para las siguientes formas farmacéuticas:

- Sólidos,
- Semisólidos,
- Líquidos,
- Aerosoles para inhalación nasal,
- Spray nasales: soluciones y suspensiones,
- Aerosoles tópicos,
- Transdérmicos,
- Implantes de aplicación subcutánea, dispositivos vaginales o intrauterinos que liberan fármaco.

Al final de la norma se observa un apéndice normativo relacionado con los estudios que se tienen que efectuar si se pretenden hacer las modificaciones a las condiciones de registro.



## **2.7 TRASCENDENCIA DE LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-164-SSA1-1998. BUENAS PRACTICAS DE FABRICACIÓN PARA FÁRMACOS**

Esta Norma Oficial Mexicana también es de gran importancia ya que establece los requisitos necesarios para que los fármacos se fabriquen de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación y de esta manera desarrollar medicamentos de calidad para el consumidor. También es de carácter obligatorio para los establecimientos dedicados a la fabricación de los fármacos.

Abarca ciertos conceptos que son importantes y que son similares al contenido del proyecto de norma PROY-NOM-059-SSA1-2003 buenas prácticas de fabricación para medicamentos, en los primeros apartados de la norma se señalan las referencias, definiciones y abreviaturas, continuando con los requisitos generales que deben cumplir los establecimientos tales como:

1. La información que se detalla en la Ley y el Reglamento de Salud, además de las disposiciones aplicables,
2. Plan de contingencia,
3. Catálogo de sustancias que se manejan en la empresa,
4. Hojas de seguridad.

**Personal.** Deberá de existir un organigrama de la empresa y establecerse por escrito las funciones del personal relacionadas con la producción del fármaco, deberá ser calificado de acuerdo con un programa documentado para la capacitación y entrenamiento en las funciones que sea asignado, se someterán a un examen médico periódicamente, deberán de portar la indumentaria y el equipo de protección necesario, no está permitido fumar, comer o beber en las áreas de procesamiento del fármaco ni utilizar objetos que puedan afectar la calidad del producto, todo deberá estar claramente documentado mediante un PNO que contenga la información acerca del personal a que se refiere el Reglamento.

**Unidad de Calidad.** Debe de realizar la aprobación o rechazo, actividades del reproceso, retrabajo, recuperación de materia prima, producto intermedio, terminado y material de envase y empaque de acuerdo con el cumplimiento de las especificaciones de calidad establecidas, tendrá que establecer y controlar programas para demostrar la estabilidad de los fármacos, emitir los certificados analíticos, revisar y aprobar los protocolos de validación y controlar y aprobar los envases, así como la emisión y manejo de las etiquetas del fármaco.

**Unidad de Producción.** Elaborará los PNO's que definan: las condiciones de operación que deben mantenerse durante la producción, el tipo de controles y los límites de las variables de operación y los servicios para llevar a cabo las operaciones de producción, limpieza y mantenimiento de equipos. También tienen que verificar que los documentos sean evaluados y firmados por el responsable autorizado antes de enviarlo a la unidad de calidad.

**Instalaciones.** Se contará con un plano arquitectónico que señale la distribución de las áreas y otro plano para Sistemas Críticos, las instalaciones deben conservarse en buen estado, limpias, ordenadas y corresponder a las necesidades y requisitos de su uso y nivel de producción, para garantizar su óptimo aprovechamiento y evitar riesgos de contaminación de los productos, los drenajes deben ser fabricados de manera que se impida el regreso de gases o líquidos. Debe de existir PNO's relativo a la limpieza, mantenimiento y el control de fauna nociva, disposición de los desperdicios y basura.

**Equipo.** Deberá tener las características de diseño y funcionamiento que correspondan a las necesidades de cada área, que permita la fácil operación, limpieza y mantenimiento, construido de tal forma que las partes que estén en contacto con el fármaco no sean reactivas, aditivas, adsorbentes o adsorbentes; de manera que no alteren la calidad especificada del producto terminado. Deberá existir un programa de calibración y mantenimiento para medir las variables del proceso.

**Documentación.** El establecimiento deberá contar con la documentación referente al proceso de fabricación, como la orden maestra de producción, orden de producción, expediente de lotes y partidas, procedimientos de control de la producción que en cada punto se señala qué documentos lo conforman y qué actividades y controles se tienen que realizar en cada etapa.

**Envasado y etiquetado.** Deberá existir un PNO que defina la manera como deben ser inspeccionados los envases, los controles y las acciones para evitar confusiones. Se tendrán que documentar todas las operaciones relacionadas, todos los recipientes, tapas y otras partes del envase primario no deben ser reactivos, aditivos, absorbentes o adsorbentes o que alteren de alguna manera la calidad del producto, ya que estos deben de prever protección y evitar el deterioro y contaminación del fármaco. Además de lo establecido en el Reglamento para el etiquetado, se anexará la siguiente información: nombre del producto, identificación y domicilio del fabricante, instrucciones para su conservación, fecha de caducidad o reevaluación, número de lote, leyendas precautorias y de manejo, contenido c peso neto y número de envase.

**Controles de laboratorio e inspección.** Se debe garantizar la confiabilidad de los resultados, estos se deben de apoyar en normas, PNO's o manuales que contengan las especificaciones, en este punto la norma señala qué controles se deben de realizar, qué cantidad se debe conservar como muestra de retención, así como la información que deberá incluirse en los registros analíticos.

**Homogeneizado.** Se realizará de acuerdo con un PNO específico para cada producto y se documentará la operación, debe ser validado, cada mezcla debe de homogeneizarse y cumplir con las especificaciones del producto, debe tener un código de control para permitir la rastreabilidad de los lotes, deberá tener una fecha de caducidad; es muy importante que no se pueden homogeneizar lotes que no cumplan con las especificaciones, o remanentes de producto o de muestra para obtener un nuevo lote para venta.

**Recuperación, reproceso y retrabajo.** Para recuperar los disolventes, materias primas, productos intermedios y terminados se deberá realizar de acuerdo con un PNO. Si están fuera de especificaciones podrán ser sometidos a reproceso o retrabajo, para que cumplan los requisitos del proceso donde se vayan a incorporar, requiriéndose en todos los casos una orden de fabricación específica. Aquí se detalla en qué ocasiones pueden ser reprocesados, recuperados o retrabajados cada uno de ellos.

Los últimos apartados de la norma son: el control de almacenamiento y distribución de materias primas o producto terminado que se realizará contando con un PNO indicando las actividades que se realizarán para cada uno, los procesos de validación deben ser con base en protocolos que tomen en cuenta las etapas críticas de fabricación, equipo, instalaciones, personal, etc; deberá estar documentado en forma completa, ordenada y disponible, incluyendo la evidencia que demuestre la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de las etapas críticas del proceso.

Al final de la norma se enlista la bibliografía, la observancia de la norma y la vigencia.

## **2.8 TRASCENDENCIA DE LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-177-SSA1-1998. QUE ESTABLECE LAS PRUEBAS Y PROCEDIMIENTOS PARA DEMOSTRAR QUE UN MEDICAMENTO ES INTERCAMBIABLE. REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS QUE REALICEN LAS PRUEBAS.**

De acuerdo con el Artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud, se incorporarán al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables únicamente las especialidades farmacéuticas que respecto al medicamento innovador o producto de referencia, tengan la misma sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, utilicen la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables.<sup>17</sup>

En esta Norma Oficial Mexicana se establecen los requisitos que deben observarse en la realización de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, así como los requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados para dichas pruebas, es de observancia obligatoria en el territorio nacional para todos los establecimientos que realicen las pruebas.

Al inicio de la norma se establecen las definiciones, abreviaturas y símbolos que son de mucha importancia para poder comprender esta norma como:

- Biodisponibilidad. Se entiende a la porción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.
- Perfil de disolución. A la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

17. Reglamento de Insumos para la Salud, Artículo 75, fracción II

- **Productos bioequivalentes.** A los equivalentes farmacéuticos en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida de fármaco, cuando son administrados ya sea en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares.
- **Equivalentes farmacéuticos.** A los medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumplen con las especificaciones de la FEUM. Cuando en ésta no aparezca la información, puede 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.

**Criterios y requisitos generales.** Las pruebas se deberán describir en un PNO, se tiene que utilizar el medicamento de referencia indicado por la Secretaría de Salud, el perfil de disolución o el estudio de bioequivalencia del medicamento de prueba se debe realizar con un lote estándar de producción o un lote escalado, se deben de realizar las pruebas de bioequivalencia y perfiles de disolución en los mismos lotes del producto y el de referencia, realizar además pruebas de valoración y uniformidad de dosis siguiendo los métodos descritos en la FEUM, farmacopeas reconocidas internacionalmente o métodos validados, los medicamentos de prueba y de referencia se tienen que almacenar en cantidad suficiente para realizar tres veces el estudio y deben tener al menos un año de vigencia antes de su fecha de caducidad, los métodos de análisis para evaluar las pruebas de intercambiabilidad deben ser adecuados para cumplir con el propósito del estudio y validarse conforme a esta Norma y demás disposiciones aplicables en la materia, las conclusiones de las pruebas son válidas para los lotes subsecuentes del medicamento de prueba que se elaboren de acuerdo con la NOM-059-SSA1-1993, que incluyan la validación del proceso de producción, cuando se realice alguna modificación ya sea en equipos, métodos analíticos, calidad de los componentes, proceso de producción, etc., es necesario realizar la prueba nuevamente. Además de estos parámetros se citan otros con mayor claridad en la Norma.

• **Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución en formas farmacéuticas de liberación inmediata.**

- Verificación y calibración del equipo de disolución,
- Perfil de disolución,
- Validación del método analítico,
- Evaluación de perfiles de disolución,
- Informe para la comparación de perfiles de disolución.

• **Criterios y requisitos para realizar pruebas de bioequivalencia en humanos**

- Los estudios deben realizarse con base en lo dispuesto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, las Buenas Prácticas Clínicas y demás disposiciones aplicables,
- Protocolo para las Pruebas de Bioequivalencia,
- Selección de voluntarios,
- Diseño experimental,
- Tamaño de la muestra,
- Administración del medicamento,
- Toma de muestras,
- Estudios de excreción urinaria,
- Manejo de muestras,
- Realización del estudio,
- Medicamentos de referencia y de prueba,
- Parámetros a determinar,
- Análisis de datos y estadística.

• **Criterios y requisitos para el análisis químico de muestras biológicas de una prueba de bioequivalencia**

- Validación de métodos analíticos,
- Informe de validación del método analítico,
- Muestras biológicas,
- Análisis químico de muestras biológicas,
- Seguimiento del método durante el análisis de las muestras biológicas,
- Informe y evaluación durante el análisis de las muestras biológicas.

• **Criterios y requisitos para los terceros autorizados que realicen las pruebas**

- Las unidades clínicas y laboratorios de prueba autorizados como terceros para realizar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos, deben cumplir los requisitos que se establezcan en la presente Norma y demás disposiciones aplicables,
- Deben cumplir con lo establecido en la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud,
- Unidad Clínica. Debe construirse de acuerdo con las disposiciones aplicables y ser autorizada por la Secretaría de Salud, conforme a la Ley General de Salud, debe contar con Responsable Sanitario, Coordinador del estudio, Responsable de aseguramiento de Calidad y las instalaciones adecuadas,
- Laboratorio de prueba. Se aplican las mismas condiciones que las anteriores.

En cada uno de estos puntos se detalla la información, actividades, condiciones y tiempos en que se deben de efectuar cada prueba. Al final de la Norma se observa la bibliografía, la concordancia con normas internacionales y mexicanas, la observancia y vigencia de la norma y los apéndices.



## **2.9 TRASCENDENCIA DEL PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-220-SSA1-2002, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA.**

Se entiende por farmacovigilancia a la notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas de los medicamentos (OMS 1969) y mas recientemente este mismo organismo establece que la farmacovigilancia se ocupa de la detección, evaluación y prevención de las reacciones adversas de los medicamentos (OMS 2000).

En este Proyecto de Norma Oficial Mexicana se establecen los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la farmacovigilancia, será de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro, distribuidores y comercializadores de los medicamentos, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos, una vez que entre en vigor.

Para efectos de esta norma se citan las definiciones, símbolos y abreviaturas para mayor comprensión de la misma.

La reacción adversa se puede definir como cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnostico, la terapéutica o la modificación de una función (OMS 1972) La ineficiencia terapéutica también se considera como reacción adversa.

En el siguiente punto de la norma se clasifican y detallan las reacciones adversas de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad como:

- Cierta,
- Probable,
- Posible,
- Dudosa,
- Condicional / inclasificable,
- No evaluable / inclasificable.

Las sospechas de reacciones adversas y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican con base en su intensidad (severidad) en:

- Leves,
- Moderadas,
- Graves,
- Letal.

En las disposiciones generales se indica cuáles son los aspectos que se tiene que tener en cuenta a realizar la farmacovigilancia, así como quiénes son los que se encargarán de realizarla y que obligaciones tienen los fabricantes y titulares de autorizaciones sanitarias de medicamentos, además se señala que todas las actividades deben ser notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).

Los profesionales de la salud deben notificar las sospechas de Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM) tanto esperadas como inesperadas, ya sea durante la atención médica, estudios clínicos, estudios de farmacovigilancia intensiva o en las campañas de vacunación; se deberá emplear el formato oficial clave SSA-03-021 publicado en el Diario Oficial de la Federación, en el caso de vacunas se debe utilizar el formato de notificación inmediata de los Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación (ETAV).

En lo referente a las actividades de farmacovigilancia los titulares de los registros de los medicamentos informarán a las autoridades competentes de la identidad de las personas asignadas a farmacovigilancia, deberán contar con PNO's que aseguren que existan los medios adecuados para recibir cualquier informe de sospechas de reacciones adversas, para registrar cualquier información relacionada con el medicamento utilizado, entre otras actividades; se deberán informar las sospechas de las reacciones adversas al CNFV, y cada seis meses las que se hayan presentado en el extranjero con el uso de productos que también se comercialicen en México.

Se deberá enviar anualmente al CNFV un reporte periódico de seguridad actualizado y capacitar a los representantes médicos en las regulaciones, métodos y objetivos de farmacovigilancia, así como el papel que juegan en la recolección de las notificaciones y la transmisión de la información.

En lo referente a las unidades para la investigación clínica, incluyendo terceros autorizados para estudios de bioequivalencia, deberán notificar al CNFV las sospechas de RAM que se presenten durante el estudio, en los tiempos establecidos en el programa correspondiente, además de colaborar con las unidades de farmacovigilancia.

La vigilancia del cumplimiento de esta norma corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la verificación y la vigilancia que sean necesarias. Al final de la norma se cita la bibliografía y se muestran los anexos, el anexo A es el Formato Interinstitucional de Notificación Inmediata de los ETAV y el anexo B el Formato Interinstitucional de Estudio y Seguimiento de los ETAV.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Autoridad Sanitaria autoriza a los titulares de medicamentos registros sanitarios con una vigencia por tiempo indeterminado, lo que conlleva que algunos medicamentos en el mercado ya no se justifiquen terapéuticamente debido a la invención e intervención de productos con mejores ventajas terapéuticas.

A lo largo de la historia, desde que se inicio con ésta autorización, se han otorgado aproximadamente cuarenta mil Registros Sanitarios, sin embargo existe un gran número de productos que no se comercializan, ya que sólo cerca del 20% de los medicamentos están en el mercado.

Los avances tecnológicos y científicos hacen conveniente que la vigencia del registro sanitario se restrinja a cinco años, a fin de que la autoridad sanitaria cuente con un procedimiento y un programa que le permita, una vez que entre en vigor esta modificación, revisar periódicamente la formulación del medicamento, así como revocar o dar nueva vigencia a los registros sanitarios previamente autorizados.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo General**

Proponer un programa y un procedimiento para la renovación de los Registros Sanitarios de los Medicamentos; que permita contar con las herramientas necesarias para permitir, una vez que entre en vigor esta modificación, dar nueva vigencia o revocar los registros sanitarios previamente autorizados, a fin de garantizar que en cinco años se realice la evaluación eficaz y oportuna de los medicamentos.

### **4.2 Objetivos particulares**

- a. Delimitar los aspectos críticos o importantes para evaluar a los medicamentos que son susceptibles a la renovación del Registro Sanitario
- b. Diseñar un programa para el proceso de evaluación y renovación de los medicamentos con Registro Sanitario emitido por tiempo indeterminado.
- c. Diseñar un procedimiento para el programa de renovación de Registros Sanitarios de Medicamentos.

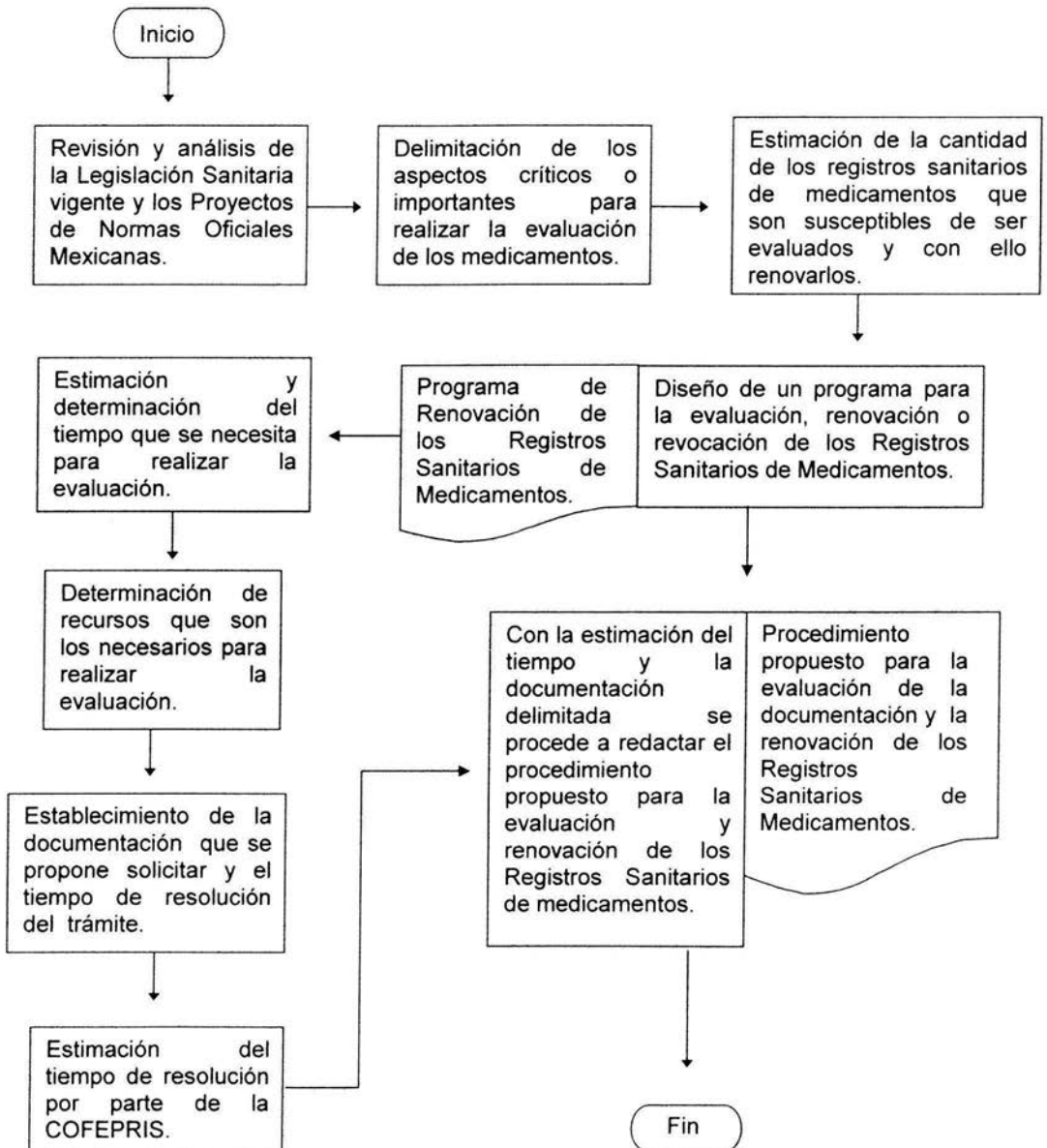
## 5. HIPÓTESIS

Con base en la Legislación Sanitaria vigente y los Proyectos de Normas Oficiales Mexicanas anteriormente descritos, se establecerá cuales son los aspectos de mayor impacto para proponer el programa y el procedimiento para la evaluación y en su caso la renovación de los Registros Sanitarios de medicamentos.

## 6. METODOLOGÍA

1. Revisión y estudio de las Normas Oficiales Mexicanas:
  - Proyecto de Norma Oficial Mexicana PRO-NOM-235-SSA1-2003. Características que debe reunir el proceso para inscribir medicamentos ante la autoridad sanitaria.
  - Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2003, Buenas Practicas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
  - Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993. Etiquetado de medicamentos.
  - Proyecto de modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos.
  - Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998. Buenas Practicas de Fabricación para fármacos.
  - Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
  - Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2002. Instalación y operación de la farmacovigilancia.
  
2. Delimitar los aspectos críticos o importantes, que se proponen sean solicitados para realizar la evaluación de cada medicamento.
3. Proponer un programa para la renovación de los registros sanitarios de medicamentos.
4. Proponer un procedimiento para realizar la evaluación, renovación y en su caso la revocación de los registros sanitarios de medicamentos; deberá indicar con precisión los documentos que se necesitan para evaluar al medicamento, el tiempo que tienen los titulares de los registros para realizar el trámite así como el tiempo de resolución por parte de la COFEPRIS.
5. Resultados y análisis.
6. Conclusiones.

## 7. DIAGRAMA DE FLUJO\* PARA EL DISEÑO DEL PROGRAMA Y PROCEDIMIENTO PARA LA RENOVACIÓN DE LOS REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS



\*De acuerdo con la normatividad de NMX-CC-9004-IMNC-2000



## 8. RESULTADOS

### 8.1 Aspectos Críticos o Importantes para Evaluar a los Medicamentos que son susceptibles de Renovación del Registro Sanitario

Al revisar y estudiar las Normas y Proyectos de Normas Oficiales Mexicanas, se pueden determinar cuáles son los puntos importantes que la COFEPRIS tendrá que solicitar a los titulares de los Registros Sanitarios de Medicamentos para que se evalúe y de esta manera otorgar la renovación de estos o en su caso revocarlos.

Se tratará de incluir aquellos aspectos que no representen un impacto negativo para los establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos de uso humano, deberán de ingresar al Centro Integral de Servicios la siguiente documentación:

- Solicitud de renovación del Registro Sanitario. Expresar por escrito la siguiente información:
  1. Datos del propietario o razón social.
    - Nombre ó Razón Social,
    - RFC,
    - Domicilio,
    - Teléfono,
    - Representante legal.
  2. Datos del producto.
    - Denominación distintiva,
    - Denominación genérica,
    - Forma farmacéutica,
    - Clasificación del medicamento,
    - Composición cualicuantitativa,
    - Descripción del envase primario y secundario.

- Comprobante del pago de derechos.
- Copia del Registro Sanitario y sus modificaciones autorizadas por la Secretaría.
- Copia de Licencia Sanitaria vigente y autorizada incluyendo líneas de proceso y formas farmacéuticas para fabricación y maquila, en caso de importación se solicitará autorización emitida por autoridad competente.
- Revisión Anual del Producto. Es una herramienta importante para hacer un análisis de fabricación, el contenido deberá incluir:
  - Informe del número de lotes fabricados aprobados, rechazados y aprobados con desviaciones en ese periodo y el dictamen correspondiente,
  - Reportes de investigación y seguimiento a las acciones correctivas,
  - Informe de cuántos retrabajos y reprocesos se efectuaron,
  - Informe de cuántos lotes se rechazaron y por qué,
  - Reporte de control de cambios,
  - Informe de los estudios de estabilidad,
  - Informe de la evaluación del estado de validación del proceso y de la metodología analítica,
  - Informes de investigación de desviaciones y fallas tanto del proceso como analíticas,
  - Informe de las quejas y devoluciones, además reporte de los lotes de producto recuperados del mercado,
  - Conclusiones.
- Pruebas de intercambiabilidad (si aplica).
- Reporte de farmacovigilancia.

## **8.2 PROPUESTA PARA EL PROGRAMA DE RENOVACIÓN DE LOS REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS**

Desde que se inicio la autorización hasta la fecha, la Secretaria de Salud ha otorgado alrededor de 40 mil Registros Sanitarios a Medicamentos, sin embargo, sólo alrededor del 20% (8 mil) de estos se encuentra en el mercado, de esta manera, para fines de este proyecto se consideran a estos últimos para desarrollar el programa de renovación de los Registros.

El programa propuesto abarca un periodo de cinco años para realizar la evaluación de manera eficaz y oportuna; al término de este periodo se habrán renovado los Registros Sanitarios de todos aquellos medicamentos cuyo titular así lo solicite y se encuentren en el mercado; de esta manera se propone dividir por años todas las autorizaciones otorgadas, quedando como sigue:

- 1er. Año Todos aquellos medicamentos se hayan autorizado por la Secretaria hasta el año 1984.
- 2º Año Los medicamentos que se hayan autorizado durante el periodo de 1985 hasta 1989.
- 3er Año Los medicamentos que se hayan autorizado durante el periodo de 1990 hasta 1994.
- 4º Año Los medicamentos que se hayan autorizado durante el periodo de 1995 hasta 1999.
- 5º Año Los medicamentos que se hayan autorizado durante el periodo de 2000 hasta la entrada en vigor de la reforma.

De acuerdo con el periodo asignado se propone que los titulares de los Registros Sanitarios ingresen la información escrita en español y legible, además se sugiere que solo se revisará y evaluará aquellos que hayan ingresado la información completa, a fin de evitar retraso de tiempo de renovación del trámite.

La información que deberán ingresar los titulares de los Registros Sanitarios es:

- ✓ Solicitud de renovación del Registro Sanitario.
- ✓ Comprobante del pago de derechos.
- ✓ Copia del Registro Sanitario y sus modificaciones autorizadas por la Secretaría.
- ✓ Copia de Licencia Sanitaria vigente y autorizada incluyendo líneas de proceso y formas farmacéuticas para fabricación y maquila, en caso de importación se solicitará autorización emitida por autoridad competente.
- ✓ Informe de la Revisión Anual del Producto.
- ✓ Informe de las Pruebas de Intercambiabilidad (si aplica).
- ✓ Reporte de Farmacovigilancia.

Se espera que las solicitudes de renovación de registros sanitarios de medicamentos sean resueltas por la COFEPRIS, siempre y cuando se presente la documentación completa, en un plazo máximo de cuarenta días; en caso de que el solicitante presente dictamen favorable expedido por Tercero Autorizado por la Secretaría, la resolución será en un plazo máximo de quince días.

Se estima que se revisen y se evalúen alrededor de siete solicitudes por día, resultando así, al término de cada mes 140 evaluaciones. Con esta estimación cada año se habrán revisado 1680 solicitudes, de tal manera que en cinco años habrán sido 8400 productos, abarcando un poco más del 20%, para este cálculo solo se consideraron los días hábiles del año.

Se estima que para poder realizar esto de manera efectiva se necesitan de ciertos recursos tales como:

Recursos Humanos:

- Tres dictaminadores sanitarios del área química,
- Un dictaminador sanitario del área médica.

Recursos Materiales:

- Dos computadoras,
- Una impresora.

Se recomienda que los dictaminadores a cargo de este proyecto sean capacitados y orientados en el conocimiento de las siguientes normas:

1. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-235-SSA1-2003. Características que debe reunir el proceso para inscribir medicamento ante la autoridad sanitaria. (Se recomienda que se consulte esta norma en caso de aprobación).
2. Norma Oficial Mexicana NOM-059- SSA1-1993. Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos.

3. Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-072-SSA1-1993. Etiquetado de Medicamentos.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998. Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que Establece las Pruebas y Procedimientos para Demostrar que un Medicamento es Intercambiable. Requisitos a que deben ajustarse los Terceros Autorizados que Realicen las Pruebas.
7. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2002. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. (Se recomienda que se consulte esta norma en caso de aprobación).

❖ NOTA: Se recomienda que se consulten y se apliquen las Normas Oficiales Mexicanas anteriormente descritas vigentes en su momento.

Otra de las propuestas para este programa que facilitaría la revisión y evaluación de la información tanto para la COFEPRIS como para los titulares de los Registros Sanitarios, sería mediante un expediente electrónico donde los titulares podrían tener la oportunidad de ingresar la información vía intranet, de tal manera que se facilite el envío, revisión y custodia de la información.

### **8.3 PROPUESTA PARA EL PROCEDIMIENTO DE RENOVACIÓN DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS**

Al igual que la propuesta del programa de renovación de Registros Sanitarios, es importante que la COFEPRIS cuente con un procedimiento interno que guíe a la persona responsable de revisar y evaluar la información requerida, para dictaminar y en su caso aprobar o rechazar la solicitud.

El procedimiento propuesto debe contener las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible la revisión y evaluación de la información para realizar la renovación de los Registros Sanitarios de los medicamentos.

Es recomendable que el personal encargado de realizar la renovación de los Registros Sanitarios esté capacitado para poder ejecutar correctamente dicho procedimiento, y tendrá que seguirlo cada vez que efectúe la revisión y evaluación de dicha información.

Una vez que entre en vigor la modificación al artículo 376 de la Ley General de Salud, la COFEPRIS tendrá que asignar al personal responsable para realizar dicho trámite, por lo que a continuación se presenta una propuesta para el procedimiento de renovación de los Registros Sanitarios de medicamentos.

## PROCEDIMIENTO INTERNO

### TITULO: PROCEDIMIENTO PARA LA RENOVACIÓN DE LOS REGISTROS SANITARIOS

FECHA DE EMISION	FECHA DE APLICACION	AREA	CODIGO	HOJA
				1 de 12

#### CONTENIDO

1. Objetivo	2
2. Alcance	2
3. Responsabilidades	2
4. Definiciones	3
5. Frecuencia	5
6. Material y Equipo	5
7. Desarrollo	6
8. Diagrama de Flujo	9
9. Referencias	11

ELABORÓ

REVISÓ

AUTORIZÓ



<b>TÍTULO:</b> Procedimiento para la Renovación de los Registros Sanitarios de Medicamentos.	<b>CÓDIGO</b>	<b>HOJA</b> 2 de 12
--	---------------	------------------------

### **1. Objetivo**

Establecer las instrucciones para llevar a cabo la revisión y evaluación de la información destinada a la renovación de los Registros Sanitarios de Medicamentos.

### **2. Alcance**

Este procedimiento aplica a la Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos.

### **3. Responsabilidades**

a) Es responsabilidad de los dictaminadores sanitarios responsables

- Revisar y evaluar el informe de la revisión anual del producto, el reporte de las pruebas de intercambiabilidad ya sea perfil de disolución o las pruebas de bioequivalencia en humanos y el reporte de farmacovigilancia.
- Informar y entregar el dictamen por escrito (con rúbrica) a la gerencia correspondiente.
- Emitir el oficio de prevención única en caso de ser necesario.

b) Es responsabilidad del Gerente de área:

- Asegurarse que se aplique este procedimiento.
- Revisar el dictamen y el oficio de resolución.
- Rubricar el dictamen y el oficio de resolución.

TÍTULO: Procedimiento para la Renovación de los Registros Sanitarios de Medicamentos.	CÓDIGO	HOJA 3 de 12
---	--------	-----------------

c) Es responsabilidad del Subdirector del área:

- Asegurarse que se aplique este procedimiento.
- Revisar y aprobar el dictamen, así como rubricar el oficio de autorización, prevención o desecho del trámite.
- Turnar el dictamen y el oficio de resolución a la dirección correspondiente.

d) Es responsabilidad del Director(a):

- En caso de dictamen positivo autorizará el Registro Sanitario con una vigencia de cinco años, en caso contrario se desecha el trámite.

#### 4.1 Deficiones

- **Biodisponibilidad.** A la porción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que se requiere para hacerlo.<sup>8</sup>
- **Bioequivalencia.** A la relación entre dos equivalentes farmacéuticos cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades comparables.<sup>8</sup>
- **Control de cambios.** Evaluación y documentación de los cambios que impactan la calidad y desempeño de la formulación.<sup>4</sup>

TÍTULO: Procedimiento para la Renovación de los Registros Sanitarios de Medicamentos.	CÓDIGO	HOJA 4 de 12
---	--------	-----------------

- **Dictamen.** Actividad de comparar las características de un producto respecto a las especificaciones de calidad previamente establecidas con la finalidad de tomar una decisión sobre la aprobación o rechazo de un lote.<sup>4</sup>
- **Estudios de estabilidad.** Pruebas que se efectúan a un fármaco a o un medicamento por un determinado tiempo, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.
- **Farmacovigilancia.** A la notificación, el registro y la evaluación sistémica de las reacciones adversas de los medicamentos (OMS 1969) y más recientemente este organismo establece que la farmacovigilancia se ocupa de la determinación, evaluación y prevención de las reacciones adversas a los medicamentos.<sup>9</sup>
- **Perfil de disolución.** A la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.<sup>8</sup>
- **Productos bioequivalentes.** A los equivalentes farmacéuticos en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, cuando son administrados ya sea en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares.<sup>8</sup>
- **Reproceso.** Someter un lote total o parcialmente a una etapa previa del proceso validado de producción debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.<sup>4</sup>
- **Retrabajo.** Someter un lote total o parcial a una etapa adicional al proceso de producción debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.<sup>4</sup>

TÍTULO: Procedimiento para la Renovación de los Registros Sanitarios de Medicamentos.	CÓDIGO	HOJA 5 de 12
---	--------	-----------------

- **Revisión Anual del Producto.** Al análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico – farmacéutico nacional, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa; su contenido incluye los lotes de medicamento fabricado y el dictamen correspondiente, los informes de investigación de desviaciones y fallas del procesos y analíticas, retrabajos y reprocesos, control de cambios, estudios de estabilidad, evaluación del estado de la validación del proceso y de la metodología analítica, quejas y devoluciones y lotes del producto recuperados del mercado.<sup>10</sup>
  
- **Validación.** Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.<sup>4</sup>

## 5. Frecuencia

El presente procedimiento aplica cada vez que se realice la revisión, evaluación y resolución de la información destinada para la renovación de los Registros Sanitarios de Medicamentos.

## 6. Material y Equipo

6.1 Computadora,

6.2 Impresora,

6.3 Normas Oficiales Mexicanas aplicables:

6.3.1 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993.

6.3.2 Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993.

6.3.3 Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993.

6.3.4 Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998.

TÍTULO: Procedimiento para la Renovación de los Registros Sanitarios de Medicamentos.	CÓDIGO	HOJA 6 de 12
---	--------	-----------------

- 6.3.5 Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998.
- 6.3.6 Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2002 (Recomendación cuando entre en vigor).
- 6.3.7 Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-235-SSA1-2003 (Recomendación cuando entre en vigor).

## **7. Desarrollo**

- 7.1 Publicación del Programa de Renovación de Registros Sanitarios de Medicamentos en el Diario Oficial de la Federación.
- 7.2 Ingreso y registro de la documentación a través del Centro Integral de Servicios (CIS).
- 7.3 El CIS turnará toda la información a la Dirección de Autorización de Productos y Establecimientos.
- 7.4 Una vez que ingrese a la dirección se turnará la documentación a la Gerencia para que verifique que toda la documentación se haya ingresado en el tiempo establecido, en caso de faltar algún documento solicitarlo nuevamente mediante un oficio.
- 7.5 El Gerente turnará la información a los dictaminadores sanitarios responsables del proyecto para que la revisen y evalúen.
- 7.6 Los dictaminadores sanitarios responsables tendrán como máximo 30 días para revisar toda la información y emitir el dictamen.

<b>TÍTULO:</b> Procedimiento para la Renovación de los Registros Sanitarios de Medicamentos.	<b>CÓDIGO</b>	<b>HOJA</b> 7 de 12
--	---------------	------------------------

**7.7** La información que tendrán que revisar los dictaminadores es:

- 7.7.1** Solicitud de renovación del Registro Sanitario,
- 7.7.2** Copia del Registro Sanitario y modificaciones autorizadas por la Secretaría,
- 7.7.3** Copia de la Licencia Sanitaria vigente y autorizada incluyendo las líneas de producción y formas farmacéuticas (tanto para maquilas e importación con el giro correspondiente),
- 7.7.4** Revisión Anual del Producto, que deberá incluir:
  - 7.7.4.1** Informe del número de lotes fabricados aprobados, rechazados y aprobados con desviaciones en ese periodo y el dictamen correspondiente,
  - 7.7.4.2** Informe del número de lotes fabricados aprobados, rechazados y aprobados con desviaciones en ese periodo y el dictamen correspondiente,
  - 7.7.4.3** Reportes de investigación y seguimiento a las acciones correctivas,
  - 7.7.4.4** Informe de cuántos retrabajos y reprocesos se efectuaron,
  - 7.7.4.5** Informe de cuántos lotes se rechazaron y por qué,
  - 7.7.4.6** Reporte de control de cambios,
  - 7.7.4.7** Informe de los estudios de estabilidad,
  - 7.7.4.8** Informe de la evaluación del estado de validación del proceso y de la metodología analítica,
  - 7.7.4.9** Informes de investigación de desviaciones y fallas tanto del proceso como analíticas,
  - 7.7.4.10** Informe de las quejas y devoluciones, además reporte de los lotes de producto recuperados del mercado,
  - 7.7.4.11** Conclusiones.

<b>TITULO:</b> Procedimiento para la Renovación de los Registros Sanitarios de Medicamentos.	<b>CÓDIGO</b>	<b>HOJA</b> 8 de 12
--	---------------	------------------------

**7.7.5** Pruebas de intercambiabilidad: El titular podrá ingresar el Perfil de Disolución o las Pruebas de Bioequivalencia en humanos. El dictaminador deberá apegarse a lo establecido en la NOM-177-SSA1-1998.

**7.7.6** Reporte de Farmacovigilancia. El dictaminador deberá apegarse a lo establecido en la Norma Oficial de Farmacovigilancia (se recomienda el PROY-NOM-220-SSA1-2002, una vez que entre en vigor para la evaluación de los medicamentos).

**7.8** El o los dictaminadores emitirán el dictamen y el oficio de resolución por escrito rubricándolo, y lo turnarán a la Gerencia.

**7.9** El Gerente revisará el dictamen y el oficio de resolución, en caso que el gerente lo requiera revisará nuevamente con el dictaminador el dictamen, oficio de resolución y la información.

**7.10** Una vez que el dictamen sea positivo el gerente rubricará el oficio de resolución y el dictamen y lo turnará al Subdirector.

**7.11** El subdirector revisa nuevamente el dictamen y el oficio de resolución y los aprueba rubricándolos. Posteriormente lo turnará a la Dirección.

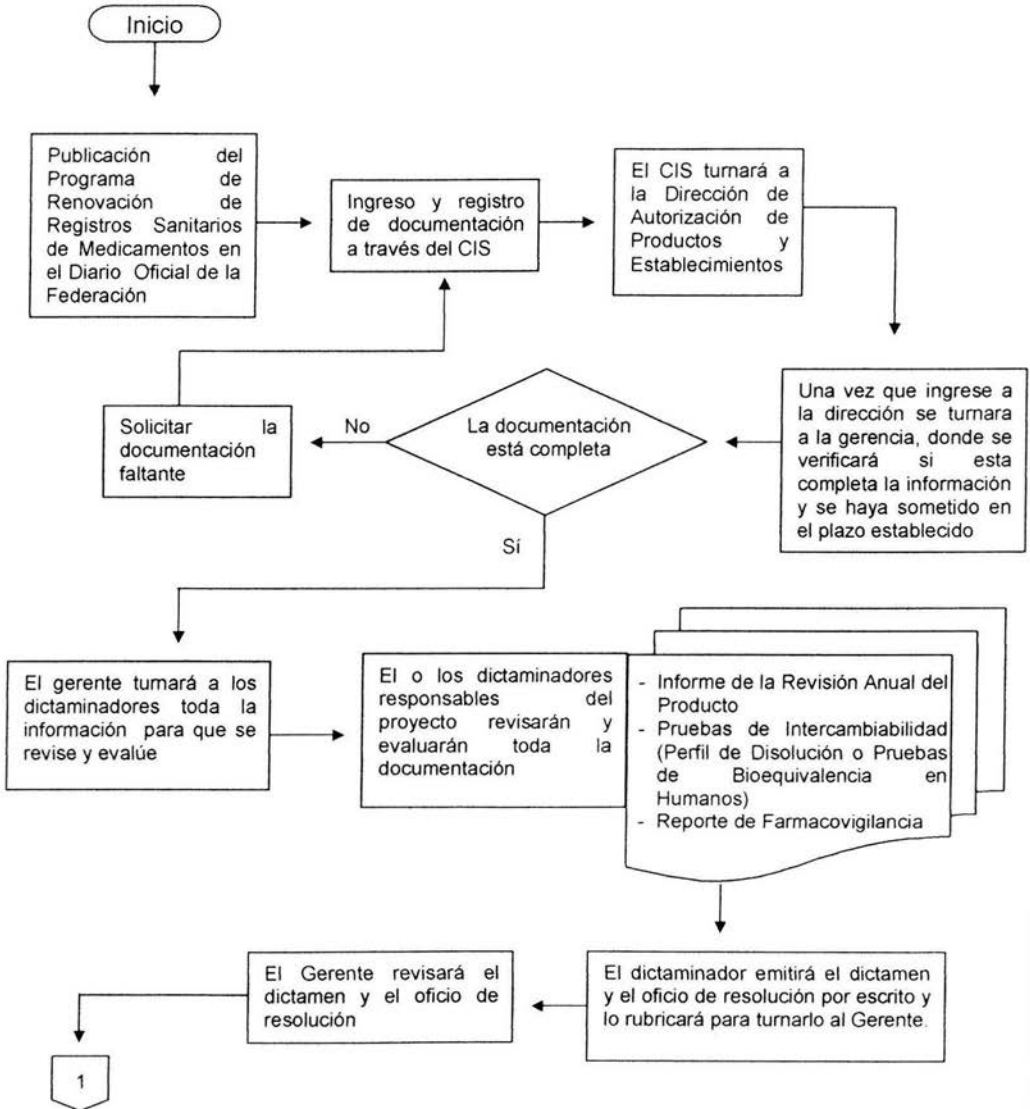
**7.12** El Director(a) revisa y autoriza con rúbrica o firma la renovación del Registro Sanitario con vigencia por cinco años, en caso que el dictamen sea negativo se desecha el trámite.

**7.13** El oficio de resolución se turnará nuevamente al CIS.

**7.14** El titular tiene la responsabilidad de entregar en el CIS el original de oficio de autorización (Registro Sanitario) al momento de recibir el que se emitió actualmente, para archivarlo en su expediente.

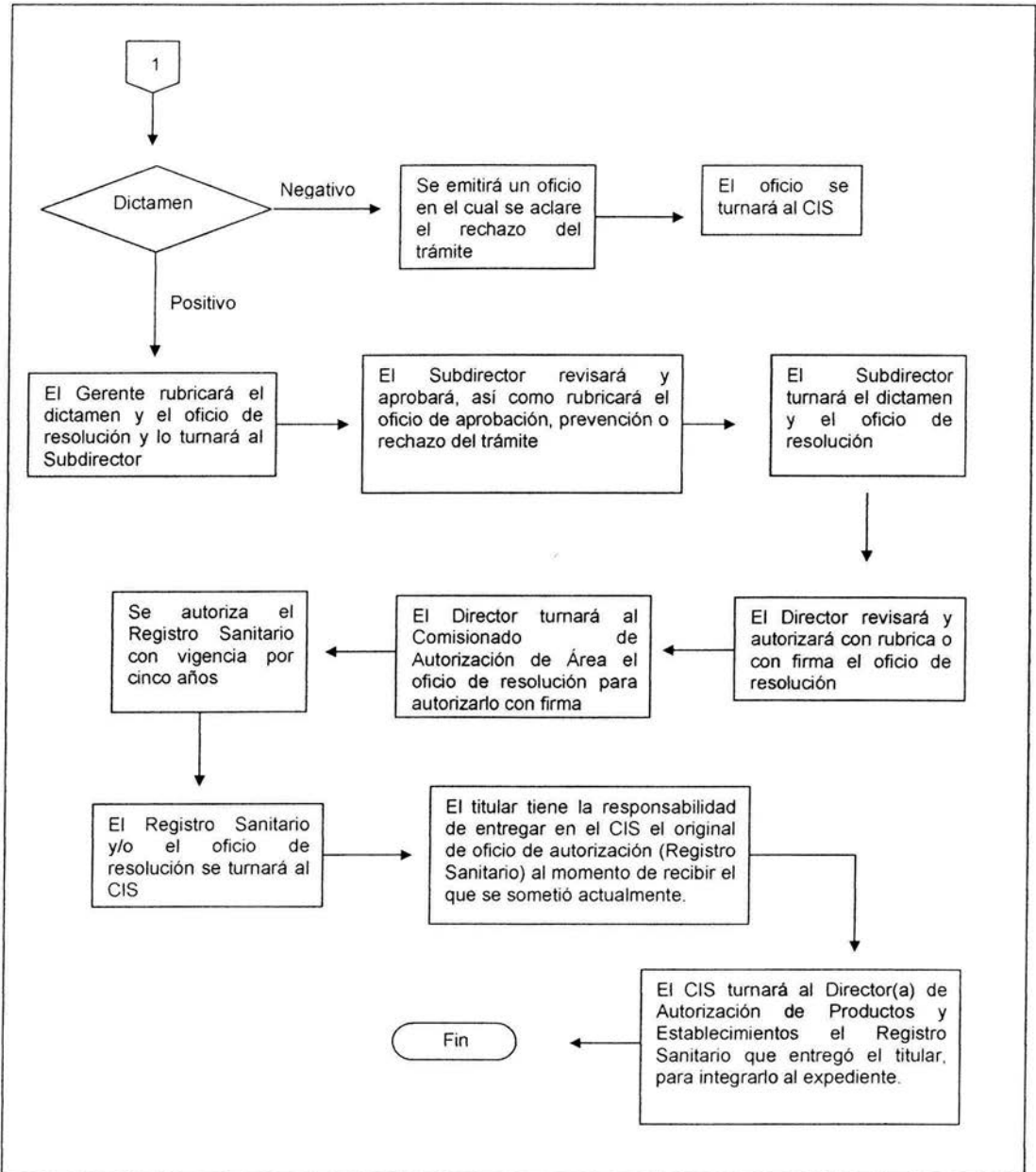
TÍTULO: Procedimiento para la Renovación de los Registros Sanitarios de Medicamentos.	CÓDIGO	HOJA 9 de 12
---	--------	-----------------

### 8. Diagrama de Flujo





TÍTULO: Procedimiento para la Renovación de los Registros Sanitarios de Medicamentos.	CÓDIGO	HOJA 10 de 12
---	--------	------------------



TÍTULO: Procedimiento para la Renovación de los Registros Sanitarios de Medicamentos.	CÓDIGO	HOJA 11 de 12
---	--------	------------------

## 9. Referencias

1. Ley General de Salud. México: Editorial Sísta. Disposiciones conocidas hasta julio de 2003.
2. Decreto que reforma el Artículo 376 de la Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación. (Publicado el 4 de diciembre de 2002).
3. Norma Oficial Mexicana NOM-059- SSA1-1993. Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico - Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos. (Se recomienda el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2003, para la evaluación de los medicamentos, cuando entre en vigor).
4. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1 -1993. Etiquetado de Medicamentos.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos. (Se recomienda el Proyecto de Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993 para la evaluación de los medicamentos, cuando entre en vigor).
6. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998. Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos

TÍTULO: Procedimiento para la Renovación de los Registros Sanitarios de Medicamentos.	CÓDIGO	HOJA 12 de 12
---	--------	------------------

7. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que Establece las Pruebas y Procedimientos para Demostrar que un Medicamento es Intercambiable. Requisitos a que deben ajustarse los Terceros Autorizados que Realicen las Pruebas.
8. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1 -2002. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. (Se recomienda el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2002, para la evaluación de los medicamentos, cuando entre en vigor).
9. Norma Oficial Mexicana NOM-235-SSA1-2003. Características que debe reunir el proceso para inscribir medicamento ante la autoridad sanitaria. (Se recomienda el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-235-SSA1-2003, para la evaluación de los medicamentos, cuando entre en vigor).
10. NMX-CC-9004-IMNC-200. Sistemas de Gestión de la Calidad- Recomendaciones para la mejora del desempeño.

## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se obtuvieron dos propuestas para realizar el trámite de la renovación de los Registros Sanitarios de los medicamentos, se considera que son las más adecuadas ya que no reflejan un impacto negativo para los titulares.

Después de una larga lista de ideas se pudieron tamizar los puntos más importantes y aquellos que se consideraban los más adecuados para el diseño tanto del programa como el procedimiento.

En lo referente al Programa se tuvieron varias propuestas, de las cuales se evaluaron y se consideraron que podían tener algunas desventajas para los laboratorios farmacéuticos.

Propuestas:

- a) Realizar la renovación de los Registros por Laboratorio Farmacéutico, el cual consistiría en evaluarlos por orden alfabético; no se continuó con esta propuesta ya que podría favorecer o afectar a los primeros o a los últimos, debido a que la preparación de la información requiere de tiempo, como las pruebas de intercambiabilidad. En esta propuesta se incluirían aquellos productos de nueva autorización incluyendo los autorizados en los últimos cinco años.
- b) Evaluar por grupo terapéutico, esta idea podría afectar a algunos laboratorios, ya que hay empresas especializadas por grupo terapéutico que de alguna manera requieren de tiempo para preparar toda la información. En esta propuesta se incluirían aquellos productos de nueva autorización incluyendo los autorizados en los últimos cinco años.

- c) Evaluar por laboratorios nacionales o transnacionales, esta propuesta se puede considerar discrecional al favorecer a unos sobre otros. En esta propuesta se incluirían aquellos productos de nueva autorización incluyendo los autorizados en los últimos cinco años.
- d) Evaluar por orden alfabético de acuerdo con la denominación distintiva o denominación genérica, en esta propuesta se incluirían aquellos productos de nueva autorización incluyendo los autorizados en los últimos cinco años.
- e) Evaluar a los medicamentos de fabricación nacional y de importación, al igual que la propuesta (c), se consideró discrecional. En esta propuesta se incluirían aquellos productos de nueva autorización incluyendo los autorizados en los últimos cinco años.
- f) Evaluar por forma farmacéutica, sin embargo también hay empresas especializadas por forma farmacéutica por lo que podría ser discrecional. En esta propuesta se incluirían tanto aquellos productos de nueva autorización como los autorizados en los últimos cinco años.

Todas las propuestas anteriores se descartaron ya que incluirían evaluar a los productos de nueva autorización incluyendo los autorizados en los últimos cinco años.

La propuesta que resultó ser la ideal, es la que se presenta en este trabajo, la cual consiste en revisar y evaluar a todos los medicamentos que se encuentran en el mercado por antigüedad, iniciando el primer año con las primeras autorizaciones que se otorgaron hasta el año de 1984 y posteriormente las subsecuentes.

Otra ventaja de esta propuesta es que probablemente los medicamentos que se registraron al inicio de esta autorización ya no se encuentran en el mercado, además se fabricaron con tecnología menos avanzada, que hoy en día se considera obsoleta o rebasada por los avances actuales, además de ser evaluados con menores requerimientos que los que hoy prevalecen, por lo cual se iba a facilitar y realizar más rápido el trámite.

Se sugirió revisar y evaluar en el último año del programa a los medicamentos que actualmente recibieron su autorización, ya que la tecnología avanza rápidamente, se puede hoy en día tener equipos, instrumentos y procesos mejores, gracias a esto se han y se están innovando una parte considerable de los medicamentos.

La propuesta para el procedimiento surgió por a la importancia de documentar y a la vez tener una guía que respalde y oriente a los dictaminadores sanitarios responsables de evaluar dicho trámite. Este se elaboró de acuerdo con lo establecido al artículo 110 y 111 del Reglamento de Insumos para la Salud.

La parte más complicada fue diseñar el programa, ya que con este se propone el procedimiento para su ejecución.

En el programa se incluyen los aspectos a evaluar, por lo que solo se tiene que delimitar los otros puntos que conforman un Procedimiento.

En este Procedimiento se citan cuales son las responsabilidades que tienen que llevar cada una de las personas encargadas de la renovación de los Registros Sanitarios, también por medio del desarrollo y el diagrama de flujo se puede alcanzar fácilmente el objetivo de este programa.

## **10. CONCLUSIONES**

Se puede concluir que se logró diseñar dos propuestas bastante claras y sencillas, abarcando los puntos que se consideran importantes para realizar la renovación de los Registros Sanitarios de los Medicamentos.

De esta manera se continúa garantizando la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos, además es una ayuda para mantener actualizado el catálogo de medicamentos y ordenando el mercado.

Así mismo se busca la armonización y reconocimiento mutuo para favorecer la exportación e importación de los medicamentos que requiere o necesita México.

## 11. SUGERENCIAS

- ❖ De aprobarse la reforma al artículo 376 de la Ley General de Salud por los legisladores y ratificada por el ejecutivo, se propone que se aplique este programa para realizar la renovación de los Registros Sanitarios de los medicamentos.
- ❖ De aprobarse la reforma al artículo 376 de la Ley General de Salud por los legisladores y ratificada por el ejecutivo, se propone que se aplique este procedimiento para orientar a los dictaminadores sanitarios responsables de realizar el trámite
- ❖ Se recomienda que una vez que entren en vigor los Proyectos de Normas Oficiales Mexicanas anteriormente descritas; consulten y se apeguen a ellas para evaluar a los medicamentos:
- ❖ Una vez que se esté aplicando el procedimiento revisarlo y actualizarlo para realizar los ajustes que sean necesarios para la evaluación de los medicamentos.
- ❖ Se recomienda que los titulares de los Registros Sanitarios de los medicamentos revisen periódicamente lo que se publica en el Diario Oficial de la Federación y la pagina web de la COFEPRIS.
- ❖ Se recomienda que los titulares de los Registros Sanitarios ingresen la información requerida en el tiempo asignado y con tiempo para no retrasar su trámite.



## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. Ley General de Salud. México: Editorial Sista. 2003. Disposiciones conocidas hasta julio de 2003.
2. Secretaría de Salud. Reglamento de Insumos para la Salud. México: Editorial Sista. 2003. Disposiciones conocidas hasta julio de 2003.
3. Reglamento de la COFEPRIS. Diario Oficial de la Federación. (Publicado el 13 de abril de 2004).
4. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-235-SSA1-2003. Características que debe reunir el proceso para inscribir medicamento ante la autoridad sanitaria.
5. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2003. Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993. Etiquetado de Medicamentos.
7. Proyecto de Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos.
8. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998. Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos.
9. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que Establece las Pruebas y Procedimientos para Demostrar que un Medicamento es Intercambiable. Requisitos a que deben ajustarse los Terceros Autorizados que Realicen las Pruebas.

10. Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2002. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.
11. Acuerdo por el que se abroga el instructivo para la estandarización de los empaques de los medicamentos del Sector Salud. Diario Oficial de la Federación. 25 de septiembre de 2002.
12. Decreto por el que se crea la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios. Diario Oficial de la Federación. 5 de Julio de 2001.
13. Decreto que reforma el Artículo 376 de la Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación. 4 de diciembre de 2002.
14. Mónica Paola Aguilar Bolaños. Investigación de la Evaluación Sanitaria de Medicamentos Alopáticos de Nuevos Registros Sanitarios. Tesis de Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. México, 2003.
15. NMX-CC-9004-IMNC-200. Sistemas de Gestión de la Calidad–Recomendaciones para la mejora del desempeño.
16. <http://www.salud.gob.mx>
17. <http://www.COFEPRIIS.gob.mx>