



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TÍTULO DEL TEMA ESCRITO

**Estrategia Regulatoria para la solicitud de un nuevo Registro Sanitario de una
Molécula Nueva**

MODALIDAD DE TITULACIÓN: TESINA

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA
DÍAZ ROSAS DULCE ALEJANDRA**

Tutor: FLORES MARROQUIN ELSA



CDMX

AÑO 2023



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: SERRANO ANDRADE MIRIAM

VOCAL: Profesor: FLORES MARROQUIN ELSA

SECRETARIO: Profesor: BERNAL CHAVEZ SERGIO

1er. SUPLENTE: Profesor: GONEZ SANCHEZ MARIA EUGENIA

2° SUPLENTE: Profesor: BRAVO LEAL DAVID

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: Circuito Exterior S/N,
Coyoacán, Cd. Universitaria, 04510 Ciudad de México, CDMX.

ASESOR DEL TEMA:

FLORES MARROQUIN ELSA

SUSTENTANTE:

DIAZ ROSAS DULCE ALEJANDRA

ÍNDICE

1. Lista de acrónimos, siglas y abreviaturas	4
2. Objetivos.....	5
3. Introducción.....	6
4. Marco teórico.....	8
5. Farmacovigilancia.....	28
6. CTD.....	36
7. Armado del Dossier	46
8. Conclusiones.....	56
9. Referencias y fuentes de consulta.....	57
10. Anexos.....	58
11. Agradecimientos.....	63

1. Lista de acrónimos, siglas y abreviaturas

- Artículo (ART)
- Centro Integral de Servicios (CIS)
- Comisión de Autorización Sanitaria (CAS)
- Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (CCAYAC)
- Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR)
- Comisión de Fomento Sanitario (CFS)
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)
- Comisión de Operación Sanitaria (COS)
- La Comisión Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)
- Comité de Moléculas Nuevas (CMN)
- Coordinación General Jurídica y Consultiva (CGCJ)
- Coordinación General del Sistema Federal Sanitario (SGSFS)
- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos (CPEUM)
- Consejo Interno (CI)
- Consejo Científico (CC)
- Consejo Consultivo Mixto (CCM)
- Consejo Consultivo de la Publicidad (CCP)
- Diario Oficial de la Federación (DOF)
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)
- *Good Manufacturing Practice* (GMP)
- Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI)
- Ley General de la Salud (LGS)
- Norma Oficial Mexicana (NOM)
- Reglamento de Insumos para la Salud (RIS)
- Secretaría General (SG)
- Secretaría de Salud (SS)
- Unidad de Farmacovigilancia (UFV)
- *Active Pharmaceutical Ingredient* (API)

2. Objetivos

Conocer y aplicar estrategias para la preparación de un *dossier* robusto con el fin de lograr la obtención del Registro Sanitario de una molécula nueva en México.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Identificar y evaluar los módulos que conforman un *dossier* de medicamentos de fabricación extranjera.
- Conocer la regulación internacional acorde a las guías ICH para conformar el expediente de registro para un medicamento. Con ello, implementar el modelo de *dossier* de acuerdo con las necesidades de alguna empresa.

3. Introducción

El sector farmacéutico está dirigido a la investigación, desarrollo, producción y/o comercialización de los medicamentos utilizados para el tratamiento o prevención de las enfermedades. Sin embargo, después de la pandemia, este sector obtuvo un valor significativo en el que se hizo notar la importancia de que el paciente, cuente con un medicamento eficaz y seguro, sin importar la indicación terapéutica.

Para principios del 2022, se registró un Producto Interno Bruto de \$5.43B, que provocó la creación de más empleos en México. En ese sentido, los estados con mayor producción brutal son Ciudad de México y Estado de México, en el caso de las inversiones extranjeras directas, los principales países que invierten en México son Francia, Alemania y Estados Unidos.¹

El 5 de agosto de 2008 se publica en el Diario Oficial de la Federación la Reforma el artículo 168 del Reglamento de Insumos para la Salud, en el que se elimina el Requisito de Planta en territorio nacional para la fabricación y registro de medicamentos. Lo que generó un crecimiento en la oferta de medicamento en México, así como el aumento del acceso de la población a los mismos. De tal forma que es importante disponer de nuevas moléculas para investigación y desarrollo.

Agregando un poco de contexto, después del 2008 los laboratorios extranjeros que no cuentan con una planta industrial en el país (México) deben tener un responsable sanitario, unidad de farmacovigilancia e instalaciones para el almacenamiento de los productos, además de un laboratorio que garantice el control de calidad de los medicamentos.

A partir de esa fecha, la industria farmacéutica dio un cambio radical, tiempo antes de que se anunciará la eliminación de planta, se conformó el Comité de Moléculas Nuevas (CMN) y en el año 2012 se publicó el Reglamento Interior del CMN. Con esto, se promueve la protección de la propiedad intelectual, al no emitir registros de genéricos antes del vencimiento de la patente relacionada con la sustancia activa.

Contar con los insumos para la salud requiere de la participación de todos los involucrados en el ámbito farmacéutico: profesionales, fabricantes, distribuidores, así como proveedores de servicios médicos, todo esto para que llegue al paciente (Ley General de Salud, s.f.) con la calidad y seguridad desde la investigación, desarrollo, etapas clínicas, fabricación, lanzamiento del producto hasta la comercialización.

Dado el impacto que presentan los medicamentos en la salud pública del país y a nivel mundial, independientemente de la clase de medicamento del que se esté hablando, es necesario contar con la regulación adecuada que valide que se cuenta con un medicamento de calidad, seguridad y eficacia.

En ese sentido, es indispensable que todos los medicamentos presenten para su venta un Registro Sanitario. Dicho registro sólo podrá ser otorgado por la Secretaría de Salud, el que

¹ *Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial (2020)*

tendrá una vigencia de 5 años y podrá prorrogarse por plazos iguales a solicitud del interesado.²

En el 2007 se planteó la necesidad de iniciar la renovación de los Registros Sanitarios, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia, mediante un sistema de regulación y vigilancia que considere normas claras para la producción, adquisición, importación, exportación distribución, suministro y venta de medicamentos.

La presente investigación, se centrará en la importación de medicamentos al territorio mexicano. En el que se aborde el tema de la fabricación de un medicamento en el extranjero y los pasos a seguir requeridos, hasta que esté disponible para la población mexicana; es decir, que cuente con calidad, seguridad y eficacia necesaria.

De tal forma que, para hablar de la regulación aplicable en México, deben mencionar algunos conceptos clave, los que ayudarán al entendimiento de la postura de este trabajo.

² *Ibid*

4. Marco Teórico

Propiedad Industrial

El Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) es un organismo descentralizado con personalidad jurídica, patrimonio propio y autoridad legal para administrar el sistema de propiedad industrial en nuestro país.³

Los derechos de propiedad industrial son muy importantes para la industria farmacéutica; ya que, la mayoría de las grandes farmacéuticas están basadas en la investigación y en la innovación y tienen como fin, elaborar nuevos medicamentos. Éstas suelen hacer uso del sistema de patentes para garantizar la recuperación de las inversiones en la investigación científica y el desarrollo que hubo de-trás del medicamento.

La propiedad intelectual hace referencia a los derechos exclusivos otorgados por el Poder Federal, un ejemplo en particular, son las patentes. Para determinar si una invención es nueva se considera lo siguiente:

- El estado de la información técnica en fecha de presentación de la solicitud de la patente.
- Todas las solicitudes de patente presentadas en México con anterioridad a esa fecha que estén en trámite.

Las patentes tienen una vigencia de 20 años a partir de la presentación de la solicitud. La patente otorga a su titular el derecho exclusivo de impedir que otros fabriquen, utilicen, vendan o importen la invención patentada sin la autorización del titular de la patente. Es decir, que se obtiene la exclusividad del producto.

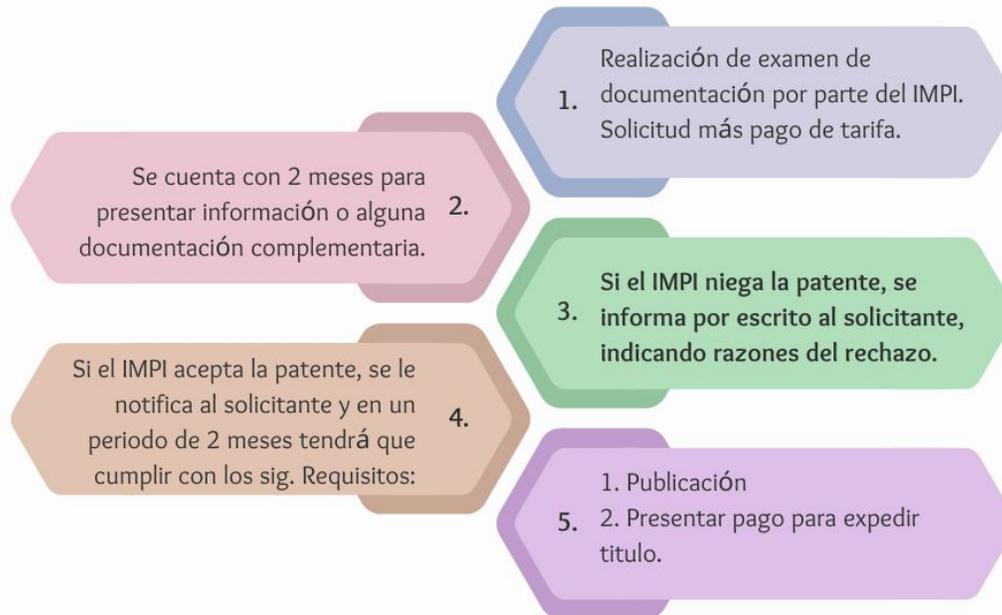
Solicitud de patente

El proceso de solicitud de la patente se realiza a través del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial. (figura 1).

- Solicitud escrita ante el IMPI.
- Solicitud de patente con otros países: será en el que se realizó primero.
- La solicitud de patente irá acompañada de:
 - a. Descripción con dibujos de invención de forma clara y completa.
 - b. Información que diga la aplicación Industrial.
 - c. Una o más reivindicaciones, claras y concisas.
 - d. Resumen de la descripción para usarse en su publicación y como elemento de información técnica.

³ *Ibid*

Solicitud de patente ante el IMPI



Se genera la expedición del título y publicación de la patente en la gaceta.

Figura 1. Diafragma de solicitud de una patente. Información recopilada y modificada de la página del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

¿Qué es un medicamento?

De acuerdo con artículo 221 de la Ley General de Salud un medicamento es “toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrólitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorio”.⁴

Asimismo, los medicamentos se clasifican por su medio de preparación (magistrales, oficinales y especialidades farmacéuticas) o por su naturaleza (alopáticos o homeopáticos).

La Solicitud de Nuevo Registro Sanitario que se abordará en este proyecto, es un Medicamento Alopático, el cual se define como: “toda sustancia o mezcla de sustancias

⁴ Ley General de Salud (1984)

de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, y se encuentre registrado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para medicamentos alopáticos”.⁵

En México todo medicamento que sea comercializado requiere un Registro Sanitario otorgado por la Secretaría de Salud. Esto constituye una garantía para la salud pública y así, tener una certidumbre absoluta sobre la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos.

Antes del periodo del 2005, la Secretaría de Salud autorizaba los Registros Sanitarios a los medicamentos, insumos para la salud y demás productos y sustancias que se mencionan en el artículo 378 de la Ley General de Salud de manera indefinida; es decir, no tenían una fecha de vigencia.

En febrero de este mismo año se reformó dicho artículo, éste menciona que la vigencia de los registros sanitarios será por 5 años y podrá prorrogarse por tiempos iguales si así lo desea el interesado. Si no se solicita la prórroga antes de la fecha de vigencia, o si se cambia o modifica el producto o los sitios de fabricación sin previa autorización, el registro quedará cancelado.

A partir de esta reforma se cuenta con una mejora en el monitoreo y la trazabilidad de cada registro sanitario, lo que causó un impacto significativo en la calidad del medicamento o insumo para la salud.

Un Registro Sanitario es una autorización sanitaria (de acuerdo con el Art. 368 de la LGS, la autorización sanitaria es un acto administrativo mediante la cual se le permite a una persona pública o privada la realización de actividades relacionadas con la salud humana, con los requisitos que determina la ley). El registro sanitario se trata de un documento oficial que se identifica con una clave alfanumérica. Esta clave, se conforma por cinco elementos, descritos a continuación:

- Número consecutivo
- Clave de designación del tipo del medicamento
- Año en el que se otorgó el registro sanitario
- Acrónimo de la Secretaría de Salud
- Fracción a la que pertenece el medicamento

1 2 3 + M P V H RH E R C + 2022

Cada inicial corresponde según sea el caso:

- M:** Medicamento
- P:** Herbolario
- V:** Vitamínico
- H:** Homeopático
- E:** Equipo Médico
- R:** Agentes de diagnóstico
- C:** Todos los demás

⁵ *Ibid*

El registro se emite una vez que el titular ha demostrado que cumple con los requisitos legales y normativos, indica las condiciones en las cuales es autorizado el producto. Este registro es emitido por Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Posteriormente, en el año 2009, se modificaron algunos artículos de la Ley General de Salud, en donde se señalan los requisitos que los medicamentos biotecnológicos deben cumplir. A partir de estos cambios, se han generado una serie de modificaciones al Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), así como a las Normas Oficiales Mexicanas que comenzaron con la regulación de este tipo de productos.

En diciembre de 2014, se publicó en el Diario Oficial de la Federación (D.O.F.) la NOM-257-SSA1-2014. Esta norma establece los requisitos que deben seguir todos aquellos productos biotecnológicos y biocomparables para su Registro Sanitario. Cabe mencionar que México es el primer país en el mundo en contar con una norma en materia de biotecnológicos.

Como hemos podido observar, el crecimiento en la industria farmacéutica puede seguir aumentando si se logra someter moléculas nuevas, con un alto impacto terapéutico. Por ello, se considera importante realizar este proyecto; ya que, se busca comprender las normas establecidas por la autoridad sanitaria en México, COFEPRIS, así como regulaciones Internacionales que reconoce COFEPRIS para implementarlas en la revisión y la preparación de la información e integración del *dossier* en el registro de un nuevo medicamento alopático de manera correcta, con la finalidad de lograr un sometimiento exitoso ante la autoridad reguladora nacional COFEPRIS.

A lo largo del presente proyecto se abordará el proceso de obtención de Registro Sanitario de un medicamento Alopático de fabricación extranjera con un principio activo y de forma farmacéutica tableta y clasificación IV conforme al artículo 226 LGS. Así garantizar la importación y distribución del medicamento con calidad, seguridad y eficacia para un medicamento Alopático, que promueva la introducción al mercado de nuevas alternativas terapéuticas y de tal modo, garantizar el acceso efectivo y oportuno de la población a un mercado farmacéutico debidamente abastecido con productos de calidad y que cumplan con la función para la cual fueron diseñados.

Cabe mencionar la importancia de los medicamentos y el objetivo para los cuales fueron elaborados, no sólo representan parte de la economía del sector farmacéutico, si no el tener un efecto terapéutico o preventivo para el paciente debe existir una constante vigilancia sobre la calidad de la elaboración del medicamento y la seguridad con la que se transporta y llega al paciente.

Entonces, hablar de medicamentos, es hablar de un insumo para la salud, que puede poner en riesgo la vida del paciente si no se tiene una buena regulación sanitaria, tanto en el país donde se fabrica como en el país que se importa o se comercializa.

Marco Legal Nacional

La regulación sanitaria para los medicamentos en México se encuentra distribuida por jerarquías, las diferentes disposiciones oficiales del marco jurídico correspondiente en el área de la salud (figura 2).

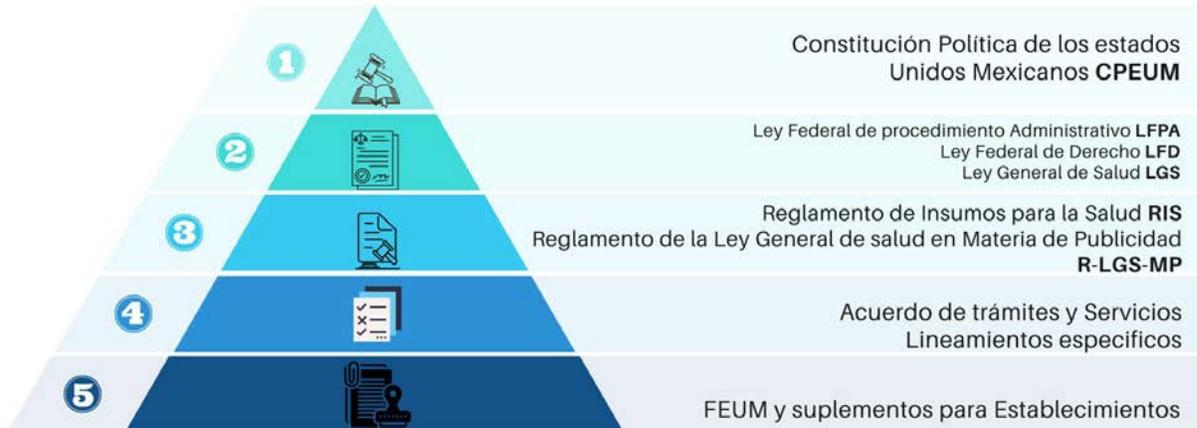


Figura 2. Sistema Jurídico Mexicano

Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos

La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos (CPEUM) creada en 1857. Es la ley máxima, establecida para regir jurídicamente al país, de ella derivan el resto de las normas del sistema. Se divide en nueve títulos, el título primero está dividido en cuatro capítulos, que a su vez contiene 38 artículos.

El artículo que es de interés para este trabajo es el cuarto. Establece la igualdad del varón y la mujer ante la ley, eferente a la familia, habla sobre los derechos de salud y la protección de ésta; es decir, que toda persona tiene derecho a la protección de la salud. La ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y establecerá la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general.⁶

La Secretaría de Salud es la dependencia del poder Ejecutivo que se encarga de la prevención de enfermedades y promoción de la salud de la población.

⁶ Artículo 4. *Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos* (1917)

Ley Federal de Derechos

El Capítulo XIV de la Ley Federal de Derechos se hace referencia a la Secretaría de Salud, específicamente, en el artículo 195A. Éste menciona la cuota a pagar dependiendo si se trata de autorizaciones, permisos, solicitudes y registros que impliquen riesgos sanitarios para la salud pública. Para la solicitud del Registro de Medicamentos Alopáticos, se pagará: Medicamento de molécula nueva \$162,692.45.

Ley General de Salud

A partir del artículo 4 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos se crea la Ley General de Salud, publicada en el Diario Oficial de la Federación en febrero de 1984. El cual establece las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud. Esta ley es una norma jurídica dictada por la autoridad, es de carácter obligatorio. La última reforma fue realizada en mayo del 2022 y está conformada de los siguientes 11 capítulos y 472 artículos:

Título I: Disposiciones Generales

Título II: Sistema Nacional de Salud

- Capítulo I: Disposiciones Comunes
- Capítulo II: Distribución de Competencias

Título III: Prestación de los Servicios de Salud

- Capítulo I: Disposiciones Comunes
- Capítulo II: Atención Médica
- Capítulo III: Prestadores de Servicios de Salud
- Capítulo IV: Usuarios de los Servicios de Salud y Participación de la Comunidad
- Capítulo V: Atención Materno-Infantil
- Capítulo VI: Servicios de Planificación Familiar
- Capítulo VII: Salud Mental

Título III Bis: De la prestación gratuita de servicios de salud, medicamentos y demás insumos asociados para las personas sin seguridad social

- Capítulo I: Disposiciones Generales
- Capítulo II: De la cobertura y alcance de la prestación gratuita de servicios de salud, medicamentos y demás insumos asociados para las personas sin seguridad social.
- Capítulo III: Del financiamiento de la prestación gratuita de servicios de salud, medicamentos y demás insumos asociados.
- Capítulo IV: Del Fondo de Aportaciones para los Servicios de Salud a la Comunidad
- Capítulo V: De las Cuotas Familiares
- Capítulo VI: Del Fondo de Salud para el Bienestar.
- Capítulo VII: De la Transparencia, Supervisión, control y fiscalización del manejo de los recursos destinados a la prestación gratuita de servicios de salud, medicamentos y demás insumos asociados para las personas sin seguridad social.
- Capítulo VIII: Del Instituto de Salud para el Bienestar.
- Capítulo IX: Derechos y Obligaciones de los beneficiarios
- Capítulo X: Suspensión de los servicios gratuitos de salud, medicamentos y demás insumos asociados para las personas sin seguridad social.

Título IV: Recursos Humanos para los Servicios de Salud

- Capítulo I: Profesionales, Técnicos y Auxiliares
- Capítulo II: Servicio Social de Pasantes y Profesionales
- Capítulo III: Formación, Capacitación y Actualización del Personal

Título V: Investigación para la Salud

Título V Bis: El Genoma Humano

Título VI: Información para la Salud

Título VII: Promoción de la Salud

- Capítulo I: Disposiciones Comunes
- Capítulo II: Educación para la Salud
- Capítulo III: Nutrición
- Capítulo IV: Efectos del ambiente en la Salud
- Capítulo V: Salud Ocupacional

Título VIII: Prevención y Control de Enfermedades y Accidentes

- Capítulo I: Disposiciones Comunes
- Capítulo II: Enfermedades Transmisibles
- Capítulo III: Enfermedades NO transmisibles
- Capítulo IIIBIS: Del registro nacional de cáncer
- Capítulo IV: Accidentes

Título VIII Bis: De los Cuidados Paliativos a los Enfermos en Situación Terminal

- Capítulo I: Disposiciones Comunes
- Capítulo II: De los Derechos de los Enfermos en Situación Terminal
- Capítulo III: De las Facultades y Obligaciones de Instituciones de Salud
- Capítulo IV: De los Derechos, Facultades y Obligaciones de los Médicos y Personal Sanitario

Título IX: Asistencia Social, Prevención de la Discapacidad y Rehabilitación de las Personas con discapacidad.

Título X: Acción Extraordinaria en Materia de Salubridad General

Título XI: Programas contra las adicciones

- Capítulo I: Consejo Nacional Contra las Adicciones
- Capítulo II: Programa Contra el Alcoholismo y el Abuso de Bebidas Alcohólicas
- Capítulo III: Programa Contra el Tabaquismo
- Capítulo IV: Programa Contra la Farmacodependencia

Título XII: Control Sanitario de Productos y Servicios de su Importación y Exportación

- Capítulo I: Disposiciones Comunes
- Capítulo II: Alimentos y Bebidas no Alcohólicas
- Capítulo III: Bebidas Alcohólicas
- Capítulo IV: Medicamentos
- Capítulo V: Estupefacientes
- Capítulo VI: Sustancias Psicotrópicas
- Capítulo VII: Establecimientos Destinados al Proceso de Medicamentos
- Capítulo VIII: Equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos

- Capítulo IX: Productos Cosméticos
- Capítulo IX Bis: Ejercicio especializado de la Cirugía
- Capítulo X: Productos de Aseo
- Capítulo XI: Tabaco
- Capítulo XII: Plaguicidas, Nutrientes Vegetales y Substancias Tóxicas o Peligrosas
- Capítulo XII Bis: Productos Biotecnológicos
- Capítulo XIII: Importación y Exportación

Título XIII: Publicidad

Título XIV: Donación, Trasplantes y Pérdida de la Vida

- Capítulo I: Disposiciones Comunes
- Capítulo II: Donación
- Capítulo III: Trasplante
- Capítulo III Bis: Disposición sangre, componentes sanguíneos, hemoderivados y células troncales de seres humanos.
- Capítulo IV: Pérdida de la Vida
- Capítulo V: Cadáveres

Título XV: Sanidad Internacional

- Capítulo I: Disposiciones Comunes
- Capítulo II: Sanidad en Materia de Migración
- Capítulo III: Sanidad Marítima, Aérea y Terrestre

Título XVI: Autorizaciones y Certificados

- Capítulo I: Autorizaciones
- Capítulo II: Revocación de Autorizaciones Sanitarias
- Capítulo III: Certificados

Título XVII: Vigilancia Sanitaria

Título XVIII: Medidas de Seguridad, Sanciones y Delitos

- Capítulo I: Medidas de Seguridad Sanitaria
- Capítulo II: Sanciones Administrativas
- Capítulo III: Procedimiento Para Aplicar las Medidas de Seguridad y Sanciones
- Capítulo IV: Recurso de Inconformidad
- Capítulo V: Prescripción
- Capítulo VI: Delitos
- Capítulo VII: Delitos Contra la Salud en su modalidad de Narcomenudeo

A continuación, se enlistan los artículos que se usaron como referencia en la ejecución del sometimiento de la molécula nueva a la entidad Regulatoria.

Artículo 17 bis: la Secretaría de Salud ejercerá las atribuciones de regulación, control y fomento sanitarios que conforme a la presente Ley. A través de un órgano que se denominará “Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios”.

Artículo 194 bis: menciona que los insumos para la salud son: los medicamentos, sustancias psicotrópicas, estupefacientes y las materias y las materias primas y aditivos que intervengan para su elaboración.

Artículo 195: SSA emitirá Normas Oficiales Mexicanas aplicables para el proceso y las especificaciones a los que deberán sujetarse. Los medicamentos están normados por la FEUM.

Artículo 204: los medicamentos y otros insumos para la salud: los estupefacientes, sustancias psicotrópicas para su venta o suministro deberán contar con autorización sanitaria.⁷ Una Autorización Sanitaria es la solicitud administrativa, en el cual la autoridad sanitaria local (COFEPRIS) permite a una persona física o moral diferentes actividades relacionadas con la salud; puede ser de carácter de licencias, permisos o registros.

Artículo 224: los medicamentos se clasifican:

- a. Por su preparación en:
 - Magistrales: cuando sean preparados conforme a la fórmula prescrita por un médico.
 - Oficinales: cuando la preparación se realice de acuerdo con las reglas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
 - Especialidades Farmacéuticas: Cuando sean preparados con fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la industria químico-farmacéutica.
- b. Por su naturaleza:
 - Alopáticos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, y se encuentre registrado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para medicamentos alopáticos.
 - Homeopáticos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio y que sea elaborado de acuerdo con 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.
 - 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 extractos 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.

Artículo 225: los medicamentos, para su uso y comercialización, serán identificados por sus denominaciones genérica y distintiva. La identificación genérica será obligatoria.

En la denominación distintiva no podrá incluirse, clara o veladamente, en la composición del medicamento o su acción terapéutica. Tampoco indicaciones en relación con enfermedades, síndromes, síntomas, ni aquéllas que recuerden datos anatómicos o fenómenos fisiológicos, excepto en vacunas y productos biológicos.

⁷ Artículo 204. *Ley General de Salud* (1984).

Las disposiciones reglamentarias determinarán la forma en la que las denominaciones señaladas deben usarse en la prescripción, publicidad, etiquetado y en cualquier otra referencia

Artículo 257: los establecimientos que se destinen al proceso de los productos a que se refiere el Capítulo IV de este Título, incluyendo su importación y exportación se clasifican, para los efectos de esta ley, en:

II. Fábrica o laboratorio de materias primas para la elaboración de medicamentos o productos biológicos para uso humano.

II. Fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano.

III. Fábrica o laboratorio de remedios herbolarios.

IV. Laboratorio de control químico, biológico, farmacéutico o de toxicología, para el estudio, experimentación de medicamentos y materias primas, o auxiliar de la regulación sanitaria.

V. Almacén de acondicionamiento de medicamentos o productos biológicos y de remedios herbolarios.

VI. Almacén de depósito y distribución de medicamentos o productos biológicos para uso humano, y de remedios herbolarios.

VII. Almacén de depósito y distribución de materias primas para la elaboración de medicamentos para uso humano.

VIII. Droguería: El establecimiento que se dedica a la preparación y expendio de medicamentos magistrales y oficinales, además de la comercialización de especialidades farmacéuticas, incluyendo aquéllas que contengan estupefacientes y psicotrópicos y otros insumos para la salud.

IX. Botica: El establecimiento que se dedica a la comercialización de especialidades farmacéuticas, incluyendo aquéllas que contengan estupefacientes y psicotrópicos o demás insumos para la salud.

X. Farmacia: El establecimiento que se dedica a la comercialización de especialidades farmacéuticas, incluyendo aquéllas que contengan estupefacientes y psicotrópicos, insumos para la salud en general, así como productos cosméticos, y productos de aseo

Artículo 258: Los establecimientos a que se refieren las fracciones I, II, IV y XI, del artículo anterior y los relativos a las demás fracciones cuando se dediquen al proceso de los productos señalados en la fracción I del artículo 198 de esta Ley, deben contar con la licencia sanitaria correspondiente expedida por la Secretaría de Salud.

Artículo 306: la publicidad a que se refiere esta Ley se sujetará a los siguientes requisitos:
I. La información contenida en el mensaje sobre calidad, origen, pureza, conservación, propiedades nutritivas y beneficios de empleo deberá ser comprobable.

II. El mensaje deberá tener contenido orientador y educativo.

III. Los elementos que compongan el mensaje, en su caso, deberán corresponder a las características de la autorización sanitaria respectiva.

Artículo 368. 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. Las autoridades sanitarias tendrán el carácter de licencias, permisos, registros o tarjetas de control sanitario.

Artículo 376: Requieren de Registro Sanitario los medicamentos, estupefacientes, sustancias psicotrópicas, y productos que los contengan. El registro sólo podrá ser otorgado por la Secretaría de Salud, éste tendrá una vigencia de cinco años. Si el interesado no solicitara la prórroga dentro del plazo establecido para ello o bien, cambiará o modificará el producto o fabricante de materia prima, sin previa autorización de la autoridad sanitaria; ésta procederá a cancelar o revocar el registro correspondiente

Artículo 380: la autoridad Sanitaria competente podrá revocar autorizaciones que haya otorgado, en los siguientes casos:

I. Cuando, por causas supervenientes, se compruebe que los productos o el ejercicio de las actividades que se hubieren autorizado constituyan riesgo o daño para la salud humana.

II. Cuando el ejercicio de la actividad que se hubiere autorizado exceda los límites fijados en la autorización respectiva.

III. Porque se dé un uso distinto a la autorización.

IV. Por incumplimiento grave a las disposiciones de esta Ley, sus reglamentos y demás disposiciones generales aplicables.

V. Por reiterada renuncia a acatar las órdenes que dicte la autoridad sanitaria, en los términos de esta Ley y demás disposiciones generales aplicables.

VI. Porque el producto objeto de la autorización no se ajuste o deje de reunir las especificaciones o requisitos que fijen esta Ley, las normas oficiales mexicanas y demás disposiciones generales aplicables.

VII. Cuando resulten falsos los datos o documentos proporcionados por el interesado, que hubieren servido de base a la autoridad sanitaria, para otorgar la autorización.

VII bis. Cuando resulten falsos los dictámenes proporcionados por terceros autorizados.

VIII. Cuando los productos ya no posean los atributos o características conforme a los cuales fueron autorizados o pierdan sus propiedades preventivas, terapéuticas o rehabilitatorias.

IX. Cuando el interesado no se ajuste a los términos, condiciones y requisitos en que se le haya otorgado la autorización o haga uso indebido a ésta.

X. Cuando las personas, objetos o productos dejen de reunir las condiciones o requisitos bajo los cuales se hayan otorgado las autorizaciones.

XI. Cuando lo solicite el interesado.

XII. En los demás casos que determine la autoridad sanitaria, sujetándose a lo que establece el artículo 428 de esta Ley.

[Reglamento de Insumos para la Salud](#)

Artículo 16: las especificaciones, técnicas analíticas y todos los documentos que se emplean en el proceso de fabricación y comercialización deberán de estar en idioma español.

Artículo 31: para importar medicamentos con fines de comercialización:

- Deben contar con registro sanitario.
- Puede importar el titular directamente, de lo contrario debe autorizar el importador.

- Importador debe contar con las instalaciones adecuadas y contar con Licencia o aviso de Funcionamiento.
- Los insumos deberán importarse con no menos de 12 meses de caducidad.

Artículo 121: los responsables sanitarios de las fábricas o laboratorios de medicamentos y productos biológicos para uso humano, entre sus principales obligaciones son:

- Supervisar que el proceso de fabricación de los insumos se ajuste a los requisitos establecidos en la Norma correspondiente.
- Establecer y supervisar la aplicación de los procedimientos que permitan la liberación de materias primas, medicamentos en proceso y productos terminados.

Artículo 153: las autorizaciones sanitarias se solicitarán en los formatos oficiales. Los documentos deberán estar apostillados o legalizados en caso de estar escritos en un idioma distinto al español o al inglés, deberá estar acompañados con la traducción realizada por perito traductor con cédula profesional.

La apostilla aplica para los países parte de la convención de la Haya. Legalización para países no se apostillan. Cabe aclarar que ambos procesos en el país que se emite el documento.

Artículo 160: la vigencia máxima de permisos de importación y exportación de 180 días puede prorrogarse por otros 180 días sin cambios. El Producto que se planea registrar es de origen de fabricación extranjera por lo que se necesita contar con el permiso de importación.

Artículo 161 III: las cartas de representación estarán autenticadas por el procedimiento legal del país de origen, se deben presentar en idioma español o en otro idioma, con su respectiva traducción, realizada por perito traductor.

Cabe mencionar que la apostilla aplica para los países parte de la convención de la Haya y la legalización para países que no apostillen. Ambos procesos se deberán realizar en el país en el que se emite el documento.

Artículo 165: al otorgar el registro sanitario a los insumos, se identificarán asignándoles la entidad regulatoria una clave alfanumérica y las siglas SSA que el titular de registro debe expresar en el etiquetado de los productos, conforme lo establezca la norma correspondiente, para el caso de los medicamentos se trata de la NOM-072-SSA1-2012.

Artículo 166: los Registros Sanitarios serán resueltos de acuerdo con lo siguiente:

- Previamente registrados en México – 180 días naturales.
- No registrados previamente en México – 240 días naturales.
- Moléculas Nuevas, primero junta con CMN y después se somete y en 180 días naturales.

Normas Oficiales Mexicanas

Partiendo del artículo 195 de la Ley General de Salud que explica que la Secretaría de Salud emitirá las normas oficiales mexicanas que deberán sujetarse al proceso y las especificaciones de los productos a que se refiere este título. Los medicamentos y demás

insumos para la salud estarán normados por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Las normas oficiales mexicanas son las regulaciones técnicas de observancia obligatoria expedidas por las dependencias competentes. Tienen como finalidad establecer las características que deben reunir los procesos o servicios cuando estos puedan constituir un riesgo para la seguridad de las personas o dañar la salud humana; así como aquellas relativas a terminología y las que se refieran al cumplimiento y aplicación.⁸

Las normas deben ser revisadas cada cinco años, a partir de la fecha en que entran en vigor a través de los Comités Consultivos Nacionales de Normalización. De no hacerlo, pierden su vigencia y las dependencias que las hayan expedido tendrán que publicar su cancelación en el D.O.F.

Cabe señalar que el fin de crear las normas, es que exista una mejor regulación en esta área, así como las características específicas que incumban los productos, la elaboración, las características o especificaciones que deben cumplir las materias primas para que se puedan utilizar en el proceso de fabricación de medicamentos, alimentos, etcétera, estas son creadas por diferentes dependencias del Gobierno Federal.

Las normas abarcan la regulación y monitoreo en todo el ciclo de vida del medicamento desde la compra de insumos, materia prima, aditivos a proveedores, el transporte, la distribución, almacenamiento, transporte, venta y el destino final el acceso al paciente/ consumidor.

Algunas de las normas aplicables en materia de Salud usadas como referencia en este proyecto son:

Norma Oficial Mexicana (NOM-059-SSA1-2015): buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación. Esta norma es aplicable para laboratorios de control de calidad, almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración.

Norma Oficial Mexicana (NOM-072-SSA1-2012): etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. Establece los requisitos que deberá contener el etiquetado de los medicamentos y los remedios herbolarios que se comercializan o suministran en el territorio nacional, así como sus instructivos. Todos los textos deberán ser autorizados y entregados a la Autoridad por la obtención de un Registro Sanitario y posteriormente por Modificaciones a las condiciones de Registro.

Norma Oficial Mexicana (NOM-073-SSA1-2005): estabilidad de fármacos y medicamentos. Esta norma insta las especificaciones y los requisitos de los estudios de estabilidad que se deben efectuar a los fármacos, medicamentos, así como a los remedios herbolarios para uso humano, que se comercialicen en territorio nacional, así como aquellos medicamentos con fines de investigación. Todos estos estudios son evidencia que le demuestran el periodo de vida útil que fueron asignados durante su desarrollo, así como

⁸ Secretaría de Salud, *Normas Oficiales Mexicanas* (agosto, 2015).

las condiciones de almacenamiento y transporte. Para la zona climática del país se tiene estipulado temperaturas específicas de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud.

Norma Oficial Mexicana (NOM-177-SSA1-2013): establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, así como los requisitos a los que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. También, los requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad, a los que deben sujetarse los terceros autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Contiene los criterios y especificaciones que deben observarse en: las realizaciones de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos y biotecnológicos, así como los requisitos que deberán sujetarse los terceros autorizados que llevan a cabo dichas pruebas.

Norma Oficial Mexicana (NOM-220-SSA1-2016): instalación y operación de la farmacovigilancia. Establece los lineamientos para la instalación y operación de la Farmacovigilancia en el territorio nacional.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)

Siguiendo con el orden de jerarquía en materia de salud, es de suma importancia mencionar la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. En el contexto nacional, de acuerdo con el Reglamento de Insumos para la Salud en su título primero, artículo 2, fracción IX, la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) se define como:

*“Documento expedido por la Secretaría que consigna los métodos generales de análisis y los requisitos sobre identidad, pureza y calidad de los fármacos, aditivos, medicamentos, productos biológicos y demás insumos para la salud”.*⁹

La primera FEUM se publicó en 1846 por autores de la Academia Farmacéutica de la capital de la República Mexicana. A partir de esa fecha y con el paso del tiempo, se han divulgado diferentes ediciones con la finalidad de actualizar la información.

En el año 2006 se publicó por primera vez el Suplemento para dispositivos Médicos. Esto trajo como reconocimiento de las Farmacopeas más completas en el mundo, con información de controles de calidad para todo tipo de medicamentos; alopáticos, homeopáticos, herbolarios, así como dispositivos médicos y medidas de calidad para los establecimientos de venta de estos insumos para la salud como lo son las farmacias.

Actualmente se encuentra en vigor la 13^a. edición, formada por tres tomos donde se registran los métodos generales de análisis y los requerimientos sobre identidad, pureza y calidad que garantice que los fármacos, aditivos, vehículos, productos biológicos, biotecnológicos y demás insumos para la salud sean funcionales, eficaces y seguros, de acuerdo con las características y regulación estipulada en el país.

En términos de regulación es de carácter obligatorio contar y utilizar la FEUM para los establecimientos que se dediquen al proceso de fabricación de los medicamentos y demás insumos para la salud, en los términos del artículo 258 de la ley General de Salud.

⁹ Artículo 2. *Reglamento de Insumos para la Salud* (1998).

La FEUM para el sector Farmacéutico es una herramienta primordial, implicada tanto en la obtención del registro sanitario de un medicamento, como en los procesos de verificación sanitaria. Los productores de insumos para la salud, almacenadores, importadores, laboratorios de control químico, deben utilizar las publicaciones especializadas de la FEUM (según su giro) para asegurar que lo que se está fabricando, llegue al paciente con los requisitos mínimos de calidad. Con ello, certificar su eficacia, seguridad y que cumple con el objetivo de diseño; por ejemplo, si se trata de un medicamento para prevención, diagnóstico o efecto terapéutico.

Acuerdos y Avisos

Son instrumentos jurídicos de diferentes tipos: acuerdos del Consejo de Salubridad General, acuerdos del Ejecutivo, acuerdos de la COFEPRIS, etcétera.

- Acuerdo de Trámites y Servicios: instrumento con el que se da a conocer los trámites, servicios y formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria.¹⁰

Guías

Otro tipo de herramienta con la que se cuenta, son las guías para trámites ante la COFEPRIS. Éstas se han implementado y han sido de gran relevancia para algunos trámites. Estas guías son recomendaciones sobre la información que se debe presentar para un cambio en específico en el caso de GMP (certificado de Buenas prácticas de fabricación, por sus siglas en inglés) los atributos / características que debe cumplir un GMP.

Algunas de las guías que se encuentran vigentes, son emitidas por COFEPRIS y se enlistan a continuación:

- Guía de Modificaciones de Medicamentos Alopáticos
- Cédula de Evaluación para Modificaciones de medicamentos alopáticos para usuarios
- Guía sobre la aplicación de criterios que se deben observar para la evaluación de la certificación de Buenas Prácticas de Fabricación de fármacos, medicamentos y dispositivos médicos que se acompañen a las solicitudes de modificaciones, prórrogas y registros sanitarios.
- Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Planes de Manejo de Riesgos
- Guía de Farmacovigilancia para la elaboración del Reporte Periódico de Seguridad
- Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas.

¹⁰ Secretaría de Gobernación. *Diario Oficial de la Federación*. 28 Enero 2011

Comisión Federal para la Protección contra riesgos Sanitarios (COFEPRIS)

En el 2001 surge la creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), como una herramienta regulatoria. En 2012 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud otorgaron a COFEPRIS el reconocimiento como Autoridad Regulatoria Nacional de Referencia Regional (ARN) (Figura 3).

La Comisión es un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud que establece la organización y el funcionamiento de un órgano administrativo con autonomía técnica, administrativa y operativa. Es la encargada del ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control, y fomentos sanitarios en los términos de la Ley General de Salud y demás disposiciones aplicables.

Tiene como objetivos evaluar cada uno de estos insumos para la salud, la calidad con la que los productos mencionados anteriormente fueron elaborados sean las condiciones necesarias y las más adecuadas; así como, revisar la evidencia donde se demuestre que en cada proceso de fabricación del fármaco (en este caso), fabricación de medicamento y acondicionamiento del mismo cuenta con la calidad necesaria en cada lote de fabricación, con toda esta evidencia y asegurar que siempre haya calidad y seguridad desde la fabricación hasta la comercialización del producto, la autoridad puede otorgar una licencia de comercialización dentro del país.

La COFEPRIS establecerá e implementará políticas, programas y proyectos, en coordinación efectiva con los diferentes actores del ámbito público, privado y social, para prevenir y atender los riesgos sanitarios, contribuyendo así a la salud de la población.

Algunas de las atribuciones de COFEPRIS son ejercer la regulación, vigilancia, control en materia de:

- Establecimientos (destinados a Salud, a disposición de órganos, tejidos, células de seres humanos, de disposición de sangre).
- Medicamentos, remedios herbolarios y otros insumos de salud.
- Alimentos y suplementos alimenticios
- Bebidas alcohólicas y no alcohólicas, tabaco.
- Sustancias tóxicas o peligrosas para la salud.
- Plaguicidas y fertilizantes.
- Productos de perfumería, aseo y belleza.
- Químicos esenciales, precursores químicos, estupefacientes y psicotrópicos.
- Productos biotecnológicos.
- Publicidad.



Figura 3. Integración de la COFEPRIS
 Información Recopilada de la página oficial de COFEPRIS.

Las unidades administrativas por la que está integrada la COFEPRIS tienen diferentes funciones y realizan acciones técnicas, administrativas y operáticas cuya finalidad es proteger la salud de la población.

Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR): identifica y evalúa los riesgos a la salud. Se encarga de revisar los elementos que demuestren la existencia de riesgo, procede a analizarlos y verifica los efectos nocivos para determinar la prioridad, su costo y alcance de riesgo. Propone alternativas para el manejo del riesgo y emite medidas de prevención y de control regulatorios.

Comisión de Fomento Sanitario (CFS): formula, promueve y aplica las medidas no regulatorias que permiten proteger la salud de la población y la mejora continua de las condiciones sanitarias de los procesos, productos, servicios o actividades que pueden provocar un riesgo, a través de esquemas de coordinación y vinculación con los sectores público, privado y social.

Comisión de Autorización Sanitaria (CAS): expide documentos oficiales para la importación y exportación de insumos para la salud, alimentos, entre otros, así como para la internación y salida de las células, tejidos y sangre, también emite permisos de publicidad, licencias a establecimientos, registros a productos y certificados de condición sanitaria para

medicamentos, productos biológicos para uso humano, dispositivos médicos, biotecnológicos, servicios de salud, alimentos, tabaco, plaguicidas, nutrientes vegetales y precursores químicos.

Comisión de Operación Sanitaria (COS): verifica el cumplimiento de las políticas, normas y procedimientos para la operación de los establecimientos, productos y servicios sujetos a la regulación sanitaria, a través de visitas de evaluación, verificación y supervisión sanitaria donde se emiten los dictámenes correspondientes para evaluar, en su caso el procedimiento que corresponde por incumplimiento de la disposición de la ley.

Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (CCAYAC): establece los lineamientos, criterios y procedimientos aplicables al control analítico. Presta servicios de pruebas analíticas a las entidades federativas y se amplía la cobertura a través de la Red Nacional de laboratorios estatales de salud pública y de terceros autorizados.

Coordinación General del Sistema Federal Sanitario (SGSFS): se encarga de coordinar la protección contra riesgos sanitarios con las entidades federativas. Integra y sistematiza los objetivos, metas, estrategias, prioridades e indicadores del sistema federal sanitario. Diseña los indicadores que permiten evaluar el desempeño y resultados de los niveles de prevención de riesgos sanitarios alcanzados con la instrumentación de acciones realizadas en coordinación con los gobiernos de los estados.

Secretaría General (SG): establece políticas, normas, sistemas y procedimientos para la programación, administración integral de los recursos humanos, materiales y financieros de que dispone COFEPRIS.

Coordinación General Jurídica y Consultiva (CGCJ): atiende, dirige, coordina y supervisa los asuntos jurídicos de la COFEPRIS. Elabora y revisa anteproyectos de iniciativa de leyes, reglamentos, decretos, acuerdos, órdenes y en general de todas las disposiciones administrativas de los asuntos de competencia de la Comisión Federal. Coordina la aprobación y publicación de las normas oficiales mexicanas de los ámbitos de competencia de la COFEPRIS.

Centro Integral de Servicios (CIS): Constituye un sistema integral de servicios al público para una atención inmediata con transparencia, eficacia y prontitud en los trámites que se ingresan a través de sus ventanillas. Ofrece los servicios de atención telefónica personalizada, recepción de sus documentos, entrega de sus resoluciones y su seguimiento, orientación e informe, canalización de citas técnicas y atención de trámites foráneos.

[Otras herramientas regulatorias a nivel mundial](#)

Consejo Internacional para la armonización de los requisitos técnicos de los productos farmacéuticos para los Estados Unidos (ICH).

Organización creada en 1990 con objetivo de lograr una mayor armonización en todo el mundo para garantizar que se desarrollen, registren y se mantengan medicamentos seguros, eficaces y de alta calidad para la indicación terapéutica para el cual fue diseñado¹¹.

No sólo se centraliza en la regulación de los productos farmacéuticos, sino que, a su vez, contribuye a la protección de la salud pública en interés de los pacientes desde la perspectiva internacional. Supervisa y actualiza requisitos para lograr su armonización que conlleve a la actualización de la investigación y el desarrollo de los medicamentos, dando como resultados los avances terapéuticos con las nuevas tecnologías en la elaboración de los medicamentos.

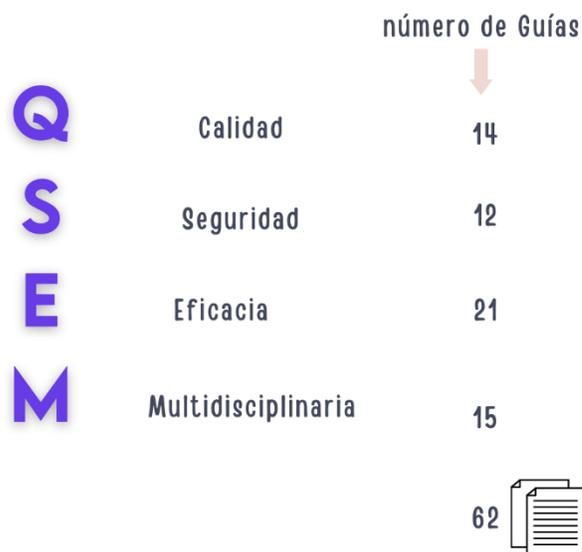


Figura 4. Módulos que integran las guías ICH.

Se divide en cuatro amplios módulos: calidad, seguridad, eficacia y multidisciplinaria. (Figura 4).

El módulo de seguridad abarca todos los estudios toxicológicos de las sustancias activas, así como los estudios carcinogénicos, productos biotecnológicos, estudios de farmacología, estudios pediátricos, así como productos biotecnológicos.

El módulo de eficacia refiere a la seguridad, diseño y realización de los estudios clínicos mencionados en el módulo de seguridad, los informes de los ensayos clínicos de los diferentes medicamentos.

En la Guía M se enfoca en temas que no están involucrados con la calidad, eficacia y seguridad de los productos, ahí se abarcan temas como *The Common Technical Document*

¹¹ The International Council for Harmonisation of Technical. *Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). Web Site.

(CTD (por sus siglas en inglés). El módulo M4 llamado *Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human use*.

También, se encuentra el CTD que es un documento técnico común, aprobado en el año 2000. Este contiene toda la información del medicamento en términos de calidad, seguridad y eficacia. Homologa la información para las diferentes autoridades regulatorias reconocidas por la ICH.

No se debe modificar la organización general del CTD. En estos documentos la información debe ser clara y concisa para facilitar la revisión. Este documento técnico está organizado en cinco módulos: el módulo 1 es la información de la región, la información para prescribir. Los módulos 2,3,4 y 5 presentan información en común para todas las regiones o países que se pretenda registrar el medicamento.

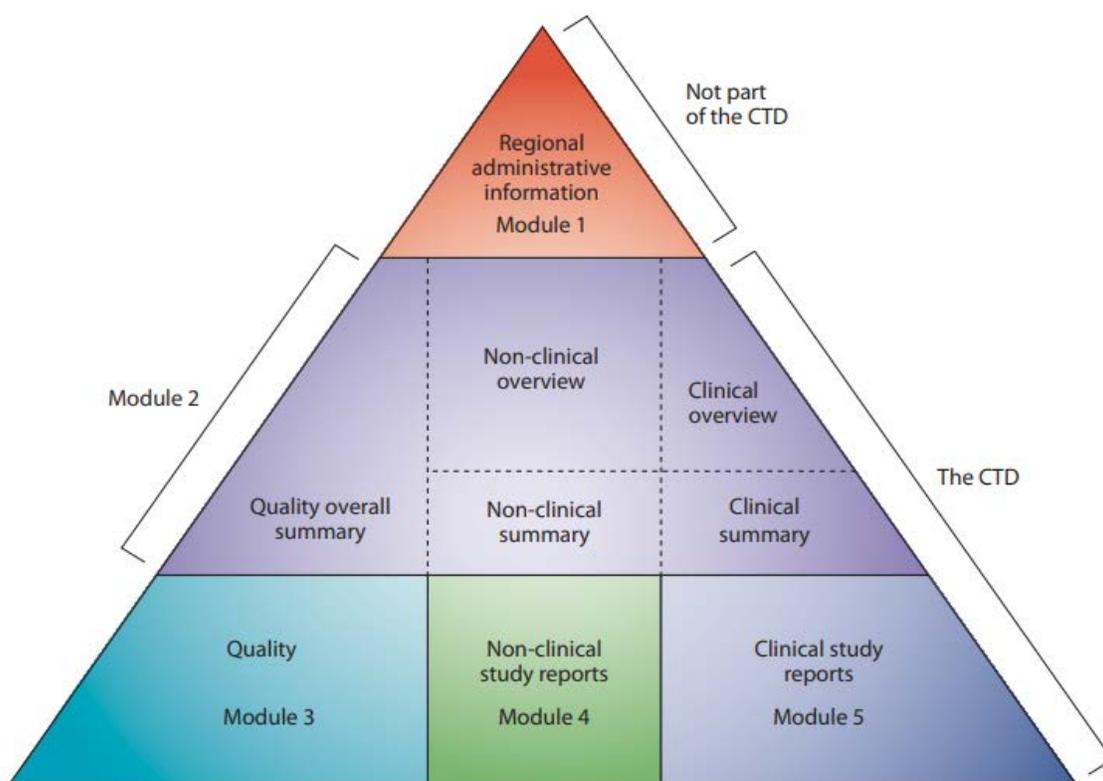


Figura 5. Diagrama de la organización del Documento Técnico Común (CTD)¹²

ISO

Organización Internacional para la estandarización (ISO) es un conjunto de reglamentos y disposiciones de aplicación universal, encargada de regular las normas para la fabricación, comercio y comunicación en todas las industrias del mundo en la elaboración de todos los

¹² ICH M4_The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

productos, excepto electrónica y la electricidad con el objetivo de garantizar la calidad de los productos.¹³

Farmacovigilancia

Al autorizar un medicamento se visualiza que el balance beneficio/ riesgo sea favorable. La Farmacovigilancia se define como las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles al uso de medicamento.

Después de que el medicamento se encuentra disponible y llega al paciente, comienza la vigilancia del comportamiento del medicamento en los pacientes de una manera continua, lo que significa una parte fundamental e importante; ya que, dependiendo directamente de las posibles reacciones adversas que se pueda presentarse a lo largo del tiempo. Estas actividades no sólo recaen en las industrias farmacéuticas, si no el paciente/ consumidor pues es el principal responsable de reportar todos los eventos inesperados y esperados del tratamiento farmacológico.

En el artículo 58 bis de la Ley General de Salud se hace referencia que la comunidad puede participar en los servicios de salud de los diferentes sectores con información de efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud o por el uso, desvío o disposición final de sustancia tóxicas o peligrosas.¹⁴

En el capítulo 1 de Disposiciones Comunes del RIS, específicamente, el artículo 37 hace referencia a que cuándo la Secretaría cuente con evidencia de que un insumo carece de seguridad, eficacia, pureza o estabilidad, aplicará las medidas de seguridad previstas en la ley, se revocará su registro.

Respecto al artículo 38, se menciona que las reacciones adversas de los medicamentos u otros insumos que se presenten durante la comercialización o uso. Las reacciones notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o comercializadores de los Insumos.

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) es el área de evidencia y manejo de riesgos, la cual emite políticas y lineamientos para la operación de la farmacovigilancia, se encuentra adscrita a la COFEPRIS. Entre las acciones de la CNFV se encuentran:

- Establecer y difundir las políticas, lineamientos, criterios, metodologías, programas, manuales, procedimientos, guías, así como requerimientos y formatos en materia de Farmacovigilancia.
- Coordinar y vigilar las actividades de Farmacovigilancia.
- Actuar como centro de referencia.
- Administrar la información de seguridad de los medicamentos y vacunas.
- Promover acciones en materia de seguridad, que contribuyan al bienestar del paciente y al uso racional de los medicamentos y vacunas.

¹³ ISO - International Organization for Standardization. *The economy of the future* (24 November 2022)

¹⁴ *Ley General de Salud* (2017)

- Verificar la información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos y vacunas y retroalimentarlo con la finalidad de que los titulares del registro sanitario tomen las acciones correctivas y preventivas pertinentes.
- Establecer el patrón para la codificación de identificación para las notificaciones.

La Unidad de Farmacovigilancia (UFV) es la entidad dedicada a la implementación y desarrollo de actividades de Farmacovigilancia. Para obtener un Registro Sanitario es necesario contar con una UFV, existen lineamientos para dar de alta, modificación o baja de unidad y/o responsable de farmacovigilancia.

Dichos lineamientos fueron elaborados por COFEPRIS y establecen los requerimientos documentales que deberán integrar titulares de registro sanitario, distribuidores, establecimientos donde se realice investigación.

La UFV es la encargada de realizar las siguientes actividades:

- Evaluar y aprobar los Plan Manejo de Riesgos (PMR), Reportes Periódicos de Seguridad (RPS) y Reportes de seguridad de estudios clínicos.
- Evaluar y aprobar los estudios de Farmacovigilancia por iniciativa del investigador, conforme a la normativa aplicable.
- Conservar la información relacionada con las actividades de Farmacovigilancia correspondientes por un periodo mínimo de 6 años contados a partir de su elaboración.
- Realizar auditorías internas y documentar dicho proceso.
- Notificar al CNFV los casos recibidos de Sospecha de reacción adversa a medicamento (SRAM), Evento adverso (EA), Reacción adversa a un medicamento (RAM), Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI) y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.
- Elaborar y enviar RPS, los PMR, el reporte de seguridad en estudios clínicos.
- Dar aviso de cualquier cancelación o suspensión de estudios clínicos.
- Elaborar y enviar el perfil de seguridad de medicamentos.

Existen diferentes guías emitidas por COFEPRIS para la elaboración de los documentos que la regulación exige a la Unidad de Farmacovigilancia. Entre estas guías se encuentra, la guía de farmacovigilancia para la elaboración de planes de manejo de riesgos.

Un **Plan Manejo de Riesgos (PMR)** es el documento que incluye información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas, describe las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos. Existen cinco categorías para la elaboración del PMR depende de que trámite y que tipo de molécula se trate.

Todo PMR debe de contar con los siguientes 5 puntos:

1. Escrito de sometimiento

- Información general y regulatoria e Información farmacológica básica.

2. Especificaciones de seguridad: determinan el balance beneficio/riesgo y las acciones de farmacovigilancia y minimización de riesgos correspondientes.

- Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad.
- Información de seguridad *post*-comercialización disponible.

- Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación.
 - Listado de riesgos importantes.
 - Resumen de los problemas de seguridad.
 - Alertas internacionales.
- 3. Plan de farmacovigilancia:** describe las actividades de rutina, diseñadas para monitorear, identificar y caracterizar los riesgos de los medicamentos o vacunas.
- Actividades de farmacovigilancia de rutina: descripción escrita o gráfica de los procesos para la realización de actividades de rutina
 - Actividades de farmacovigilancia adicionales: dependerá en qué categoría se cataloga el producto.
- 4. Plan de minimización de riesgos:** describe las actividades e intervenciones cuyo objetivo es prevenir o reducir la probabilidad o severidad de ocurrencia de RAM.
- Actividades de minimización de riesgos de rutina: aplicables a todos los medicamentos y se realizan de forma habitual.
 - Actividades de minimización de riesgos adicionales: reforzar el conocimiento de los riesgos tanto en los profesionales de la salud como en los pacientes.

Respecto al Registro de Moléculas Nuevas.

Emitirá los acuses de recibo correspondientes al PMR que presenten los titulares de los Registros Sanitarios o sus representantes legales para aquellos medicamentos que pretendan obtener un registro sanitario para su comercialización en México.

Evaluará el PMR sometido por los titulares de los registros sanitarios o sus representantes legales e integrará sus comentarios a la opinión emitida por el comité de moléculas nuevas, donde se informará a los particulares sobre la aprobación o rechazo del PMR.

Todos los documentos sometidos por los titulares de los Registros Sanitarios o sus representantes legales serán integrados al expediente correspondiente, con fines de análisis de información y estarán a disposición del CNFV para cuando se requieran con fines de garantizar el perfil de seguridad del producto.

Guía de Farmacovigilancia para la elaboración del Reporte Periódico de Seguridad (RPS).

Un RPS proporciona información relacionada con los beneficios y riesgos de un medicamento o vacuna en la práctica médica diaria y el uso a largo plazo en la etapa posterior a la autorización. Su objetivo es establecer los criterios para orientar al titular de registro sanitario en la elaboración de Reportes Periódicos de Seguridad, así como en los tiempos de entrega.

Escrito de Sometimiento: Para someter cada RPS, se deberá entregar un escrito libre a través del Centro Integral de Servicios (CIS) dirigido al director de la Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia

Periodicidad y tiempos de sometimiento al Centro Nacional de Farmacovigilancia: Los RPS deberán ser enviados al Centro Nacional de Farmacovigilancia en los periodos y tiempos establecidos en la NOM-220-SSA1-2016

Se entregarán cuatro RPS semestrales durante los dos primeros años de comercialización, y posteriormente, se entregará un RPS anual por cada uno de los siguientes tres años. A partir de este último RPS el titular de registro sanitario entregará con periodicidad trianual los subsecuentes RPS.¹⁵

Para el caso de registro de moléculas nuevas se emitirá respuesta correspondiente por medio de un oficio de cumplimiento o incumplimiento de los cuatro RPS semestrales y tres RPS anuales. En caso de que sea rechazado, algún RPS se tendrá un periodo máximo de dos meses para realizar las modificaciones correspondientes y someter nuevamente la documentación. Toda la información se debe presentar en español.

Para la implementación correcta de la Farmacovigilancia hay que considerar varios factores como la instituciones donde se realiza investigación para la salud, los distribuidores y comercializadores, los profesionales de la salud, así como depende también del paciente o consumidor. Lo anterior, ya que el paciente es la clave principal de que notifiquen e informen al CNFV o a cualquier otro integrante de Farmacovigilancia sobre cualquier SRAM o ESAVI incluidas con el mal uso, falta de efectividad o errores de medicación que se presenten durante y después de la administración.

Oficio Opinión Técnica Favorable del Comité de Moléculas nuevas

Como se mencionó anteriormente, un medicamento (estupefacientes, psicotrópicos) requiere de un registro sanitario, el titular de un registro sanitario, no podrá serlo de dos registros que contengan el mismo principio activo, forma farmacéutica o formulación, salvo que uno se destine al mercado de genéricos.¹⁶

Se clasificará como moléculas nuevas:

- A la sustancia activa que no esté registrada a nivel mundial y se pretende registrar en México (nueva entidad molecular).
- Que exista en otros países (información controvertida o experiencia clínica limitada).
- Combinación de dos o más fármacos, no existente en mercado nacional.
- Que se pretenda comercializarse con otra acción terapéutica.

De acuerdo con el artículo 2 del Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), se define como molécula nueva a la sustancia de origen natural o sintético que es el principio activo de un medicamento, no utilizada previamente en el país, cuya eficacia, seguridad y fines terapéuticos no hayan sido completamente documentados en la literatura científica.¹⁷

Por otro lado, según la regulación de Estados Unidos la FDA describe como Molécula Nueva:

¹⁵ *Guía de Farmacovigilancia para la elaboración del Reporte Periódico de Seguridad (2021)*

¹⁶ Artículo 376. *Ley General de Salud (1984)*

¹⁷ Artículo 2. *Reglamento de Insumos para la Salud (1998)*

NMEs: Productos que contienen componentes activos que no han sido aprobados por la FDA, como ingrediente de un medicamento o como parte de una combinación. Estos productos proveen nuevas terapias importantes. ¹⁸

El medicamento que se plantea registrar se trata de una molécula nueva, que ya fue registrada por una autoridad reconocida por COFEPRIS.

El Comité de Moléculas Nuevas (CMN) es un órgano auxiliar de consulta y opinión sobre la información de seguridad, calidad y eficacia previa a la solicitud de un medicamento para que pueda ser registrado.

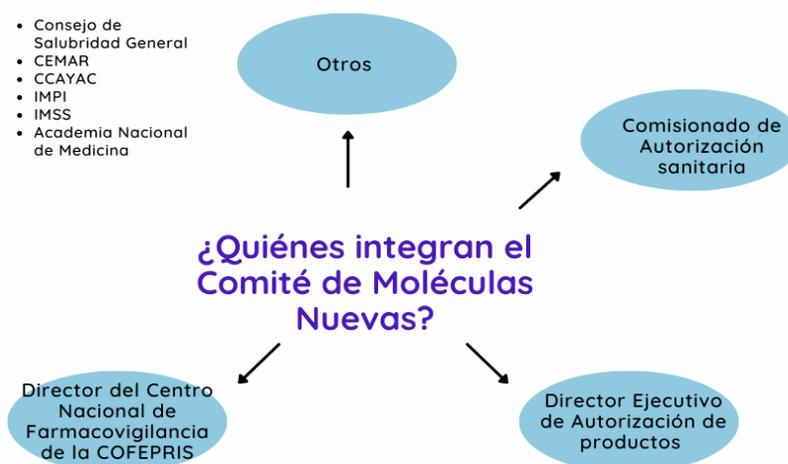


Figura 6. Integración del Comité de Moléculas Nuevas

Una de las funciones primordiales del CMN, es realizar reuniones técnicas sobre el registro de una molécula nueva que se pretenda registrar. Dichas reuniones deben realizarse antes de la solicitud del registro sanitario.

La información de evaluación se puede efectuar conforme a la normatividad internacional, el cual es la ICH M4: *Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human use*.

Las solicitudes de reunión técnica ante el CMN se ingresan mediante el formato de Escrito libre “EL48”, a través del Centro Integral de Servicios (CIS). El formato de solicitud vigente (ver Anexo 1) que deberá incluir el escrito libre, todos los formatos que se ingresarán se encuentran disponibles en la página oficial de COFEPRIS [Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios | Gobierno | gob.mx \(www.gob.mx\)](http://www.gob.mx).

Para identificar el tipo de insumo para la salud que se desea registrar, nos basaremos en la Tabla 1: Tipo de insumo para la obtención del Registro Sanitario, la cual se encuentra en los Lineamientos de Operación del comité de Moléculas Nuevas. ¹⁹

¹⁸ Home page. U.S. Food & Drug Administration

¹⁹ Lineamientos de Operación del comité de Moléculas Nuevas OCF-SGC-P-01-POI-01-L-01-F-06 (2018)

Tabla 1: Tipo de Insumos para la obtención del Registro Sanitario

Insumos		Ruta de Evaluación
a.	a.1 Aquel fármaco o medicamento que no tenga registro a nivel mundial y que pretenda registrar en México (nueva identidad molecular).	a.1.1 Opinión técnica
	Es decir, no existe información o experiencia previa en cuanto a seguridad, eficacia y calidad del medicamento.	
b.	b.1 Aquel fármaco o medicamento que cuente con todos los requisitos para ser registrado en México y que fue autorizado previamente por una Autoridad reconocida.	b.1.1 Opinión técnica especial
	b.2 Aquel fármaco o medicamento que no cuenta con registro por alguna autoridad reconocida	b.1.2 Opinión técnica
c.	c.1 Nueva combinación con fármacos que no cuenta con registro por alguna Autoridad reconocida.	c.1.1 Opinión técnica
	c.2 Nueva combinación registrada por una Autoridad reconocida.	c.1.2 Opinión técnica especial
d.	d.1 Nueva indicación terapéutica: inclusión de otros grupos etarios y ampliación dentro del mismo grupo terapéutico registrada por alguna de las Autoridades reconocidas.	d.1.1 Opinión técnica especial
	d.2 Nueva indicación terapéutica: inclusión de otros grupos etarios y ampliación dentro del mismo grupo terapéutico que no cuenta con registro por alguna Autoridad reconocida.	d.1.2 Opinión técnica
e.	e.1 Medicamentos herbolarios y homeopáticos que contengan derivados del cannabis.	e.1.1 Opinión técnica especial
f.	f.1 Otros insumos De forma cuantitativa más no limitativa aquellos casos referentes a: a: Nueva forma farmacéutica. Nuevo esquema terapéutico.	f.1.1 Opinión técnica especial

Para fines de este proyecto, se toma en cuenta como registro, de un insumo b.1: Aquel fármaco o medicamento que cuente con todos los requisitos para ser registrado en México y que fue autorizado previamente por una autoridad reconocida y su ruta de evaluación será por opinión técnica especial.

Las autoridades reconocidas por COFEPRIS para efecto de reconocimiento del Registro Sanitario son las siguientes:

- Administración de Productos Terapéuticos de Australia (Therapeutic Goods Administration)
- Ministerio de Salud de Canadá (Health Canada)
- Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency)
- Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (Food and Drug Administration)
- Agencia Suiza para Productos Terapéuticos (Swissmedic Swiss Agency for Therapeutic Products)

Para efectos de reconocimiento se deberá presentar una carta aprobación o equivalente emitida por la Autoridad reconocida, con el fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia del insumo que se pretenda registrar

Para las opiniones técnicas especiales, el CMN con base en la revisión interna, determinará si la información entregada cumple con todos los requisitos solicitados, en caso de que no sea así, el coordinador del comité determina si es necesario o no la presencia del solicitante al comité. (Figura 7).

1. Cuando no se requiere la presencia del solicitante, el CMN emite el documento en un plazo máximo de 20 días hábiles posterior a la fecha de solicitud que lleva por nombre: OPINIÓN TÉCNICA ESPECIAL.
2. Cuando se requiera la presencia del solicitante ante el comité el CMN, se notificará al solicitante con 20 días hábiles de anticipación la fecha en que se llevará a cabo la reunión, la persona que lo solicita tiene cinco días hábiles para confirmar o en su defecto, solicitar la reprogramación. Cabe mencionar que la fecha de reunión sólo se podrá reprogramar una vez, si no se recibe respuesta por parte del solicitante el CMN, se considerará cancelada la fecha propuesta de reunión y la solicitud.

Confirmada la reunión ante el CMN, se deberá enviar por correo electrónico la presentación en formato *Power Point* con al menos cinco días hábiles previos a la fecha de la reunión. Dependiendo del riesgo, la complejidad y naturaleza de insumo de salud que se pretende registrar se determinará los participantes en la sesión, que en su máximo no podrá superar a seis expertos invitados; los cuales deberán manifestar que no tienen algún conflicto de interés.

Una vez llevada a cabo la reunión, el comité emitirá el documento que contenga la opinión técnica. Cuando el comité indique que se debe llevar a cabo una reunión de seguimiento y dar cumplimiento algunas observaciones que se hayan hecho, se deberá someter nuevamente una solicitud para reunión ante el comité y se tendrá que dar cumplimiento a las observaciones indicadas en el oficio de opinión técnica.

En el caso de que la información presentada en el “Formato para solicitar la reunión antes el Comité de Moléculas Nuevas” se encuentre incompleta, la solicitud será negada y por lo tanto se tendrá que realizar nuevamente la solicitud.

La reunión con el comité se lleva de la siguiente manera:



Figura 7. Desarrollo de la reunión ante el CMN.

La información que sustenta la calidad, seguridad y eficacia del medicamento es toda aquella documentación técnica y científica que el solicitante presentará en la solicitud de reunión ante el CMN, referente a la solicitud de registro sanitario de medicamento se debe entregar únicamente en electrónico mediante un dispositivo USB en formato "PDF" los documentos, como ya se había mencionado de acuerdo con la ICH.

El oficio con la opinión técnica que emite el comité será entregado en un plazo no mayor a 20 días hábiles, a partir de la fecha de reunión del comité, termina el trámite ante el CMN. Una vez contado con el oficio de notificación donde indica que fue aceptado se continua con el sometimiento del dossier con fines de obtención del Registro Sanitario.

5. CTD

El nombre de las carpetas y archivos no debe exceder 20 caracteres, la fuente de texto y tablas deben ser de un estilo y tamaño que sean fácilmente legibles, la información debe generarse a partir de documentos fuente electrónicos y no de material escaneado, excepto cuando se incluya una firma y se debe presentarse los documentos completos sin hacer referencia a otros productos. Toda la información será ordenada en carpetas identificadas por módulos (Figura 8):

- Módulo 1. Documentación Administrativa – legal.
- Módulo 2. Resúmenes de documentos técnicos comunes.
- Módulo 3. Calidad.
- Módulo 4. Reporte de estudio preclínico.
- Módulo 5. Reporte de estudio clínico.

A continuación, se describe cada Modulo que forma el CTD.



Figura 8. Conformación del Módulo 1

Toda la información debe ser presentada en español, la indicación terapéutica mencionada en el formato de solicitud debe de corresponder con lo que se indica en la información para prescribir. El nombre de esta carpeta corresponde al Módulo 1 (Figura 8), que será denominado **m1**.

Para la tabla de contenido en la sección 1.1 se deben proporcionar marcadores para cada elemento que se haya enlistado como figuras, tablas o alguna otra referencia. Siguiendo el orden jerárquico (Figura 9).

En el estatus regulatorio a nivel internacional se deberá proporcionar información de la aprobación a nivel internacional, (nombre de la agencia, país, fecha de aprobación, número de autorización, esquema de aprobación y se anexará copia simple de la autorización de comercialización). En caso de no contar con ninguna autorización a nivel internacional se deberá declarar en este punto del módulo.

En el numeral 1.7. se incluirá los siguientes documentos: el comprobante de trámite emitido por el CIS mediante el cual se ingresó el Plan de Manejo de Riesgos (PMR).

El punto 1.8 denominado respuesta sólo es cuando aplique y en él se agrega el documento por medio del cual se proporcionan las respuestas a las opiniones o comentarios de la CMN.



Figura 9. Representación del Módulo 1. Se ejemplifica la abreviación de cada folder

Figura 10. Conformación del Módulo 2



Toda la información debe ser presentada en español. Siguiendo con la secuencia de nombre, la carpeta del Módulo 2 debe ser nombrada **m2** (Figura 10).

En la figura 11 se observa el nombre abreviado de cada folder que debe llevar el m2. Resumen de la empresa, sinopsis de estudios y controles realizados por la empresa para demostrar calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

En la sección 2.3 referente a calidad se engloba la evidencia del fármaco, producto terminado, así como los aditivos nuevos de la formulación y la evaluación de agentes adventicios.

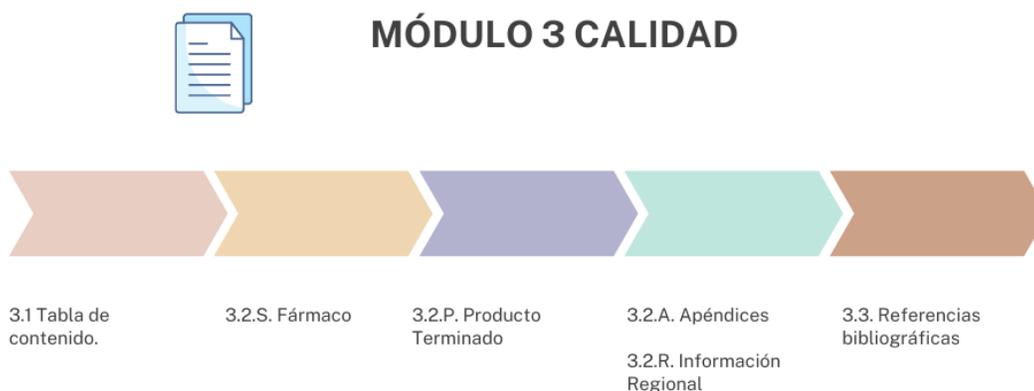
En la sección 2.6 Resumen escrito y tabulador preclínico, contiene el resumen de la información relacionada a Farmacología, Farmacocinética y Toxicología.

Sección 2.7 Resumen Clínico, abarca el resumen de la información referente a estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos asociados a dichos estudios, eficacia y seguridad en la etapa clínica, estudios individuales, así como las referencias de la literatura.



Figura 11. Representación del Módulo 2. Se ejemplifica la abreviación de cada folder

Figura 12. Conformación del Módulo 3



La información puede ser presentada en español o inglés, el nombre de esta carpeta debe ser **m3** (Figura 12). La tabla de contenido permite la trazabilidad de los insumos empleados en todos los estudios. Para un medicamento que contenga más de un fármaco es necesario presentar toda la información en su totalidad del cada sustancia o fármaco (Figura 13).

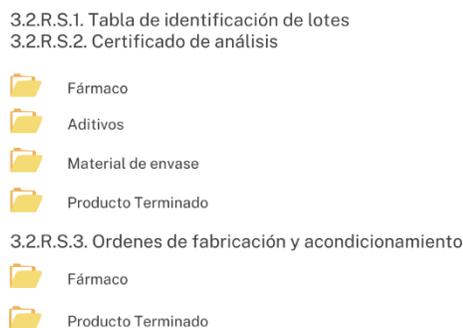


Figura 13. Representación del Módulo 3. Se ejemplifica la abreviación de cada folder

A continuación, se presenta Tabla 3: Descripción del Módulo 3, la cual describe cada sección de este módulo, se abarca toda la información de los principios activos, así como el producto terminado.

Tabla 2: Descripción del Módulo 3

Sección del CTD	Descripción de la sección	Nombre del folder
3.2	Cuerpo de la información	32-body-data
3.2.S	Biofármaco (Principio activo)	32s-drug-sub
3.2.S	Biofármaco (nombre del biofármaco, fabricante)	substance-1-manufacturer-1
3.2.S.1	Información general (fabricante)	32s1-gen-info
3.2.S.2	Fabricación (cuando se cuente con más de un fabricante se coloca una carpeta para cada fabricante, se genera carpetas y archivos para cada sección del sitio de fabricación)	32s2-manuf
3.2.S.3	Caracterización del principio activo	32s3-charac
3.2.S.4	Control del biofármaco	32s4-contr-drug-sub
3.2.S.4.1	Especificaciones	32s41-spec
3.2.S.4.2	Procedimientos analíticos (nombre, fabricante)	32s42-analyt-proc
3.2.S.4.3	Validación de procedimientos analíticos	32s43-val-analyt-proc
3.2.S.4.4	Análisis de lotes (nombre, fabricante)	32s44-batch-analys
3.2.S.4.5	Justificación de especificaciones (nombre, fabricante)	32s45-justif-spec
3.2.S.5	Estándares o materiales de referencia (nombre, fabricante)	32s5-ref-stand
3.2.S.6	Sistema contenedor cierre (nombre, fabricante)	32s6-cont-closure-sys
3.2.S.7	Estabilidad (nombre, fabricante)	32s7-stab
3.2.P	Producto terminado (nombre, forma farmacéutica)	32p-drug-prod
3.2.P	Producto terminado (nombre, forma farmacéutica) - Nombre	product-1
3.2.P.1	Descripción y composición del producto terminado (nombre, forma farmacéutica) -Nombre	32p1-desc-comp
3.2.P.2	Desarrollo farmacéutico (nombre, forma farmacéutica)	32p2-pharm-dev
3.2.P.3	Fabricación (nombre, forma farmacéutica)	32p3-manuf
3.2.P.4	Control de excipientes (nombre, forma farmacéutica)	32p4-contr-excip
3.2.P.4	Control de excipientes (nombre, forma farmacéutica)- Excipiente	excipient-1
3.2.P.5	Control de producto terminado (nombre, forma farmacéutica)	32p5-contr-drug-prod
3.2.P.5.1	Especificación (es) (nombre, forma farmacéutica)	32p51-spec
3.2.P.5.2	Métodos analíticos (nombre, forma farmacéutica)	32p52-analyt-proc
3.2.P.5.3	Validación de métodos analíticos (nombre, forma farmacéutica)	32p53-val-analyt-proc
3.2.P.5.4	Análisis de lotes (nombre, forma farmacéutica)	32p54-batch-analys
3.2.P.5.5	Caracterización de impurezas (nombre, forma farmacéutica)	32p55-charac-imp
3.2.P.5.6	Justificación de especificaciones (nombre, forma farmacéutica)	32p56-justif-spec
3.2.P.6	Estándares o materiales de referencia (nombre, forma farmacéutica)	32p6-ref-stand
3.2.P.7	Sistema contenedor-cierre (nombre, forma farmacéutica)	32p7-cont-closure-sys
3.2.P.8	Estabilidad (nombre, forma farmacéutica)	32p8-stab
3.2.A	Apéndices	32a-app
3.2.A.1	Instalaciones y equipos (nombre, forma farmacéutica)	32a1-fac-equip
3.2.A.2	Evaluación de seguridad de agentes adventicios (nombre, forma farmacéutica, fabricante)	32a2-advent-agent
3.2.A.3	Excipientes	32a3-excip-name-1
3.2.R	Información regional	32r-reg-info
3.3	Referencias bibliográficas	33-lit-ref

La carpeta 3.2.R Información Regional, se deben de nombrar como lo indica la Tabla 3: Descripción de la información Regional.

Tabla 3: Descripción de la información Regional

Sección del CTD	Descripción de la sección	Nombre del folder
3.2.R.1	Tabla de identificación de lotes, esta tabla tiene como finalidad la rastreabilidad de los insumos utilizados en los estudios (preclínicos, clínicos, de estabilidad).	32r1-lotes
3.2.R.2	Órdenes de fabricación y certificados de análisis (se debe presentar las ordenes de fabricación de al menos 3 lotes de producto terminado, incluyendo los certificados de análisis de producto terminado e insumos empleados para la fabricación, los certificados de los insumos deben ser los emitidos por el proveedor y por el sitio de fabricación)	32r2-ordenes
3.2.R.3	Reporte de biocomparabilidad	32r3-comparabilidad
3.2.R.4	Extrapolación. Para la extrapolación de indicaciones terapéuticas, se debe presentar un análisis detallado donde se considere mecanismos de acción del producto, fisiopatología de las enfermedades, características de la población blanco, caracterización fisicoquímica del producto, así como la caracterización biológica, la evidencia preclínica, clínica y la información de Farmacovigilancia post comercialización (cuando aplique).	32r4

Figura 14. Conformación del Módulo 4



MÓDULO 4. PRECLÍNICA

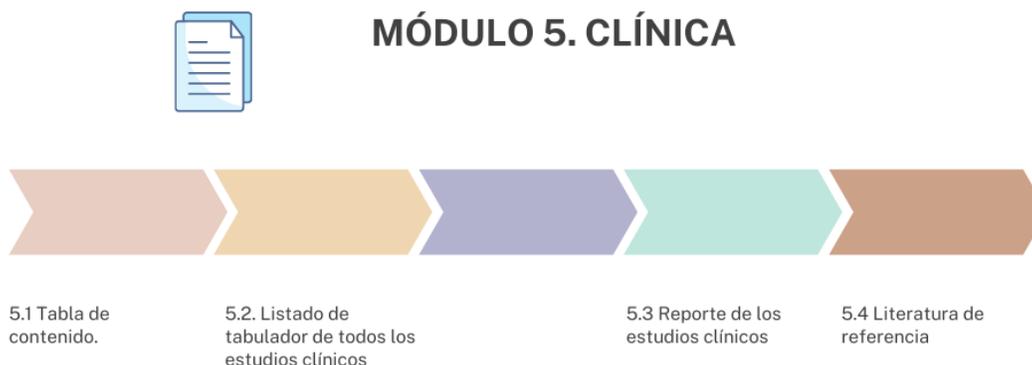


Para este módulo la “in” puede ser presentada en español o inglés, siguiendo con el orden se nombrará a este módulo como **m4**, se presenta Tabla 4: Descripción del módulo m4. En la cual se ejemplifica como se debe nombrar las secciones que integran el Módulo 4: los informes de estudios preclínicos (Figura 14).

Tabla 4: Descripción del módulo 4.

Sección del CTD	Descripción de la sección	Nombre del folder
4.2	Reportes de estudios	42-stud-rep
4.2.1	Farmacología	421-pharmacol
4.2.1.1	Farmacodinamia primaria	4211-prim-pd
4.2.1.2	Farmacodinamia secundaria	4212-sec-pd
4.2.1.3	Farmacología de seguridad	4213-safety-pharmacol
4.2.1.4	Farmacodinamia interacciones medicamentosas	4214-pd-drug-interact
4.2.2	Farmacocinética	422-pk
4.2.2.1	Métodos analíticos e informes de validación (si hay informes separados disponibles)	4221-analyt-met-val
4.2.2.2	Absorción	4222-absorp
4.2.2.3	Distribución	4223-distrib
4.2.2.4	Metabolismo	4224-metab
4.2.2.5	Excreción	4225-excr
4.2.2.6	Farmacocinética interacciones medicamentosas (preclínica)	4226-pk-drug-interact
4.2.2.7	Otros estudios farmacocinéticos	4227-other-pk-stud
4.2.3	Toxicología	423-tox
4.2.3.1	Toxicidad de dosis única (en orden por especie, por ruta)	4231-single-dose-tox
4.2.3.2	Toxicidad de dosis repetidas (en orden por especie, por ruta, por duración, incluidas las evaluaciones toxicocinéticas de apoyo)	4232-repeat-dose-tox
4.2.3.3	Genotoxicidad	4233-genotox
4.2.3.3.1	In vitro	42331-in-vitro
4.2.3.3.2	In vivo (incluyendo evaluaciones toxicocinéticas de apoyo)	42332-in-vitro
4.2.3.4	Carcinogenicidad (incluidas las evaluaciones toxicocinéticas de apoyo)	4234-carcigen
4.2.3.4.1	Estudios a largo plazo (en orden por especie, incluidos los estudios de búsqueda de rango que no pueden incluirse apropiadamente con toxicidad de dosis repetida o farmacocinética)	42341-lt-stud
4.2.3.4.2	Estudios a corto o mediano plazo (incluidos los estudios de determinación de rango que no pueden incluirse apropiadamente con toxicidad de dosis repetida o farmacocinética)	42342-smt-stud
4.2.3.4.3	Otros estudios	42343-other-stud
4.2.3.5	Toxicidad reproductiva y del desarrollo (incluidos los estudios de búsqueda de rango y las evaluaciones toxicocinéticas de apoyo)	4235-repro-dev-tox
4.2.3.5.1	Fertilidad y desarrollo embrionario temprano	42351-fert-embryo-dev
4.2.3.5.2	Desarrollo embrio-fetal	42352-embryo-fetal-dev
4.2.3.5.3	Desarrollo prenatal y postnatal, incluida la función materna	2353-pre-postnatal-dev
4.2.3.5.4	Estudios en los cuales los descendientes (animales juveniles) son dosificados y/o evaluados adicionalmente	42354-juv
4.2.3.6	Tolerancia local	4236-loc-tol
4.2.3.7	Otros estudios de toxicidad (si están disponibles)	4237-other-tox-stud
4.2.3.7.1	Antigenicidad	42371-antigen
4.2.3.7.2	Inmunotoxicidad	42372-immunotox
4.2.3.7.3	Estudios mecanísticos (si no están incluidos en otra parte)	42373-mechan-stud
4.2.3.7.4	Dependencia	42374-dep
4.2.3.7.5	Metabolitos	42375-metab
4.2.3.7.6	Impurezas	42376-imp
4.2.3.7.7	Otros	42377-other
4.3	Bibliografía de referencia	43-lit-ref

Figura 15. Conformación del Módulo 5



Siguiendo con la secuencia de los módulos anteriores, este módulo será nombrado como **m5** (Figura 15): información de estudios clínicos, la información en este módulo puede ser presentada en español o inglés, para los cromatogramas, espectrogramas, tablas de resultados se deberán presentar de manera clara y nítida que permita realizar su análisis y revisión del CTD. (Tabla 5: Descripción del módulo 5).

Tabla 5: Descripción del módulo 5.

Sección del CTD	Descripción de la sección	Nombre del folder
5.2	Listado tabular de todos los estudios clínicos	52-tab-list
5.3	Reportes de estudios clínicos	53-clin-stud-rep
5.3.1	Reportes de estudios biofarmacéuticos	531-rep-biopharm-stud
5.3.1.1	Reportes de estudios de biodisponibilidad (BA) Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5311-ba-stud-rep study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.1.2	Reportes comparativos de estudios de BA y bioequivalencia (BE) Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5312-compar-ba-be-stud-rep study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.1.3	Reportes de estudios de correlación In vitro – In vivo Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5313-in-vitro-in-vivo-corr-stud-rep study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.1.4	Reportes de métodos bio analíticos y analíticos para estudios humanos Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5314-bioanalyt-analyt-met study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.2	Reportes de estudios pertinentes a la farmacocinética que utilizan biomateriales humanos	532-rep-stud-pk-human-biomat
5.3.2.1	Reportes de estudios de unión a proteínas plasmáticas Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5321-plasma-prot-bind-stud-rep study-report-1 study-report-2 study-report-3

Sección del CTD	Descripción de la sección	Nombre del folder
5.3.2.2	Reportes de metabolismo hepático y estudios de interacción de fármacos Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5322-rep-hep-metab-interact-stud study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.2.3	Reportes de estudios que usan otros biomateriales humanos Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5323-stud-other-human-biomat study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.3	Reporte de estudios de farmacocinética humana (PK)	533-rep-human-pk-stud
5.3.3.1	Reportes de Estudios de tolerabilidad inicial y PK de sujetos saludables Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5331-healthy-subj-pk-init-tol-studrep study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.3.2	Reportes de PK de pacientes y Reportes de Tolerabilidad Inicial Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5332-patient-pk-init-tol-stud-rep study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.3.3	Reporte de estudio de factor intrínseco PK Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5333-intrin-factor-pk-stud-rep study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.3.4	Reportes de estudio de PK de factor extrínseco Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5334-extrin-factor-pk-stud-rep study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.3.5	Reportes de estudio PK en población Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5335-popul-pk-stud-rep study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.4	Reportes de estudios farmacodinámicos humanos (PD)	534-rep-human-pd-stud
5.3.4.1	Reportes de estudio de PD y PK/PD de sujetos sanos Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5341-healthy-subj-pd-stud-rep study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.4.2	Reportes de estudio de PD y PK / PD de pacientes Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5342-patient-pd-stud-rep study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.5	Reportes de Estudios de Eficacia y Seguridad	535-rep-effic-safety-stud
5.3.5	Reportes de Estudios de Eficacia y Seguridad - Nombre de indicación	indication-1
5.3.5.1	Reportes de estudios clínicos controlados pertinentes a la indicación reivindicada Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5351-stud-rep-contr study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.5.2	Reportes de estudios clínicos no controlados Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5352-stud-rep-uncontr study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.5.3	Reportes de análisis de datos de más de un estudio	5353-rep-analys-data-more-onestud

Sección del CTD	Descripción de la sección	Nombre del folder
	Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.5.4	Otros reportes de estudios Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	5354-other-stud-rep study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.3.6	Reportes de experiencia posterior a la comercialización	536-postmark-exp
5.3.7	Formularios de reportes de casos y listados de pacientes individuales Reporte del estudio 1 Reporte del estudio 2 Reporte del estudio 3	537-crf-ipl study-report-1 study-report-2 study-report-3
5.4	Referencias bibliográficas	54-lit-ref

6. Armado del *Dossier*

Para el Registro de un medicamento alopático, se requiere de la siguiente información técnica y científica que demuestre:

- 1 La identidad y pureza de sus componentes según la FEUM y sus suplementos, la estabilidad del producto terminado, así como la eficacia terapéutica y seguridad.
- 2 Se deberá presentar la información para prescribir, el proyecto de marbete que cuente con los requisitos que se mencionan en la NOM-072-SSA1-2012 sobre el etiquetado de medicamentos, que cumpla con los requisitos que deben presentar los envases tanto primario como secundario, así como instructivo si aplica.
- 3 Documentación que demuestre que el solicitante es el titular de la patente de la sustancia.
Identificación de origen y certificado de BPF.

Para el armado del *dossier* es necesario evaluar la estrategia regulatoria a seguir. Comenzamos con revisar la cadena de suministro y los sitios de fabricación de cada una de las etapas hasta llegar al producto terminado. Cabe recordar que se trata de un medicamento de fabricación extranjera, por lo que el siguiente diagrama explica la cadena de suministro del medicamento.

Los fabricantes del fármaco y de los aditivos, así como el fabricante del medicamento y los sitios de acondicionamiento primario y secundario se encuentran en el extranjero, el importador es una empresa situada en el Estado de México y el será el titular del Registro Sanitario. El medicamento por registrar se trata de un medicamento de bajo riesgo. (Figura 16).

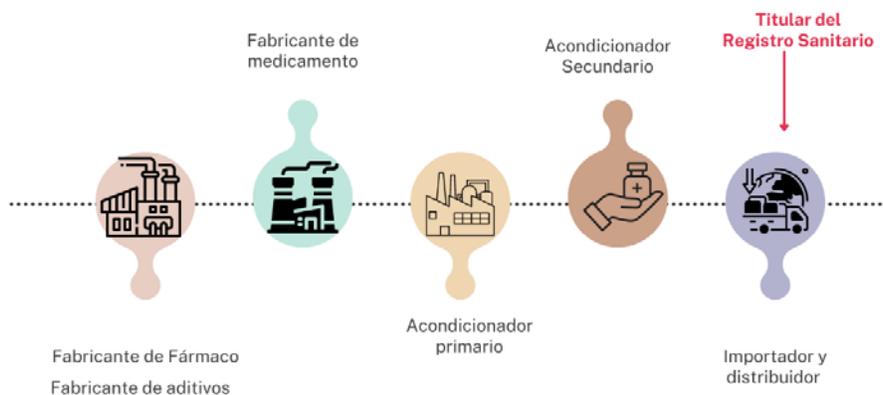


Figura 16. Cadena de suministro del medicamento

Hasta esta parte del proyecto, ya se cuenta con la aprobación del CMN, el siguiente paso es preparar el *file* para su sometimiento a COFEPRIS.

La información documental que se presenta a COFEPRIS se elabora en un *dossier* o expediente el cual tiene la finalidad de proporcionar evidencia e información confidencial que demuestre la calidad del medicamento, acerca de todo el proceso de fabricación del medicamento, insumos que se utilizaron, así como las instalaciones donde se fabrique el medicamento y acondiciono. En su conjunto da la evidencia científica de la calidad, estabilidad, eficacia y seguridad del producto que solicitan para la autorización de un Registro Sanitario.

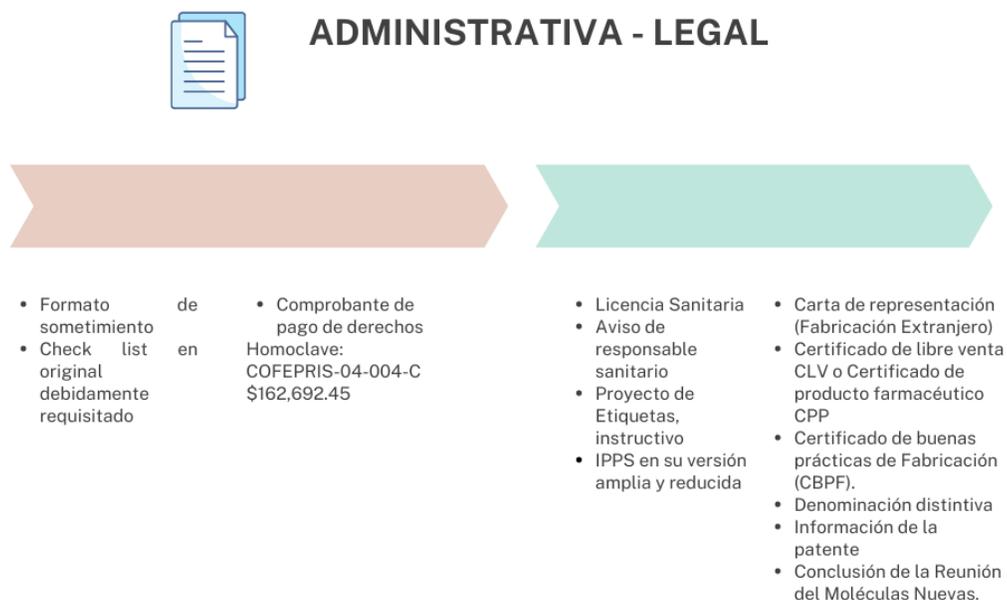
El expediente debe ser foliado de atrás para delante e ir en legajos de 500 páginas sujetos con postes e identificar cada tomo, cuando se trate de más de un *file*. El folio se coloca en la parte superior derecha de la hoja.

El expediente de registro consta tres bloques:

- Administrativa/legal.
- Calidad: la información de calidad se refiere a todos los documentos que sustenten la calidad del fármaco, aditivos y del producto terminado.
- Seguridad y eficacia: abarcan los estudios preclínicos y clínicos realizados al medicamento.

Los requisitos administrativos/legales se describen en la figura 17:

Figura 17. Representación de la información Administrativa – Legal.



El formato de sometimiento se entrega por duplicado, para caso del comprobante de pago de derechos se ingresa original y dos copias simples (la cantidad a pagar depende del tipo de trámite y se actualiza cada año, la hoja de ayuda de pago se descarga en la página de COFEPRIS).

Los demás documentos deben ir en original. El ingreso del trámite será con la homoclave COFEPRIS-04-004-C. En el anexo 2 se encuentra el documento descargable de la página de COFEPRIS, el cual servirá como referencia ya que va indicando que documentos ingresar, así como la liga de donde descargar los formatos.²⁰

El *check list* es un documento en Excel que solicita COFEPRIS, para descargarlo se sigue la siguiente ruta (figura 18):

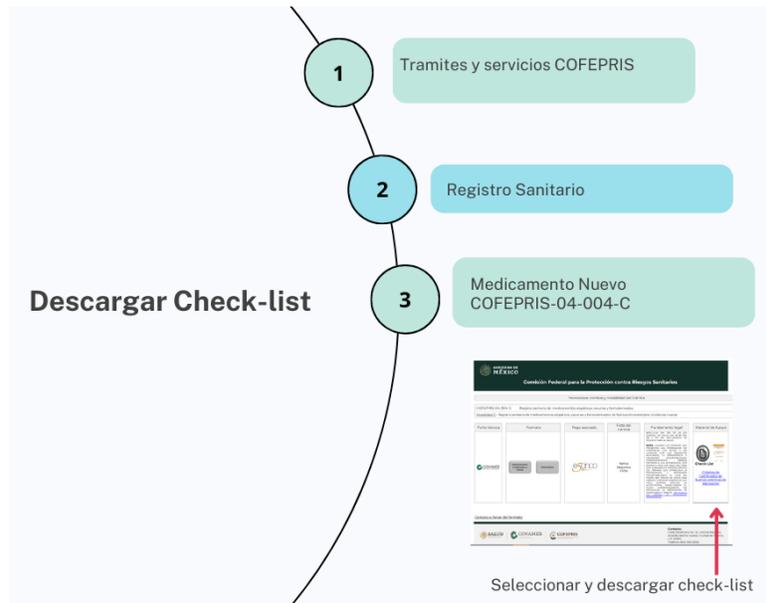


Figura 18. Pasos para seguir para la obtención del Check-list.

En el *check-list* se va seleccionando la información que apliqué de acuerdo con el trámite que se desea someter, se coloca el folio en cada espacio para cada documento.

En el siguiente [link](http://www.gob.mx) [Formatos Vigentes, Centro Integral de Servicios | Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios | Gobierno | gob.mx \(www.gob.mx\)](http://www.gob.mx) se encuentra el formato de sometimiento, el cual está nombrado como: autorizaciones, certificados y visitas, para el trámite de Registro Sanitario de medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados se llenará las siguientes secciones de acuerdo a lo indicado en el anexo 2: 1, 2, 3, 5 (de la sección 5 se llenará las secciones 1, 2, 4, 5, 6, 7, 17, 21, 22, 29, 30, 24 y 35), 8.A, 8.B, 8.C y 8.D. Dicho formato deberá ser firmado por el responsable sanitario o representante legal. Se someterá por duplicado.

Además de los requisitos que menciona el artículo 167 del RIS si se trata de un medicamento de fabricación extranjera, se tiene que adicionar la siguiente información:

²⁰ Registro sanitario de medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados (2021)

Contar con una Licencia Sanitaria de fabricación o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano, así como contar con un aviso de funcionamiento de fábrica o laboratorio de producción, almacén de depósito o distribución o acondicionamiento siempre y cuando se encuentre en el territorio nacional.²¹ La Licencia Sanitaria se presenta en copia simple.

Se presentará una carta de representación en donde se indica que se está solicitando por parte del extranjero (de donde se fabricará el medicamento) mencionando que se venderá, importará dicho medicamento, el documento tiene que ser original y se deberá tener la autenticidad de la carta, apostillando o legalizando según lo aplique. En caso de que no venga en español o inglés se traducirá por perito traductor.

El certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen del medicamento o el documento equivalente, es 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 (GMP por sus siglas en inglés).

Adicionalmente debe de contener la fórmula cuali-cuantitativa, presentaciones, concentración, la fecha de caducidad y/o el plazo de caducidad. Se somete en original o copia certificada, apostillado o legalizado. La documentación puede ir en idioma inglés o español. En caso de que no sea uno de estos dos idiomas se tendrá que traducir el o los documentos.

Los documentos que emiten entidades regulatorias que estén reconocidas o cuenten con el convenio de La Haya sólo se apostillan, para documentos emitidos por entidades regulatorias que no se encuentren dentro de dicho convenio, se tendrá que legalizar los documentos, cartas, GMP, etc.

Para certificados de Eudra, se anexa copia simple y se coloca una carta de ruta para acceso, esto para que sea más visible y la autoridad pueda acceder al sitio electrónico.

Se deberá incluir un documento que acredite a un representante legal con domicilio en México cuando no se cuente con planta en el país. Se debe incluir el título de la patente previamente solicitado. El IMPI actualiza las patentes constantemente y se pueden buscar en el siguiente buscador: [Buscador de patentes asociadas a medicamentos | Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial | Gobierno | gob.mx \(www.gob.mx\)](http://www.gob.mx).

Se someterá la denominación distintiva que es la marca comercial que asignamos a la especialidad farmacéutica todo esto con el fin de reconocerla o distinguirla en el mercado, se somete una carta con 10 opciones para la aprobación de la autoridad sanitaria como lo indica en artículo 225 de la LGS y el artículo 23 del RIS.

En esta parte del *file* se someten los proyectos de marbete, los textos contienen el etiquetado e instructivo de los medicamentos, esta información identificara a nuestro medicamento, uno de los objetivos es establecer con precisión su correcta identificación su venta y suministro. Los textos de marbete tienen que basarse y cumplir con lo indicado en la NOM-072-SSA1-2012, así como el empaque primario, secundario.

²¹ Artículo 181, *Reglamento de Insumos para la Salud*. (2014)

Se debe presentar la información para prescribir (IPP) en su versión amplia y reducida. Se trata de la información sobre las características y uso de medicamentos dirigidos a los profesionales de la salud, esta información únicamente podrá difundirse en medios orientados a dicho sector de profesionales de la salud, de acuerdo con lo indicado en el artículo 167 del RIS.

Los proyectos de marbete e información para prescribir deben de ir firmados por el representante legal o por el responsable sanitario y se someterá por duplicado, un juego se queda la entidad regulatoria y el otro juego se queda el laboratorio farmacéutico.

La información para presentar debe de estar constituida por el o los Fármacos. Seguida de los excipientes o aditivos que completan la formulación, al termino tola la información referente al producto terminado, que asegure su calidad (figura 19).



Figura 19. Representación de la información de Calidad.

El siguiente módulo que integrará el *dossier* será el módulo de calidad (figura 20), se comienza con la información del o los fármacos (principio activo), toda la información debe ser presentada en idioma español; la monografía, especificaciones (impurezas y disolventes residuales), Métodos analíticos, así como la validación (los protocolos de validación acompañado del informe), certificados y evidencia analítica. Toda la información que documente y compruebe la calidad del principio activo del medicamento.

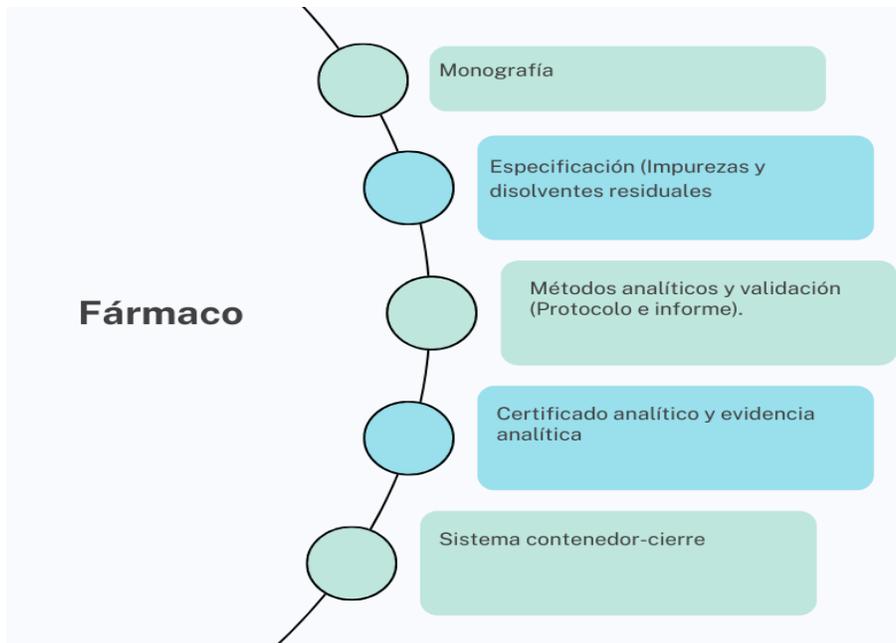


Figura 20. Información presentada del Fármaco

Seguida de la información del fármaco, se agrega la información de los demás aditivos de la formulación del medicamento. El nombre de cada uno de los expedientes, su descripción y la función para la cual están diseñados, la información de seguridad, especificaciones, los métodos analíticos de cada aditivo seguido de su validación del método, todos los certificados y la evidencia analítica. Los certificados se presentarán en duplicado, debe estar el certificado del fabricante del aditivo o excipiente, así como el certificado realizado por el fabricante del medicamento (figura 21).

Hay que describir que aditivos son de origen humano o animal (indicar la información donde se asegure que el aditivo de origen animal o humano es inocuo para el cuerpo).

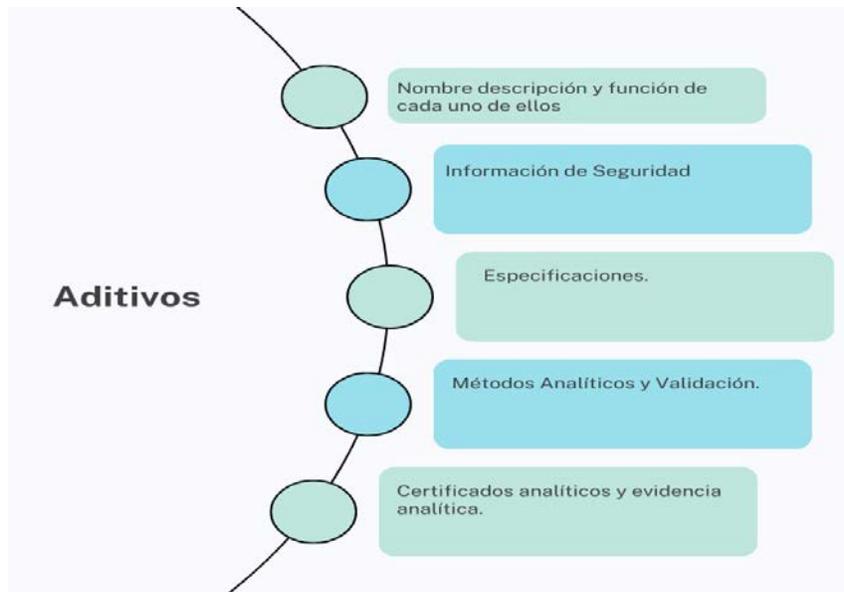


Figura 21. Información presentada de los Aditivos

Por último, se coloca la información del producto terminado. Nuestro producto terminado son tabletas, esta parte de información abarca desde la forma farmacéutica del medicamento y el sistema contenedor cierre. Se coloca la descripción y composición de producto terminado, la forma farmacéutica, la fórmula cual-cuantitativa, la función de cada uno de los componentes en la fórmula de forma decreciente (Figura 22).

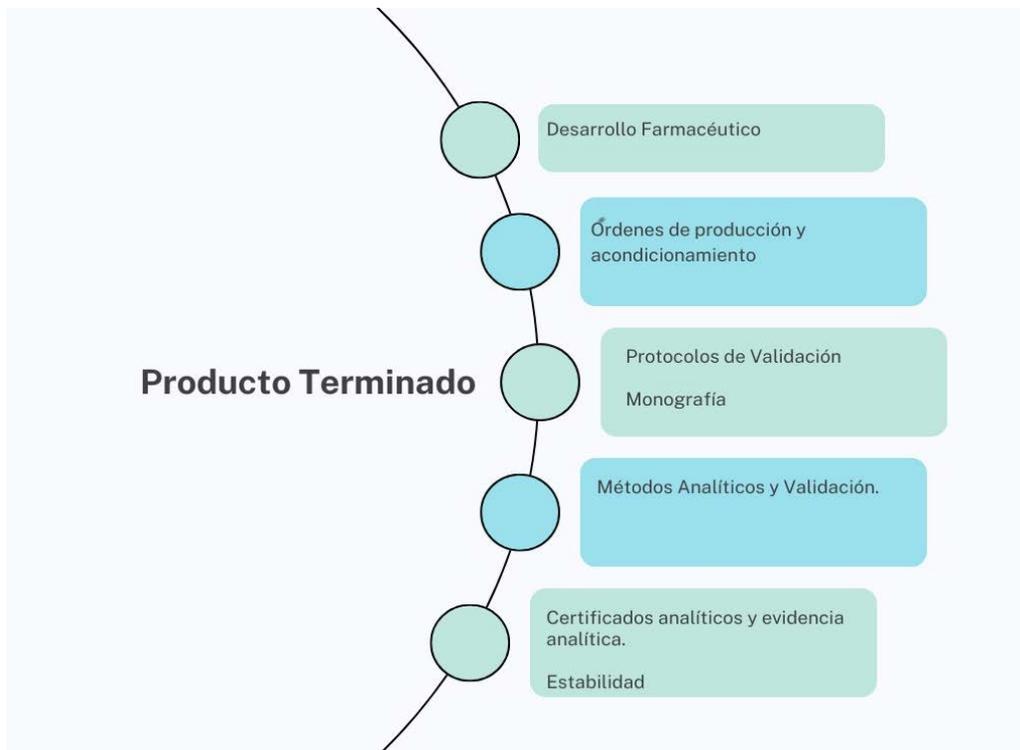


Figura 22. Información presentada del Producto Terminado

Para fines de este proyecto no se necesitan diluyentes, en caso de que el medicamento contenga diluyentes se coloca en este punto del *dossier* la información del diluyente.

El desarrollo farmacéutico (compatibilidad con los excipientes, el proceso de fabricación, por qué se seleccionó cada uno de los excipientes, así como la compatibilidad entre ellos), sistema contenedor – cierre (la justificación del porque se decidió el tipo de empaque con el que se presentará, la vía de administración, las consideraciones de uso). Seguido se coloca las ordenes de producción y acondicionamiento del proceso (se justifica el tipo de proceso, piloto, escalamiento, etcétera) los diagramas de flujo de todo el proceso de fabricación, los controles de proceso, todos los lotes de fabricación con su respectiva trazabilidad, la monografía, los métodos analíticos y su respectiva validación (lotes, determinaciones, especificaciones, métodos, sistema contenedor cierre), los certificados analíticos emitidos por el fabricante del fármaco, los lotes trazables de estabilidad, así como la evidencia analítica de los estudios de estabilidad.

En caso de que se desarrolle algún método nuevo, debe de cumplir con las guías de validación o alguna norma internacional. Resultados de las pruebas de hermeticidad que son parte de las ordenes de acondicionamiento.

Para la información de estabilidad se debe presentar los estudios de estabilidad que demuestren que no hay degradación del API, por sus siglas en inglés (Active Pharmaceutical Ingredient), pérdida de eficacia terapéutica, productos de degradación tóxicos y riesgos para el paciente, que no se encuentre algún cambio en la biodisponibilidad o algún desarrollo microbiano a lo largo del tiempo (Figura 23).

Los estudios de estabilidad deberán presentarse en las siguientes condiciones:

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C/75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C/60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

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

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

Figura 23. Condiciones de estudios de estabilidad. Tabla recopilada de la NOM-073-SSA1-2005

Los estudios de estabilidad serán basados en la NOM-073-SSA1-2005, la cual menciona que deberá contar con un programa anual de estabilidades, la estabilidad a largo plazo debe ser de al menos 3 lotes comerciales que demuestren un plazo igual o mayor a 24 meses, se otorgará el periodo de caducidad correspondiente a la vida útil soportada.

Si son tres lotes piloto: los tres primeros lotes comercializados en México se deberán someter a estabilidad a largo plazo.

Para fines de este proyecto nos basaremos en lo que indica el numeral 10.14.1.1 el cual indica que para medicamentos de fabricación extranjera que cuente con CPP vigente emitido por alguna entidad reconocida por COFEPRIS, en donde se indique el plazo de caducidad, el programa anual de estabilidades podrá realizarse en el extranjero con lotes comercializados en el país de México.

Para el sistema contenedor cierre, se detalla ampliamente la descripción y capacidad de envase primario (la composición de los elementos), la descripción y capacidad de envase secundario (especificaciones y métodos de análisis), por qué se decidió este tipo de contenedor o empaque. Los certificados analíticos se presentarán en doble juego, un certificado emitido por el fabricante del medicamento y otro certificado por el fabricante del material del empaque primario y secundario.

En Módulo 3 se colocará la información referente a los estudios preclínicos (Figura 24):



Figura 24. Tipos de estudios Preclínicos

El Comité de Moléculas Nuevas va a comenzar a evaluar esta parte de los estudios, ellos se encargarán de la revisión si el medicamento es seguro para el paciente, respaldado por los estudios preclínicos. Dichos estudios se pueden presentar ya sea *in vitro* o *in vivo*.

Los estudios preclínicos *in vivo* tienen que ser en al menos dos razas murinas. En los estudios se evalúa la farmacodinamia (mecanismos de acción), Farmacocinética (absorción, distribución, vida media, concentración máxima y excreción) y los efectos secundario-tóxicos (toxicidad aguda, toxicidad subaguda, toxicidad crónica, carcinogenicidad, Genotoxicidad y teratogenicidad).

Se agrega todos los reportes de estudios, ya sea en español o inglés, la literatura de referencia que demuestre el comportamiento del medicamento y que asegure su eficacia y sobre todo la seguridad al momento de administrarse en el paciente. Los estudios a largo y mediano plazo (en orden por especie).

El Módulo 4 abarca los estudios clínicos del medicamento (Figura 25):



Figura 25. Tipos de estudios Preclínicos

Este módulo comienza con la tabla de contenido, el listado o tabulador de todos los estudios incluidos, así como su reporte, el reporte de los estudios biofarmacéuticos, reporte de estudios de biodisponibilidad.

Incluyen los estudios de seguridad iniciales de un nuevo medicamento usualmente determina las acciones metabólicas y farmacológicas y la dosis máxima tolerada (fase 1).

Los estudios de la fase II evaluarán la eficacia determina los eventos adversos e identifica riesgos comunes para una población y enfermedad específica.

Los estudios de Fase III se reportarán y obtendrán información adicional acerca de la eficacia en los resultados clínicos y evalúa el balance riesgo/beneficio en una muestra más diversificada y grande.

Los estudios de fase IV tratan de monitorear más datos de seguridad y eficacia en poblaciones mayores y pueden identificar usos adicionales del fármaco.

Después de la obtención del Registro Sanitario, se complementan con ensayos conducidos posteriores al lanzamiento del medicamento, con ayuda de la farmacovigilancia y el monitoreo constante.

Así concluye la elaboración del *dossier*, para el sometimiento ante la entidad regulatoria y lograr el objetivo principal que es la obtención del Registro Sanitario, para poder importar y comercializar en México un medicamento que cumpla con los estándares mínimos necesarios para su consumo, evitando poner en riesgo la vida del paciente.

7. Conclusiones

La pandemia Covid 19 trajo consigo, el enfoque y el evaluar la necesidad de contar con el medicamento disponible, con la finalidad de que los pacientes, independientemente de la enfermedad, siempre cuenten con alternativas de tratamiento. Es decir que los medicamentos que se encuentren al alcance del público sean medicamentos de calidad y seguridad, que logren la función para la cual fueron diseñados. Con excipientes y principios activos de calidad, así como los procesos de fabricación confiables y que cubran con lo solicitado por la regulación sanitaria.

Este proyecto logró dar un enfoque de regulación implicada en el proceso de obtención del Registro Sanitario de un medicamento Alopático de fabricación extranjera. Se dieron a conocer los requisitos mínimos necesarios para la conformación del expediente.

Asimismo, este proyecto proporcionó las herramientas necesarias para contar con una autorización favorable por parte de la entidad regulatoria. De esta forma, será posible registrar un medicamento alopático de fabricación extranjera que ayudará a las necesidades del paciente, de esta forma se le brindará al paciente, el beneficio o la certeza de que sea un medicamento que se fabricó con altos estándares de calidad y que, además cuenta con la normativa aplicada en cada uno de los procesos de fabricación, almacenamiento.

Siendo así que, para contar con la autorización del medicamento en el país, será de suma importancia cubrir las necesidades del paciente y asegurar el derecho a la salud de los pobladores del país. No queda sólo con la aprobación, es una regulación constante para seguir manteniendo niveles de calidad deseables en los medicamentos. Con ayuda de la entidad regulatoria y el monitoreo constante de la farmacovigilancia, se obtendrá la calidad, seguridad y eficacia que se desea del medicamento.

8. Referencias y fuentes de consulta

Bibliografía:

- Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. *Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial*. Publicada en el DOF, 01 de julio de 2020
- COFEPRIS. *Guía de Farmacovigilancia para la elaboración del Reporte Periódico de Seguridad*. Febrero, 2021.
- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos (México), 5 febrero 1917, disponible en: [Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos \(diputados.gob.mx\)](http://www.diputados.gob.mx) Visitado: 6 diciembre 2022.
- Diario Oficial de la Federación de México el 7 de febrero de 1984. *Ley General de Salud*. Ciudad de México, Nueva. Última reforma publicada DOF 16-05-2022 México. Disponible: [Móvil - Ley General de Salud \(diputados.gob.mx\)](http://www.diputados.gob.mx) Visitado: 06/12/2022
- Diario Oficial de la Federación de México 4 de febrero de 1998. *Reglamento de insumos para la salud*. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4864792&fecha=04/02/1998#gsc.tab=0 Visitado: 06/12/2022
- *Lineamientos de Operación del Comité de Moléculas Nuevas* (2018) Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/356523/Lineamientos de Operacion del Comité de Moléculas Nuevas.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/356523/Lineamientos_de_Operacion_del_Comite_de_Moleculas_Nuevas.pdf) Visitado: 06/12/2022
- Secretaría de Gobernación. *Diario Oficial de la Federación*. 30 noviembre 2018
- Secretaría de Salud. *Normas Oficiales Mexicanas*. Agosto, 2015. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/en/documentos/normas-oficiales-mexicanas-9705>. Visitado: 06/12/2022
- *Registro sanitario de medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados*. [COFEPRIS-04-004-C.pdf](http://www.gob.mx) Disponible en: [COFEPRIS-04-004-C.pdf \(www.gob.mx\)](http://www.gob.mx) Visitado: 06/12/2022

Cibergrafía:

- ISO - International Organization for Standardization. *The economy of the future* (24 November 2022) <https://www.iso.org/contents/news/2022/11/ambition-for-the-new-economy.html> Visitado: 06/12/2022
- The International Council for Harmonisation of Technical. *Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). Web Site: <https://www.ich.org/page/mission> Visitado: 06/12/2022
- U.S. Food & Drug Administration. *FDA Homepage*. www.fda.gov Visitado: 06/12/2022

9. Anexos

Anexo 1. Formato de Solicitud de reunión ante el CMN y sus subcomités.

ANEXO 1



FORMATO DE SOLICITUD DE REUNIÓN ANTE EL CMN Y SUS SUBCOMITÉS

1. DATOS DE LA REUNIÓN			
Tipo de molécula	<input type="checkbox"/> Farmoquímico	<input type="checkbox"/> Biotecnológico	<input type="checkbox"/> Biológico
			<input type="checkbox"/> Vacuna
Comité	<input type="checkbox"/> CMN	<input type="checkbox"/> SEPB	<input type="checkbox"/> SENMD
Tipo de producto	<input type="checkbox"/> Producto terminado	<input type="checkbox"/> Producto en desarrollo	
Tipo de reunión	<input type="checkbox"/> Ordinaria		<input type="checkbox"/> Seguimiento (1)
(1) En caso de solicitar una reunión de seguimiento indicar:			
No. de Oficio	Fecha de reunión previa		
Tipo de trámite	<input type="checkbox"/> Registro sanitario	<input type="checkbox"/> Modificación	<input type="checkbox"/> Prórroga
En caso de haber ingresado un trámite previo de prórroga, modificación o registro sanitario, así como, una solicitud de autorización de protocolo de investigación en seres humanos, antes de solicitar la reunión con el SEPB indicar lo siguiente:			
No. de trámite	Fecha de ingreso		

2. DATOS GENERALES			
Razón Social			
Representante Legal			
Domicilio			
Calle, número exterior y número o letra interior			
Colonia		C.P.	
Delegación o municipio		Entidad Federativa	
(Lada) Teléfono (s)		Teléfono (s) celular	
Contactos			
Nombre		Correo electrónico	
Nombre		Correo electrónico	
Nombre		Correo electrónico	

Oklahoma Núm. 14, Colonia Nápoles, Del. Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03810
www.gob.mx/cofepris

OCF-SGC-P-01-POI-01-L-01-F-02 Rev. 01

3. CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO			
Denominación distintiva		Denominación genérica	
Forma Farmacéutica		Vía de administración	
Consideración de uso		Material de envase primario	
Indicación terapéutica			
Presentaciones			
Formula cuali- cuantitativa ⁽¹⁾			
Denominación genérica	Cantidad	Unidad de medida (mcg, mg ó mg/mL, etc)	Función
Notas generales			
Notas específicas			
Fabricantes ⁽¹⁾			
Actividad		Razón social y domicilio	

(1) Formato sugerido

4. MODIFICACIÓN(ES) SOLICITADA(S)			
M1. Modificación solicitada			
Condición autorizada		Condición solicitada	
M2. Modificación solicitada			
Condición autorizada		Condición solicitada	
Representante Legal			
<hr/> Nombre y firma			

Anexo 2. PDF del tramite con la HOMOClave COFEPRIS-04-004-C. descargable en la pagina de COFEPRIS

ANEXO 2



Homoclave, nombre y modalidad del trámite

COFEPRIS-04-004-C Registro sanitario de medicamentos alopatícos, vacunas y hemoderivados.

Modalidad C.- Registro sanitario de medicamentos alopatícos, vacunas y hemoderivados de fabricación extranjera. (molécula nueva)

<p>Ficha técnica</p> 	<p>Formato</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="841 1514 906 1640"> <p>Autorizaciones, Certificados y Visitas</p> </div> <div data-bbox="841 1360 906 1486"> <p>Instructivo</p> </div> </div>	<p>Pago asociado</p> 	<p>Ficta del trámite</p> <p>Aplica Negativa Ficta</p>	<p>Fundamento legal</p> <p>ARTICULOS 204, 376 DE LA LEY GENERAL DE SALUD, 86, 167, 167 BIS, 169 Y 170 DEL REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD.</p> <p>NOTA: CUANDO LOS ESCRITOS QUE PRESENTEN LOS INTERESADOS NO CONTENGAN LOS DATOS O NO COINCIDAN CON LOS REQUISITOS APPLICABLES, LA DEPENDENCIA U ORGANISMO DESCENTRALIZADO CORRESPONDIENTE DEBERÁ PREVENIR A LOS INTERESADOS, POR ESCRITO Y POR UNA SOLA VEZ, PARA QUE CORRIJAN LA INFORMACIÓN DEPENDENCIA U ORGANISMO DESCENTRALIZADO, EL CUAL NO PODRÁ SER MENOR DE CINCO DÍAS HABILITADOS ANTES DE QUE SE REALICE EL CONTROL DE CALIDAD. LA NOTIFICACIÓN TRANSCURRIDO EL PLAZO CORRESPONDIENTE SIN DESAHOGAR LA PREVENCIÓN, SE DESECHARÁ EL TRÁMITE. ABRILZA DE LA ADMINISTRATIVA DE PROCEDIMIENTO</p>	<p>Material de Apoyo</p>  <p>check List</p> <p>Criterios de Certificados de buenas prácticas de fabricación</p>
--	--	--	---	--	---

Campos a llenar del formato







Contacto:
 Calle Oklahoma No. 14, colonia Nápoles,
 Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México,
 C.P. 03810.
 Teléfono 800-033-5050

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios



Requisitos documentales

Para el ingreso de la solicitud deberá contar con las conclusiones correspondientes derivadas de la reunión con el Comité de Moléculas Nuevas de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

- ❖ Formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas, debidamente requisitado.
- ❖ Original y dos copias del comprobante de pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos.
- ❖ **La información técnica y científica que demuestre:**
 - » La estabilidad del producto terminado conforme a las Normas Oficiales Mexicanas correspondientes a las normas del país de origen.
 - » La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica publicada en revistas de prestigio y referencias bibliográficas, en caso de no haber, estudios preclínicos y clínicos que señale la Secretaría.
 - » La información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.
 - » Documentación que demuestre que es el titular de la patente, de la sustancia o ingrediente activo o que cuenta con la licencia correspondiente, ambas inscritas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.
 - » El proyecto de etiqueta para envases primario y/o secundario conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
 - » Identificación del origen y certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen.
 - » En caso de que el solicitante presente el certificado de la autoridad competente del país de origen, y este provenga de países con los cuales la Secretaría no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría podrá verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. En dicho supuesto, la autoridad fijará en un plazo no mayor a veinte días hábiles, la fecha en que se realizará la visita de verificación, conforme al procedimiento establecido por la Secretaría y publicado en el Diario Oficial de la Federación. Si esta visita no se realiza en la fecha prevista por razones imputables a la Secretaría, se reprogramará como prioritaria.
 - » La certificación de las buenas prácticas de fabricación tendrá una vigencia de treinta meses.
- ❖ **La información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes:**
 - » **Para las materias primas:**
 - Monografía de la materia prima y sus referencias bibliográficas.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

- Métodos de Control, su validación y referencias bibliográficas. Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos.
- » **Del producto terminado:**
 - Monografía y sus referencias bibliográficas.
 - Métodos de Control, su validación y referencias bibliográficas.
 - Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos.
 - Copia de las órdenes de producción de los lotes utilizados para las pruebas de estabilidad.
- » **De los materiales de envase:**
 - Descripción y capacidad de los materiales de envase primario y secundario.
 - Prueba de hermeticidad del producto terminado en el envase primario, resultados y referencia bibliográfica.
- ❖ Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen.

NOTA: Para el caso de medicamentos que contengan nuevas entidades moleculares que no han sido comercializadas en ningún otro país por no contar con el registro sanitario correspondiente y que se pretendan registrar en México, el Certificado de Libre Venta citado, podrá ser sustituido por el informe de estudios clínicos que cuenten con la participación de población mexicana y que demuestre la seguridad, calidad y eficacia del producto, así como el documento que describa las actividades e intervenciones designadas para caracterizar y prevenir los potenciales riesgos previamente identificados, relacionados con los medicamentos, incluyendo la medición de la efectividad de dichas intervenciones.

- ❖ Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco y del medicamento expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen.
- ❖ En caso de que el solicitante presente el certificado de la autoridad competente del país de origen, y este provenga de países con los cuales la Secretaría no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría podrá verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. En dicho supuesto, la autoridad fijará en un plazo no mayor a veinte días hábiles, la fecha en que se realizará la visita de verificación, conforme al procedimiento establecido por la Secretaría y publicado en el Diario Oficial de la Federación. Si esta visita no se realiza en la fecha prevista por razones imputables a la Secretaría, se reprogramará como prioritaria.
- ❖ La certificación de las buenas prácticas de fabricación tendrá una vigencia de treinta meses.
- ❖ Original de la carta de representación autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español realizada por perito traductor, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del Registro Sanitario.

10. Agradecimientos

Gracias a la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO a la Facultad de Química por darme las herramientas necesarias a lo largo de este camino y poder culminar esta etapa. A mis profesores por el entusiasmo y los conocimientos transmitidos.

Gracias a la profesora Elsa Flores por darme la oportunidad y confiar en mi en la realización del trabajo, por el tiempo invertido y el entusiasmo que mostro en toda la elaboración del tema.

Gracias a los amigos que estuvieron al largo de este tiempo motivándome, apoyándome y sobre todo haciendo más placentero este tiempo. Los recuerdo con un gran cariño.

Fueron momentos difíciles de muchas enseñanzas, se concluye un ciclo en el cual los pilares fundamentales fueron mis padres, agradecida siempre con ellos por todo el apoyo que me han dado, esto es por ustedes. A mis hermanos por siempre estar en cada paso que doy.

A Ruben por llegar a motivarme, caminar paso a paso hasta lograr el término del proyecto, lo sabes y lo sé. Gracias a mí por la resiliencia, por trabajarlo y lograrlo.

He conocido gente extraordinaria que aportó un valor y una enseñanza en cada etapa de mi vida escolar, así como en la profesional. Gracias a todos los que estuvieron ahí motivandome a concluir este proyecto, gracias a todos los que aportaron un granito de arena para que esto se llevara a cabo.