

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



**CRITERIOS DE LIBERACION DE PRODUCTOS EN LA
INDUSTRIA FARMACEUTICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A

DAVID SANCHEZ LIRA

ASESORA: Q.F.B. LETICIA HUERTA FLORES

MEXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

En memoria a mis padres

Les agradezco infinitamente por haber me dado la vida , por enseñarme que la vida se forja con cada acto que realice, a comprender que la felicidad de un hombre se logra con el sudor del trabajo.

Bety

Le agradezco por el apoyo incondicional que siempre me ha brindado, gracias a ti a florecido la semilla que nuestros padres sembraron en mi.

Mara

Por ser mi compañera, consejera, por ser el pilar de mi vida te agradezco por ayudarme a concretar el sueño de mis padres, que ahora se convierte en un logro de nuestra vida como pareja.

Te Amo

Agradezco:

A la familia Elizalde Mastache y al Sr. Amescua
Por su confianza y por ser parte de mi vida.

Agradezco a los profesores:

Q.F.B. Mauro Arrieta Sánchez
Q.F.B. Idalia Leticia Flores Gómez
Q.F.B. Leticia Huerta Flores
Q.F.B. Ma. Martha Ugalde Hernández
Q.F.B. Graciela Rojas Vázquez

Por los consejos emitidos para elaborar esta
tesina.

Tabla de contenido

I	<i>Introducción</i>	3
II	<i>Marco teórico</i>	5
III	<i>Planteamiento del problema</i>	8
IV	<i>Objetivos</i>	8
V	<i>Descubrimiento de fármaco</i>	9
VI	<i>Estudios preclínicos</i>	11
	<i>A. Toxicidad Aguda</i>	12
	<i>B. Toxicidad a largo plazo</i>	12
	<i>C. Carcinogénesis química y mutagénesis</i>	13
	<i>D. Teratogénesis química</i>	13
VII	<i>Estudios clínicos</i>	15
	<i>A. Fase I</i>	15
	<i>B. Fase II</i>	15
	<i>C. Fase III</i>	15
	<i>D. Fase IV</i>	16
VIII	<i>Registro de medicamentos</i>	17
	<i>A. Medicamentos alopáticos</i>	17
	<i>B. Alimentación enteral</i>	18
	<i>C. Medicamentos vitamínicos</i>	19
	<i>D. Medicamentos homeopáticos</i>	20
	<i>E. Medicamentos herbolarios</i>	21
	<i>F. Biomedicamentos</i>	22
X	<i>Documentación</i>	23

Tabla de contenido

XI	<i>Contenido del DOSSIER</i>	30
	<i>A. Validación del método</i>	30
	<i>B. Certificado analítico</i>	31
	<i>C. Certificado de libre venta</i>	33
	<i>D. Oficios de la Secretaria de Salud</i>	33
	<i>E. Solicitud de registro sanitario de medicamentos</i>	34
	<i>F. Proyecto de marbete</i>	36
	<i>G. Información para prescribir</i>	38
	<i>H. Informe de la documentación química y farmacológica</i>	41
	<i>I. Informe de estabilidad</i>	42
	<i>J. Informe toxicológico y farmacológico</i>	44
	<i>K. Informe del experto en documentación clínica</i>	45
	<i>L. Informe de mutagénesis/carcinogénesis</i>	47
XII	<i>Liberación de productos</i>	48
XIII	<i>Conclusiones</i>	52
XIV	<i>Glosario</i>	54
XV	<i>Anexo I</i>	58
XVI	<i>Anexo II</i>	65
XVII	<i>Anexo III</i>	68
XVIII	<i>Bibliografía</i>	72

I. Introducción

A fines de los años cincuenta existía un estado de euforia en la mayor parte de los países acerca de potencial de la terapia medicamentosa, sin embargo, esta situación se freno en noviembre de 1961 cuando el periódico alemán Welt am Sonntag informaba la posibilidad de que la talidomida causara graves deformaciones en recién nacidos [1]. Cualquiera que sea el juicio al que se llegó sobre este evento, lo cierto es que apareció una nueva conciencia reclamando un control nuevo y más amplio de la seguridad y eficacia de los medicamentos.

Desde entonces como es sabido, en los Estados Unidos no sólo se exige que los medicamentos sean seguros sino que además, se requiere probar su eficacia, y ambas circunstancias han de ser apreciadas por un organismo público. El ejemplo norteamericano ha tenido una gran influencia en todo el mundo y algunos países aprobaron subsecuentemente una nueva legislación, exigiendo también la concurrencia de los requisitos de seguridad y eficacia así como la creación de un órgano público encargado del control, en la aceptación o rechazo de la idea de que organismos públicos, nacionales o internacionales, sometidos al poder político constituidos bajo reglas democráticas, son y han de continuar siendo en el futuro un instrumento irrenunciable para velar por la salud de todos los ciudadanos.

El sentido de una política nacional de medicamentos ha sido aclarado en diversas ocasiones por la Organización Mundial de la Salud: "La finalidad que tiene establecer políticas nacionales de medicamentos, claramente formuladas, es lograr una mayor eficiencia del sistema de suministro farmacéutico, mediante la cooperación y la coordinación entre los diferentes elementos y sectores implicados, especialmente los ámbitos sanitarios, comercial, de producción industrial, financiera, etc. El objetivo primordial de las políticas de medicamentos debe ser que todos los ciudadanos tengan acceso a los productos medicinales más eficientes, seguros y de reconocida calidad, a un costo razonable".

Aunque los productos farmacéuticos, por si solos, no son suficientes para proporcionar una atención a la salud adecuada, en verdad desempeñan una importante función en la protección, mantenimiento y restauración de la salud de los ciudadanos [2].

II. Marco teórico

Es indudable que la salud de los mexicanos ha mejorado notablemente en los últimos años, y que la esperanza de vida al nacimiento rebasa los 72 años. A pesar de esto, el Sistema de Salud ha enfrentado serios problemás en el perfil epidemiológico y demográfico de la población y por otro lado, la organización y estructura ya no es capaz de satisfacer con calidad y eficiencia las demandas de ésta.

La Secretaría de Salud con el establecimiento de la Ley General de Salud estableció como principal objetivo el bienestar físico y mental del hombre para contribuir al ejercicio pleno de su capacidad, prolongando y mejorando su calidad de vida. Esto entre muchas otras cosas, implica el control sanitario de los productos y servicios que proporciona y que afectan de manera directa en la salud de la población. Debe entenderse como control sanitario, el conjunto de acciones de orientación, educación, muestreo, verificación y en su caso, aplicación de medidas de seguridad y sanciones que se ejercen con base en las Normas Oficiales Mexicanas aplicadas al proceso, importación y exportación de medicamentos así como una amplia gama de insumos [3].

La Ley General de Salud define un medicamento como: "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". [3]

En la actualidad, los medicamentos juegan un papel dominante en la asistencia médica, su seguridad y eficacia es algo que la mayoría de nosotros damos por sentado, de manera que su empleo en forma adecuada depende de las habilidades y los conocimientos de fabricantes, farmacéuticos, médicos, pacientes y autoridades sanitarias.

El médico de familia es el responsable de la mayoría de las prescripciones, por lo tanto, es en sí el profesional más implicado en el uso racional del medicamento.

Siempre debe buscarse el difícil equilibrio entre la eficacia para resolver el caso clínico, la eficiencia en la utilización de los recursos asignados y la satisfacción del paciente.

Debemos reconocer que la sociedad en general ha contribuido a convertir al medicamento en un bien de consumo, siendo éste una de las ofertas más nítidas brindadas desde la atención primaria. Su calidad, como se mencionó anteriormente depende completamente del sistema de salud, de manera que cualquier producto que se pretenda comercializar en nuestro país, debe contar con un registro ante la Secretaría de Salud que garantice su eficacia y seguridad.

Antes de que un nuevo medicamento pueda ser empleado en la terapéutica tiene que estudiarse desde el punto de vista farmacológico para saber en primera instancia si el compuesto tiene propiedades curativas o alivia un síntoma, y si produce daño a la persona que lo recibe. Estos estudios forman parte de lo que se llama desarrollo de un nuevo medicamento. La naturaleza de estos estudios se debe no solamente a necesidades científicas o logísticas que se tienen para conocer las propiedades del fármaco, sino también para llenar los requisitos que existen en las legislaciones de casi todos los países del mundo para que el fármaco reciba el permiso o autorización para ser prescrito.

A este respecto, México posee una legislación que históricamente se ha derivado de leyes que se enunciaron en países más desarrollados, principalmente Estados Unidos. En este país, el primer decreto sobre drogas y alimentos data del año de 1906, donde se prohibía aducir indicaciones falsas en las etiquetas de los medicamentos, y aunque se efectuaron modificaciones en 1912, éstas no fueron importantes respecto a la seguridad de un fármaco. Fue hasta el año de 1937, cuando la muerte de más de cien personas por efecto de un elixir de sulfanilamida con el 72% de dietilenglicol, provocó que en lo sucesivo se requirieran estudios que probaran la seguridad de un medicamento antes de encontrarse disponible al público, tal como se establecía en el Decreto de Medicamentos, Bebidas y Cosméticos de 1938.

En México, aún cuando en el Código Sanitario (1973) no se detallan los requisitos sobre estudios de farmacología preclínica para el registro de un medicamento y su venta al público, la Dirección General de Control de Alimentos, Bebidas y Medicamentos, dependientes de la Secretaría de Salubridad y Asistencia los exige, basándose principalmente en las disposiciones que existen en la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos. [4]

III. Planteamiento del problema

Como se mencionó anteriormente, la sociedad ha contribuido a convertir al medicamento en un bien de consumo, y su calidad depende completamente del sistema de salud, el cual es responsable además, de supervisar la seguridad y eficiencia de los medicamentos que se comercializan en el país y de establecer normás para reglamentar su venta y proteger la salud de los consumidores.

El control y vigilancia de los medicamentos se basa en la expedición de licencias y registros sanitarios, así como en la verificación, control analítico y evaluación de los mismos. Con base en lo anterior, el presente proyecto tiene como finalidad documentar los criterios de liberación de los medicamentos que se comercializan en México.

IV. Objetivos

- A. Investigar los criterios de liberación de productos farmacéuticos para su comercialización en México.
- B. Revisar la regulación sanitaria en México en lo referente al registro de medicamentos ante Secretaría de Salud.
- C. Exponer de manera específica la serie de documentos necesarios para el registro de medicamentos en México de acuerdo a los lineamientos marcados por la Ley General de Salud, Reglamento, Normas y Marco Jurídico.

V. Descubrimiento de fármacos

El desarrollo de nuevos medicamentos se ha convertido en un proceso cada vez más complicado, no solo por la importancia social, sino por ser una actividad que requiere la colaboración de un grupo multidisciplinario de profesionales. Aunado a esto, la probabilidad de conseguir resultados satisfactorios de eficacia y seguridad es baja, y el riesgo de no tener éxito en el mercado es elevado.

El problema científico actual está determinado por el agotamiento de recursos. De una línea de investigación de 10 mil candidatos a fármacos, sólo 3 ó 4 acceden a la fase de ensayos clínicos de estos solo se registran 1 a 2 fármacos, el costo de inversión de un fármaco es aproximadamente de 300 millones de dólares.

Con el desarrollo de nuevos métodos en química orgánica se hizo posible determinar estructuras de productos naturales activos farmacológicamente, así como buscar la síntesis parcial o total del ingrediente activo, y con el tiempo realizar modificaciones a la molécula, para retener la efectividad de la estructura original pero hacerlo más potente o menos tóxica [5]. En la actualidad se siguen principalmente tres caminos de investigación para encontrar nuevos fármacos:

- A. El cernimiento aleatorio de un número elevado de compuestos químicos, productos de fuentes naturales, sintéticas o semisintéticas, en los que se presumen cierta acción farmacológica.
- B. La modificación estructural selectiva de compuestos conocidos para reducir efectos secundarios o mejorar su eficacia.
- C. La investigación básica en el área tales como la biología celular, utilizada para determinar procesos patológicos y dar la pauta para que el químico diseñe moléculas con posibles efectos terapéuticos.

Cuando en los estudios preliminares se encuentra un compuesto muy efectivo que parece ser seguro, se somete a los siguientes pasos:

A. Estudios Preclínicos

1. Toxicidad aguda
2. Toxicidad a largo plazo (subaguda y crónica).
3. Teratogénesis Química.
4. Carcinogénesis Química.
5. Mutagénesis Química
6. Estudios Especiales.

B. Estudios Clínicos

1. Fase I: evaluación farmacológica preliminar.
2. Fase II: evaluación clínica controlada.
3. Fase III: evaluación clínica extendida.
4. Fase IV: seguimiento posterior a la comercialización.

VI. Estudios preclínicos

En los estudios preclínicos lo que se busca es demostrar la efectividad del fármaco. En esta etapa se realiza una planeación, en la cual se evalúan aspectos de mercado, necesidades terapéuticas y capacidad interna de la compañía. El próximo paso es confirmar la estructura del compuesto químico así como su caracterización.

Los estudios iniciales se realizan sobre enzimas de metabolitos de fármacos como el citocromo P-450 hepático, para determinar si la molécula de interés tiene probabilidad de ser sustrato o inhibidor de esta enzima [6].

Los efectos en el funcionamiento celular se estudian para determinar evidencias en la eficacia del compuesto. Se utilizan tejidos aislados para determinar además la actividad farmacológica y selectividad del compuesto.

Los estudios de seguridad tienen como finalidad detectar algún efecto tóxico en los animales y evaluarlo para poder predecir la probabilidad de su aparición cuando el medicamento se aplique a los humanos, y así prevenir la manifestación de efectos colaterales o secundarios indeseables e incluso la muerte. Estos estudios también proporcionan conocimiento sobre las acciones farmacológicas, e inclusive orienta sobre los mecanismos de acción, ya que muchos efectos tóxicos son extensión de los efectos farmacológicos del medicamento.

La mayoría de los estudios toxicológicos se efectúan en más de una especie animal porque la absorción, distribución, excreción y principalmente su metabolismo no son igual al del hombre, incluso varía de una especie animal a otra. Los animales deben ser sujetos a un cuidado minucioso y encontrarse alojados en bioterios adecuados con clima artificial y supervisados por veterinarios expertos.

A. Toxicidad aguda

Estos estudios tienen por objetivo descubrir los efectos tóxicos ocasionados por una sola administración del medicamento o por dosis sucesivas administradas en un periodo corto de tiempo. Se llevan a cabo observaciones sobre los efectos del medicamento en la conducta y locomoción del animal así como en la aparición de algún síntoma. También se obtiene el rango de la dosis letal, particularmente la dosis letal media (DL50) [7].

Se emplean cuando menos tres especies animales. El medicamento es administrado al menos por tres vías diferentes que incluyan aquellas que se piensan utilizar en el hombre y por lo general son la vía oral, intramuscular e intravenosa. Los medicamentos que se vayan a emplear por vía tópica cuando menos una de las vías deberá ser sistémica, ya que se deberá tomar en cuenta la aparición de síntomas tóxicos por la absorción percutánea.

B. Toxicidad a largo plazo

En los estudios de toxicidad a largo plazo o subaguda el modo de administración y la dosificación dependen del ensayo clínico que se desea realizar. Usualmente el compuesto se administra por vía oral en varias dosis, algunas dentro del intervalo estimado para el ser humano y otras, capaces de producir manifestaciones tóxicas. El estudio incluye diversos análisis de laboratorio, como exámenes hematológicos, pruebas funcionales, renales, hepáticas y muchas otras.

Los estudios de toxicidad crónica son prolongados. Pueden durar muchos meses y extenderse a través de varias generaciones para detectar posibles efectos del compuesto [8].

En 1975 se clasificaron estos estudios como toxicidad a largo plazo estableciendo que la duración de estos estudios debe de estar relacionada con la duración de la administración que se espera tenga ese medicamento en el hombre. Debe

realizarse cuando menos en dos especies animales maduras: un roedor y uno no roedor, con tres niveles de dosis. La más alta debe producir efectos tóxicos, que permitan la sobrevivencia de la mayoría de los animales y la dosis baja que se elija debe de estar cerca de la DL50 sin que cause reacciones adversas [9].

C. Carcinogénesis química y mutagénesis

Muchas sustancias químicas son capaces de producir cáncer en animales y en el ser humano, por lo tanto es conveniente poder detectar este efecto antes de que el medicamento se administre en el humano. De igual manera para la mutagénesis.

D. Teratogénesis química

Los estudios teratogénicos abarcan desde estudiar daño en los gametos masculinos y femeninos que provoquen esterilidad o producción de descendencia anormal:

1. Estudios de la espermatogénesis.
2. Efectos de la homeostasis uterina y la nutrición del feto.
3. Efectos en la embriogénesis.
4. Efectos tóxicos en el feto.
5. Efectos en el metabolismo de la madre.
6. Efectos en el trabajo de parto.
7. Efectos en la producción de leche.
8. Efectos tardíos en la descendencia.

Normalmente se usan tres niveles de dosis y las vías de administración deben incluir la propuesta para administración clínica.

VII. Estudios clínicos

A. Fase I

En esta etapa se trabaja por primera vez con humanos. El objetivo de este estudio es el desarrollo del perfil farmacológico, establecer la dosificación y la seguridad del medicamento, la duración de su permanencia en el organismo y otros factores preliminares en un número reducido de voluntarios sanos, en los cuales se realizan pruebas de farmacodinamia, farmacocinética y la tolerancia del medicamento así como los efectos adversos.

B. Fase II

Se realizan estudios comparativos de diferentes esquemas de dosificación en voluntarios sanos, con ello se determina con mayor seguridad la dosis máxima tolerada. Posteriormente se evalúa en pacientes para determinar la eficacia real del producto. Cuando no existe efecto, se procede a incrementar la dosis hasta que en determinado momento se aprecien efectos primarios o colaterales.

Cuando se establece la dosis terapéutica en una población de enfermos con el padecimiento para el cual se ha diseñado el medicamento y demostrado su seguridad, podrá continuar la siguiente etapa.

C. Fase III

Comienza con un número mayor de pacientes, con la finalidad de comparar el beneficio terapéutico real y el rango de dosificación. En esta etapa se realiza el estudio con un método de doble ciego para demostrar el efecto real del medicamento.

D. Fase IV

Esta fase es posterior al lanzamiento del medicamento, es aquí donde el médico notifica las reacciones adversas del medicamento. Esta etapa puede durar bastantes años en los cuales el fármaco es caracterizado perfectamente, es decir se conocen a detalle los efectos secundarios, los efectos terapéuticos reales, etc. [10].

VIII. Registro sanitario de medicamentos

El registro sanitario de un medicamento es el punto clave mediante el cual se autoriza la comercialización del producto en el país.

La Secretaría de Salud solo concederá ésta autorización a aquellos medicamentos los cuales demuestren que las sustancias que reúnan las características de eficacia y seguridad.

Para ser titular del registro sanitario de un medicamento, se requiere contar con licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano. El laboratorio interesado en obtener la licencia sanitaria presentará la solicitud en el formato oficial, que especifica los requisitos sanitarios de operación del tipo de establecimiento. La Secretaría de Salud podrá realizar visitas de verificación para comprobar que los establecimientos cumplen con los requisitos que señala la Ley, El Reglamento de Insumos y la Normas correspondientes, así como lo manifestado en la solicitud.

La Secretaría, al otorgar el registro sanitario, los identifica asignándoles una clave alfanumérica y las siglas SSA, que el titular expresará en el etiquetado de los productos conforme lo establece la norma correspondiente [3].

A. Medicamentos alopáticos

Un medicamento alopático 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, y se encuentre registrado en la FEUM [11].

Para obtener el registro sanitario se debe presentar:

1. La información técnica y científica que demuestre:

- a. Identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos,
 - b. Estabilidad del producto terminado,
 - c. Eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda,
2. Información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida,
 3. Proyecto de etiqueta.

Cuando son medicamentos de fabricación extranjera, a la solicitud se anexaran los documentos siguientes:

1. Certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen.
2. Certificado que la empresa cuenta con el permiso para la fabricación de medicamentos y constancia de Buenas Prácticas de Fabricación expedida por la autoridad correspondiente del país de origen.
3. Carta de representación cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro.

B. Alimentación enteral

Las fórmulas para alimentación enteral especializada requiere de registro sanitario, para ello se presentará la siguiente documentación:

1. Descripción del producto
2. Fórmula cuali-cuantitativa

3. Proyecto de etiqueta
4. Instructivo de uso
5. Pruebas de estabilidad
6. Certificado de análisis de materias primas y producto terminado, métodos de control y referencias bibliográficas
7. Especificaciones del producto terminado
8. Certificado de libre venta emitido por la autoridad sanitaria del país de origen, si el producto es de importación, y
9. La carta de representación del producto, en su caso.

C. Medicamentos vitamínicos [11]

Se considera como medicamento vitamínico cuando un preparado contenga de manera individual o asociada; vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos en concentraciones superiores a los de los alimentos. Para el registro requiere la siguiente documentación:

1. Monografía del producto terminado con métodos de control, cualitativo y cuantitativo de todos los componentes.
2. Condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.
3. Descripción de los envases primarios y secundarios y pruebas de atoxicidad.
4. Proyectos de etiqueta con leyendas precautorias.
5. Instructivo de uso.
6. Pruebas de estabilidad.

7. Certificado de análisis de materia prima y producto terminado, que contenga las especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas.
8. Certificado de libre venta o equivalente, si el producto es de importación, emitido por la autoridad sanitaria u organismo competente del país de origen y carta de representación del proveedor.

D. Medicamentos homeopáticos [11]

Se define como toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tengan efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorio y que sean elaborados de acuerdo con los procedimientos de fabricación descritos en la FHEUM. Para su registro se presentará:

1. La información técnica y científica que demuestre:
 - a. Identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que se establezca en la Farmacopea Homeópata de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos o en su defecto, las farmacopeas homeopáticas de otros países o fuentes de información científica internacional.
 - b. Estabilidad del producto terminado.
2. Indicaciones terapéuticas.
3. Proyectos de etiqueta.
4. Patogénesis del principio activo.
5. El instructivo para su uso.
6. Descripción del proceso de fabricación.
7. Texto con información amplia y reducida para su prescripción.

E. Medicamentos herbolarios [11]

Los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de este, 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 e internacional. Debe presentarse:

1. Información técnica y científica que demuestre:
 - a. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que se establezca en las farmacopeas especiales o en su efecto, las fuentes de información científica internacional.
 - b. Estabilidad del producto terminado.
 - c. Identificación taxonómica.
2. Indicaciones terapéuticas.
3. Proyectos de etiqueta.
4. Instructivo para su uso.
5. Descripción del proceso de fabricación.

Para obtener el registro sanitario de medicamentos homeopáticos y herbolarios de fabricación extranjera, además de los requisitos señalados anteriormente, se presentará la documentación siguiente:

1. Certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen.
2. Certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, en papel membretado y avalado por el responsable sanitario de la empresa extranjera y nacional.

3. Carta de representación, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro.

F. Biomedicamentos [11]

La documentación requerida incluye:

1. Monografía del biofármaco, composición y fórmula.
2. Origen e historia del banco celular, el gen, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y las características relevantes del genotipo y fenotipo.
3. Resumen del proceso de fabricación.
4. Métodos analíticos.
5. Validación del proveedor de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación.
6. Monografía del medicamento: forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas.
7. Proceso de fabricación: formulación, llenado y acondicionamiento.
8. Proyectos de marbete.
9. Estudios in-vitro o clínicos que señale la Secretaría

X. Documentación

Toda la documentación que se genera a lo largo del desarrollo de un producto, nos servirá de base para soportar tanto la formulación de un medicamento como los análisis que se harán de éste. Esta documentación proveniente del desarrollo será una de las partes que constituirá la documentación legal con la que debe contar un producto farmacéutico. Así mismo, toda una serie de documentos adicionales, que van desde la información de principios activos y excipientes, además de la información necesaria para determinar la forma farmacéutica, así como la información farmacológica proveniente de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia serán necesarios para integrar el expediente legal del producto.

Documentación presentada para solicitar Registro Sanitario.

- A. Presentar solicitud en el formato oficial,
- B. Para todos los medicamentos:
 - 1. Copia de la licencia sanitaria vigente.
 - 2. Copia del aviso o en su caso, de la autorización de responsable sanitario.
- C. Para medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados:
 - 1. Información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes:
 - a. Para las materias primas:
 - 1) Monografía de la materia prima y sus referencias bibliográficas.
 - 2) Métodos de Control, su validación y referencias bibliográficas.

- 3) Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos.
- b. Del producto terminado:
- 1) Monografía y sus referencias bibliográficas.
 - 2) Métodos de Control, su validación y referencias bibliográficas.
 - 3) Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos.
 - 4) Copia de las órdenes de producción de los lotes utilizados para las pruebas de estabilidad.
- c. De los materiales de envase:
- 1) Descripción y capacidad de los materiales de envase primario y secundario.
 - 2) Pruebas de atoxicidad del envase primario en caso de ser de plástico.
- d. Prueba de hermeticidad del producto terminado en el envase primario, resultados y referencia bibliográfica.
- e. 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.
- f. Información sobre la eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica publicada en revistas de prestigio y referencias bibliográficas.
- g. Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.
- h. Proyecto de etiqueta para envases primario y/o secundario conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

2. Para medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados de fabricación extranjera, además de lo anterior:
 - a. Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen.
 - b. Original del Certificado de que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos expedida por la autoridad correspondiente del país de origen.
 - c. Original del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación expedida por la autoridad correspondiente del país de origen.
 - d. Original de la Carta de Representación.

D. Para fórmulas para alimentación enteral especializada:

1. Descripción del producto.
2. Fórmula cualicuantitativa.
3. Proyecto de etiqueta con leyendas precautorias y condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.
4. Instructivo de uso, en su caso.
5. Pruebas de estabilidad.
6. Original del certificado de análisis de materias primas y producto terminado, sus métodos de control y referencias bibliográficas.
7. Especificaciones de producto terminado.
8. Original del certificado de libre venta emitido por la autoridad sanitaria u organismo competente del país de origen, si el producto es de importación.

9. Original de la carta de representación del producto.

E. Para Biomedicamentos:

1. Monografía del biofármaco, composición y fórmula.
2. Origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo.
3. Resumen del proceso de fabricación: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación.
4. Métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos.
5. La validación del proveedor de acuerdo con buenas prácticas de fabricación, que el producto cumple con las especificaciones predeterminadas.
6. Monografía del medicamento: forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas.
7. Proceso de fabricación: formulación, llenado y acondicionamiento.
8. Proyectos, en su caso, de etiqueta y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los envases primario y secundario.
9. Estudios in-vitro o clínicos que señale la Secretaría.

F. Para medicamentos herbolarios de fabricación nacional:

1. La información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establezcan las

Farmacopeas especiales, o en su defecto, las fuentes de información científica internacional:

- a. Certificado de análisis de las materias primas, justificando la presencia de aditivos, en su caso.
 - b. Certificado de análisis del producto terminado.
 - c. Descripción del envase primario y secundario.
 - d. Método de identificación del principio o principios activos.
2. La información técnica y científica que demuestre la estabilidad del producto terminado.
 3. Identificación taxonómica de las plantas utilizadas.
 4. Indicaciones terapéuticas.

G. Proyectos de etiqueta.

1. Instructivo para su uso.
2. Descripción del proceso de fabricación del medicamento por registrar.
3. Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.
4. Para medicamentos herbolarios de fabricación extranjera, además de lo anterior:
 - a. Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen.
 - b. Original del certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, en papel membretado y avalado por los responsables sanitarios de las empresas extranjera y nacional.

- c. Original de la Carta de Representación del fabricante.
-
- 2. Para medicamentos homeopáticos de fabricación nacional:
 - 1. La información técnica y científica que demuestre:
 - a. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo a lo que establece la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos, o en su defecto, las Farmacopeas Homeopáticas de otros países o fuentes de información científica internacional.
 - b. La estabilidad del producto terminado conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
 - 2. Indicaciones terapéuticas.
 - 3. Proyectos de etiqueta.
 - 4. Patogénesis de principios activos.
 - 5. Instructivo para su uso, en su caso.
 - 6. Descripción del proceso de fabricación del medicamento.
 - 7. Texto de la versión amplia y reducida de la información para prescribir.
 - 8. Para medicamentos homeopáticos de fabricación extranjera además de lo anterior:
 - a. Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen.

- b. Original del certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, en papel membretado y avalado por los responsables sanitarios de las empresas extranjera y nacional.
- c. Original de la Carta de Representación del fabricante.

H. Para medicamentos vitamínicos de fabricación nacional:

1. Monografía del producto terminado con métodos de control cualitativo y cuantitativo de todos los componentes.
2. Condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.
3. Descripción del envase primario y secundario y pruebas de atoxicidad.
4. Proyectos de etiqueta con leyendas precautorias.
5. Instructivo de uso, en su caso.
6. Pruebas de estabilidad, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana.
7. Original del certificado de análisis de materia prima y producto terminado, que contenga las especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas.
8. Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida
9. Para medicamentos vitamínicos de fabricación extranjera, además de lo anterior:
 - a. Original del certificado de libre venta o equivalente si el producto es de importación, emitido por la autoridad sanitaria u organismo competente del país de origen.
 - b. Original de la carta de representación del proveedor.

XI. Contenido del DOSSIER

El dossier es el conjunto de documentos que son sometidos a la Secretaría de Salud, y está compuesto de documentación oficial emitida por el laboratorio que desea registrar un medicamento. A continuación se expondrá el contenido general del dossier para ser sometido a registro. Se debe tomar en cuenta que para cada tipo de medicamento el contenido del dossier puede cambiar, esto se debe a que cada medicamento tiene diferentes componentes, puede ser de importación, fabricación nacional, maquila, etc.

A. Validación del método

Como es bien sabido, todo producto farmacéutico debe reunir atributos de identidad, pureza, concentración, potencia, inocuidad y disponibilidad para cumplir con los aspectos normativos oficiales e internos y no menos importantes los éticos, por lo que sí un método analítico, que finalmente es el medidor de las características críticas de calidad del producto, no son confiable, se corre el grave riesgo de afectar al usuario final. El objetivo final de un dictamen de calidad, es la liberación o el rechazo del un producto sobre las bases de las especificaciones previamente establecidas. Esta decisión está dada por los resultados obtenidos al aplicar uno o diversos métodos analíticos.

La validación de un método es parte fundamental del desarrollo de una nueva formulación y de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica, ya que es durante esta secuencia de pruebas y análisis, en donde se comprueba que cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado. El reporte tiene como objetivo demostrar la capacidad del método y además satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas. Se evaluará la precisión, exactitud, especificidad, linealidad y la estabilidad de las soluciones [23].

Dentro de la parte experimental, se deberá incluir:

Los materiales utilizados es decir, los estándares, la forma farmacéutica, el tipo de placebo, los reactivos y sustancias especiales empleadas, así como los instrumentos de medición indicando la marca, modelo, número de serie etc.

En lo que se refiere a la preparación de las soluciones y la respuesta medida, además de indicar en que técnica se utilizó cada una de éstas, también es importante indicar las pesadas de los estándares, placebos, además del principio activo. La descripción de la técnica que se siguió, al preparar cada solución, los disolventes y cosolventes en los que se solubilizó el principio activo, además de indicar a que método de análisis pertenece.

Se indica para cada determinación de la validación la exactitud, precisión, reproducibilidad y repetibilidad, linealidad, especificidad, las concentraciones encontradas, los datos reportados en los instrumentos analíticos, la desviación estándar, el intervalo de confianza, y la información generada se presenta en tablas fáciles de interpretar, donde todos los datos aparezcan.

Se incluyen la representación gráfica de cada una de las determinaciones mencionadas, ya que de esta forma se observan mejor los resultados de análisis, así como los cromatogramas y estructuras químicas desarrolladas del principio activo y el placebo utilizados en el análisis, además de reportar las ecuaciones empleadas para los cálculos de donde se obtienen los resultados que se presentan.

Se debe dar una conclusión para cada determinación indicando si presenta o no la linealidad, especificidad, etc.

B. Certificado analítico

El análisis se realizará en el producto terminado y al principio activo a utilizar para la fabricación del medicamento. Los certificados deberán avalar la calidad de cada materia prima utilizada en el proceso, así como del o los principios activos que se utilizarán. Este informe deberá contener pruebas de identidad, grado de

impurezas, productos de degradación, contenido de principio activo, además de las condiciones de almacenamiento.

Este documento deberá ser expedido por el laboratorio fabricante del producto en papel membretado, así como el departamento que lo expide que en este caso sería Aseguramiento de la Calidad o Control de Calidad y debe indicarse claramente los siguientes puntos [13]:

1. Nombre del producto
2. Código interno (con el que se le clasifica dentro del laboratorio y es de identificación única)
3. Número de análisis (es el consecutivo de los análisis realizado en el laboratorio)
4. Número de lote
5. Orden / remisión
6. Cantidad a analizar
7. Número de envases
8. Fecha de recibido
9. Técnica de análisis (de acuerdo a los métodos validados y con identificación por clave o código interno del laboratorio, la cual deberá estar documentada)
10. Persona que solicita el análisis
11. Departamento al que pertenece el solicitante
12. Tipo de análisis (primera vez o reanálisis)
13. Identificación de casa matriz (sí aplicara)

14. Determinaciones a realizar (aspecto del producto, color, impresión si es que presenta, identificación con respecto al estándar de principio activo, disolución, sustancias relacionadas).
15. Analista quien realizó el estudio
16. Bitácora de registro
17. Página en donde se encuentran los resultados
18. Tiempo de análisis
19. Persona que revisa
20. Persona que autoriza
21. Fecha
22. Responsable sanitario
23. Dictamen final (aprobado o rechazado)

C. Certificado de libre venta (CLV)

Este documento debe ser expedido por el ministerio de salud del país de origen, en los casos en los que se importa el producto. El país fabricante deberá de enviar una copia de autorización del país donde se ubique, en el que el organismo de salubridad, testifique la seguridad del producto así como la comercialización sin problemas, especificando el tipo de medicamento, uso, y que cumple con las disposiciones oficiales del país como la FDA o Secretaría de Salud, según sea el caso. (Anexo II Solicitud de certificado para exportación libre venta)

D. Oficio de la Secretaría de Salud (respuesta a oficio de solicitud de registro)

Estos documentos son emitidos como respuesta a la solicitud del registro, en los cuales se informa por parte de la Secretaría, el estado en el que se encuentra el registro y si requiere mayor información, así como la documentación que recibe, marcando el plazo de tiempo en que la documentación faltante debe ser enviada para nueva revisión.

Los departamentos responsables en generar la información faltante para poder continuar el trámite del registro deberán elaborarla a la brevedad posible, por ejemplo aclaraciones de si se importará la materia prima o será compra nacional, las precauciones que se deben tomar en este caso, los certificados de análisis de cada materia prima que forman el producto, etc.

Si se trata de un producto en el que la materia prima se importa, se deberá incluir el certificado de análisis del país productor de la materia prima.

E. Solicitud de registro sanitario de medicamento

Este conjunto de documentos son formatos que la Secretaría de Salud emite para que el fabricante o la persona que desea registrar incluya la información de su producto y pueda ser analizada por los peritos. (Anexo I Formatos de Solicitud para Registro de Medicamentos, SSA)

Cada una de las hojas del formato debe ser llenado a máquina. En la primera hoja deben incluirse los datos del propietario del laboratorio o de la razón social del mismo, así como su dirección y datos generales.

La solicitud del registro del producto debe incluir el nombre comercial del producto y el nombre genérico así como la forma farmacéutica, se especifica si se trata de monofármaco o polifármaco, así como el tipo del mismo que puede ser alopático, biotecnológico, homeopático, herbolario o vitamínico y debe quedar claramente definido si se fabricará de forma nacional, importación o maquilado.

Se debe describir la composición cualitativa y cuantitativa del medicamento, separando la composición del principio activo y los aditivos o excipientes así como incluir los métodos de análisis de las materias primas, que deben ser la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y si no existiera un método indicado en la misma puede utilizarse cualquier otra farmacopea en la que se indique el método de análisis.

Los materiales del envase primario y sus especificaciones, en cuanto al envase secundario deben indicarse el tipo de material y las dimensiones de mismo.

También debe decirse si el producto es para Sector Salud, venta nacional, venta exportación, o solo exportación.

En cuanto a las indicaciones terapéuticas, debe considerarse la enfermedad a la cual está dirigido el producto.

Las contraindicaciones y las precauciones en las cuales el producto no deberá utilizarse.

La dosis: en este punto se especifica en que tiempo después de la administración el medicamento presenta el efecto para el que fue creado.

Reacciones secundarias y adversas: son las observaciones que se presentaron en los estudios clínicos.

Embarazo y lactancia: recomendaciones para este tipo de pacientes

Nombre y domicilio del fabricante: debe escribirse los datos aún cuando el producto sea importado o se fabrique por maquila.

Leyendas de advertencia y precauciones: son los cuidados que debe tener el fabricante con el producto para garantizar su vida en anaquel, además de evitar ser consumido por personas de forma accidental.

F. Proyecto de marbete

Estos documentos deben de incluir toda la información y datos con los cuales el medicamento acondicionado será vendido y con lo cual se identificará de otros productos en el mercado. Deben incluirse dos juegos para someterse al registro.

El proyecto de marbete debe incluir la información que contendrá impreso el marbete del medicamento, así como la obligatoriedad de que aparezca en el envase primario y secundario con lo que se cumple con la legislación y deberá escribirse de forma clara y precisa ajustándose a las dimensiones de los envases primario y secundario [15].

Información que debe contener el etiquetado de medicamentos:

1. Denominación distintiva
2. Denominación genérica
3. Forma farmacéutica
4. Concentración del fármaco
5. Fórmula
6. Declaración de la fórmula
7. Dosis
8. Vía de administración
9. Datos de conservación y almacenaje
10. Leyendas de advertencia y precautorias
11. La clave de registro sanitario
12. Fecha de caducidad
13. Datos del fabricante

14. Contenido

15. Precio máximo al público

Los envases secundarios deben de contener en la superficie principal de exhibición los siguientes textos como mínimo:

1. Denominación distintiva
2. Denominación genérica
3. Forma farmacéutica
4. Concentración
5. Descripción del contenido
6. Fórmula
7. Así como los puntos antes mencionados para los medicamentos.

Las etiquetas para envases pequeños deberán incluir los siguientes datos:

1. Denominación distintiva
2. Denominación genérica
3. Forma farmacéutica
4. Concentración
5. Vía de administración
6. Clave de registro
7. Lote
8. Caducidad

El etiquetado de los envases pequeños con diluyente que forman parte de la presentación para reconstituir deberá incluir los siguientes datos:

1. Denominación genérica
2. Concentración
3. Volumen
4. Lote
5. Caducidad

Los medicamentos deberán llevar instructivos cuando se requieran instrucciones sobre su aplicación, modo de empleo o manipulación para su preparación, expresando advertencias o precauciones sobre el empleo y tiempo del uso del producto.

Los medicamentos genéricos intercambiables deberán de contener, con excepción de la denominación distintiva, toda la información para medicamentos así como el símbolo de medicamentos genéricos que esta constituido por la iniciales GI y el cuadro que forma su contorno. La fonética tipográfica usada es Times New Roman y los colores permitidos son: azul, amarillo y rojo.

G. Información para prescribir (IPP)

Se da el nombre de información para prescribir (IPP), a toda aquella documentación que genera una empresa farmacéutica para dar a conocer un medicamento al profesional de la salud, con la intención de informar y promover sus productos dentro del marco más estricto y confiable de la información científica en que se ha sustentado su investigación y desarrollo.

Este tipo de información se divide en información para prescribir amplia (IPPA) y reducida (IPPR) [27].

1. Información para prescribir amplia (IPPA)

El contenido de esta información debe ser el siguiente:

- a. Nombre comercial del medicamento
- b. Principio activo
- c. Forma farmacéutica
- d. Contenido por unidad/dosis del principio activo
- e. Indicaciones terapéuticas
- f. Farmacocinética y farmacodinámica en humanos
- g. Propiedades farmacocinéticas (de principio activo)
- h. Grupos especiales de pacientes (considerando a pacientes con diferentes tipo de enfermedades)
- i. Propiedades farmacodinámicas
- j. Contraindicaciones
- k. Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia
- l. Reacciones secundarias y adversas
- m. Interacciones medicamentosas y de otro género
- n. Alteraciones de pruebas de laboratorio
- o. Precauciones y relaciones con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad
- p. Advertencias y precauciones especiales de empleo
- q. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas
- r. Vía de administración
- s. Dosis

- t. Sobredosificación o ingesta accidental: manifestaciones y manejo (antídotos)
- u. Presentación
- v. Recomendaciones para el almacenamiento
- w. Leyendas de protección
- x. Nombre del laboratorio y dirección
- y. Número del registro de los medicamentos
- z. Número de autorización de la IPP

En esta información se puede incluir tablas de los datos que puedan ser útiles para explicar mejor cada uno de los puntos.

2. Información para prescribir reducida (IPPR)

El contenido de esta información debe ser el siguiente:

- a. Nombre comercial del medicamento
- b. Principio activo
- c. Forma farmacéutica
- d. Contenido por unidad/dosis del principio activo
- e. Indicaciones terapéuticas
- f. Contraindicaciones
- g. Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia
- h. Reacciones secundarias y adversas
- i. Interacciones medicamentosas y de otro género

- j. Precauciones y relaciones con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad
- k. Advertencias y precauciones especiales de empleo
- l. Vía de administración
- m. Dosis
- n. Sobredosificación o ingesta accidental: manifestaciones y manejo (antídotos)
- o. Presentación
- p. Recomendaciones para el almacenamiento
- q. Leyendas de protección
- r. Nombre del laboratorio y dirección
- s. Número del registro de los medicamentos
- t. Número de autorización de la IPP.

H. Informe de la documentación química y farmacéutica

Este informe debe dividirse en partes y cada una de éstas debe incluir lo siguiente:

1. Composición del medicamento
 - a. Formulaciones para las pruebas clínicas
 - b. Desarrollo farmacéutico
2. Método de preparación
 - a. Controles durante el proceso
 - b. Validación del proceso

3. Control de las materias primas
 - a. Principios activos
 - b. Especificaciones y métodos de análisis
 - c. Datos de estequiometría
 - d. Excipientes
 - e. Material de acondicionamiento primario
4. Métodos de análisis de control en proceso del semiterminado y granel
5. Métodos de análisis de producto terminado
6. Estabilidad
 - a. Estudio de estabilidad del principio activo
 - b. Estudio de estabilidad del producto terminado
7. Biodisponibilidad / Bioequivalencia
 - a. Métodos de análisis para los estudios en metabolismo y farmacocinética y su validación.
8. Información complementaria
9. Conclusiones del reporte

I. Informe de estabilidad

Los estudios de estabilidad tienen como objetivo proporcionar evidencia documentada de cómo la calidad de un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como temperatura, humedad o luz.

Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes de medicamentos, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción para comercialización, si es posible utilizando diferentes lotes de ingrediente activo. Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema de envase para su almacenamiento y distribución [24 y 25].

El protocolo del estudio debe incluir las especificaciones que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad y eficacia. Las pruebas deben cubrir parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos.

El protocolo de estudio, debe de contener la siguiente información:

1. Nombre del medicamento, forma farmacéutica y concentración.
2. Fabricante y grado técnico del fármaco y excipientes.
3. Tipo, tamaño y número de lote.
4. Tipo, tamaño y fuente de los contenedores y cierres
5. Condiciones de estudio.
6. Tiempos de muestreo y análisis.
7. Parámetros de prueba.
8. Criterios de aceptación.
9. Referencias de los métodos analíticos por parámetro y su validación.

El informe del estudio, debe de contener la siguiente información:

1. Nombre del medicamento, forma farmacéutica y concentración.
2. Número y tamaño de los lotes y fechas de manufactura.

3. Nombre del fabricante de los fármacos.
4. Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento, fuente de cada dato obtenido y fecha de análisis.
5. Datos individuales, el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación.
6. Evaluación de los datos; incluir graficas, si procede.
7. Métodos estadísticos y fórmulas utilizadas.
8. Resultados de análisis estadísticos y conclusiones
9. Propuesta del periodo de caducidad.

J. Informe toxicológico y farmacológico

Este informe debe incluir los estudios al respecto para el producto en cuestión y al menos deberá contener los siguientes puntos:

1. Introducción y declaración de cumplimiento con las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) [19]
2. Farmacodinamia
 - a. Estudios in-vitro
 - b. Estudios in-vivo
 - c. Interacciones con otros medicamentos
3. Farmacocinética
 - a. Método de análisis
 - b. Absorción y biodisponibilidad
 - c. Metabolismo y distribución

- d. Eliminación y excreción
 - e. Gestación y lactancia en animales
 - f. Farmacocinética comparada
4. Toxicidad
 - a. Toxicología general
 - b. Toxicidad embrion-fetal, perinatal y de la reproducción
 - c. Potencial mutagénico
 - d. Potencial oncogénico / carcinogénico
 5. Impurezas y producto de degradación
 6. Evaluación ambiental
 7. Conclusiones
 8. Bibliografía
 9. Informes internos
 10. Literatura publicada
 11. Información acerca del perito o experto en toxicología y farmacología.

K. Informe del experto en documentación clínica

Este informe se refiere a que el medicamento debe ser utilizado en pacientes enfermos y sanos para poder realizar el estudio de biodisponibilidad correspondiente de modo que el contenido del mismo debe ser al menos el siguiente:

1. Descripción del problema

2. Introducción y declaración del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP)
3. Farmacodinamia
4. Farmacocinética
 - a. Estudio de interacciones
 - b. Farmacocinética en grupos especiales de pacientes
 - c. Estudio de bioequivalencia
5. Interacciones
 - a. Estudios clínicos
 - b. Estudios de determinación de dosis
 - c. Estudios clínicos controlados con un placebo
 - d. Estudios clínicos controlados con tratamientos de referencia
 - e. Pacientes en los que no se logra un control adecuado con la concentración seleccionada del medicamento una vez al día
 - f. Estudios de comparación directa con otros medicamentos
6. Estudios clínicos no controlados
7. Análisis global de la eficacia del medicamento
8. Análisis global de la seguridad, Fases I – III
 - a. Aspectos específicos con relación a la tolerancia y la seguridad
 - b. Combinación del medicamento con alguno otro para observar el efecto en la función de alguno de los sistemas del organismo
 - c. Resumen de la seguridad y la tolerancia

9. Experiencias posteriores a la comercialización, Fase IV
10. Relación costo beneficio en las indicaciones clínicas
11. Conclusiones
12. Bibliografía
13. Informes internos
14. Literatura publicada
15. Información sobre el perito clínico

L. Informe de mutagénesis / carcinogénesis

Este informe lo que pretende es demostrar que el principio activo no provoca ninguna alteración en los animales y los humanos durante la exposición del mismo. De modo que deberá contener como mínimo la siguiente información:

1. Resumen
2. Introducción
3. Antecedentes
4. Métodos analíticos
5. Resumen de los estudios tóxico cinéticos
6. Resumen de los estudios farmacocinéticos en humanos
7. Discusión y conclusiones

XII Liberación de productos

Durante el desarrollo del medicamento el fármaco es sometido a diversas pruebas, con la finalidad de demostrar que el principio activo reúna las características de seguridad y eficacia. Es en esta etapa en donde varios de los prospectos de medicamentos son eliminados. Cuando el medicamento demuestra que es seguro y eficaz se procede a registrar, siendo necesario contar con una serie de documentos los cuales se han enlistado con anterioridad.

La Secretaría de Salud otorga los registros de medicamentos a las empresas que posean una licencia sanitaria. Las autoridades sanitarias para otorgar la licencia realizará una visita de verificación sanitaria con la finalidad de comprobar que el establecimiento cumple con la Ley, Reglamento y las Normas correspondientes.

Los laboratorios de medicamentos requieren de un representante de la autoridad sanitaria (Responsable Sanitario) quien ocupara el mayor nivel jerárquico del área técnica. El responsable sanitario tendrá las siguientes responsabilidades:

- A. Supervisar que los procesos de fabricación se ajusten a los requisitos establecidos en las Normas correspondientes;
- B. Autorizar por escrito los PNO;
- C. Establecer y supervisar la aplicación de los procedimientos que permitan la liberación de las materias primas, medicamentos en proceso y producto terminado.

La Secretaría fijara las características, en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos o en las Normas correspondientes, que deberá reunir un producto para ser considerado como medicamento. Asimismo, las especificaciones de calidad de los aditivos, fármacos y medicamentos siendo los fabricantes de medicamentos los responsables de analizar, identificar, almacenar, manejar y controlar los fármacos y aditivos que utilice, a fin de asegurar que cumplen con las condiciones

sanitarias de identidad, pureza, seguridad, calidad, estabilidad, y cuando proceda, esterilidad y apirogenicidad además que estén sin alteración, adulteración y contaminación. El agua que se utilice en la elaboración, fabricación y mezclado de los insumos, deberá ser purificada salvo para aquellos casos que establezca el Reglamento, FEUM, o en la Norma correspondiente, que tenga que ser destilada o de otras características. El control analítico de los insumos deberá incluir:

- A. Las especificaciones y técnicas para analizar cada uno de los componentes que se empleen en el proceso, incluida la toma de muestra del lote y producto terminado.
- B. Los métodos para comprobar la identidad, pureza, esterilidad y apirogenicidad cuando aplique.
- C. Validación de las técnicas empleadas
- D. El almacenamiento de las muestras de retención.

La responsabilidad de la liberación del producto terminado es de acuerdo a lo establecido en la norma (NOM-059-SSA1-2003).

Debe de existir un PNO que describa el proceso de revisión del expediente de lote y liberación del producto terminado.

Es importante revisarse el procedimiento de producción, el de acondicionamiento, los registros, los resultados analíticos, las etiquetas y demás documentos inherentes al proceso, comprobando que cumplan con la especificación de proceso establecida. Además del expediente del lote debe tomarse en consideración como mínimo:

- A. El sistema de control de cambios.
- B. Los resultados del monitoreo ambiental.
- C. Que se hayan tomado las muestras de retención.

La orden de producción para cada tamaño de lote debe incluir: Nombre del producto, forma farmacéutica, concentración, fecha de caducidad autorizada, tamaño de lote, cantidad por unidad de dosificación y cantidad por lote de cada componente, incluyendo clave y nombre.

El procedimiento de producción debe contener las instrucciones completas del producto, detallando: equipo, parámetros críticos, controles de proceso y precauciones a seguir. En este procedimiento deben de indicar los rendimientos teóricos máximos y mínimos en cada etapa intermedia así como la final del proceso. Incluye los espacios para el registro de las operaciones críticas.

La orden de acondicionamiento para cada presentación debe incluir: nombre del producto, forma farmacéutica y concentración, presentación, la fecha de caducidad autorizada y relación completa de los materiales indicando su clave.

El procedimiento de acondicionamiento deberá contener las instrucciones completas para el acondicionamiento del producto, detallando equipo, parámetros críticos, controles en proceso y precauciones a seguir. En este documento se deberá incluir un apartado para la conciliación de etiquetas e indicaciones de los rendimientos teóricos máximos y mínimos del producto terminado. Incluye los espacios para los registros de las operaciones críticas.

Aproximadamente el 80 % de los medicamentos son liberados bajo la responsabilidad del responsable sanitario, el restante es liberado bajo la supervisión del responsable sanitario y la autoridad sanitaria de acuerdo a la previsión y conciliación de insumos.

De acuerdo a la Ley General de Salud, los productos biológicos y hemoderivados requieren de control externo por lo cual sé esta obligado a dar aviso y solicitar la liberación para comercializar por cada lote de producto, incluyendo todo lo anterior requiere de presentar:

- A. Copia de pago de derechos
- B. Copia de licencia sanitaria vigente

- C. Copia de aviso de responsable sanitario
- D. Copia del registro sanitario del producto
- E. Copia del proyecto de marbete
- F. Copia del certificado de análisis del producto terminado
- G. Envase secundario
- H. Certificado de análisis emitido por un laboratorio de la SSA o un tercer autorizado con leyenda que compruebe donadores negativos al VIH-1 y 2, Hepatitis B y C.

Para productos biológicos y hemoderivados de importación:

- A. Los documentos anteriores.
- B. Copia de permiso de importación
- C. Copia del pedimento anual
- D. Copia de la guía aérea, terrestre o marítima
- E. Copia del oficio de autorización de retiro de mercancía
- F. Copia de factura
- G. Copia del protocolo de fabricación
- H. Copia del certificado del país de origen del producto
- I. Constancia de buenas Prácticas de fabricación
- J. Reporte de red fría

XIII Conclusiones

Para ser titular del registro sanitario de un medicamento se requiere contar con licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano. Una vez obteniendo el registro, el laboratorio puede comercializar el medicamento, bajo la responsabilidad del responsable sanitario. La liberación del producto se realiza a través de un sistema que nos permita realizar la aprobación o rechazo. Este dictamen se basa principalmente en la revisión de los siguientes documentos:

A. Documentación de fabricación:

- a. Orden de fabricación completa y firmada
- b. Procedimiento de fabricación completa y firmada
- c. Graficas de control
- d. Control ambiental
- e. Documentos inherentes al proceso

B. Documentos de acondicionado:

- a. Orden de acondicionamiento completa y firmada
- b. Procedimiento de acondicionamiento completa y firmada
- c. Registros de inspección
- d. Vales de salida y entrega al almacén
- e. Oficio de liberación por parte de la SSA cuando aplique

C. Documentos de Aseguramiento y Control de Calidad

D. Certificado de análisis

E. Resultados de tercería cuando aplique

F. Reportes de inspección

Y cuando son de importación:

- A. Certificado analítico con fecha de caducidad
- B. Pedimentos de importación
- C. Permiso de importación
- D. Oficio de retiro de mercancía
- E. Factura
- F. Guía aérea
- G. Oficio de liberación por parte de la SSA

De esta forma se expone lo necesario para obtener el registro sanitario de un medicamento, pues se enlistan todos los requisitos y documentos que la Secretaría de Salud pide en el momento de hacer la solicitud. Es importante contar con toda la información técnica detallada, ya que de ello depende que no existan dudas o discrepancias por parte de la autoridad.

La información a someter debe ser clara y concisa para que no haya malos entendidos que provoquen retrasos en la duración del trámite.

Es importante mencionar a pesar de obtener el registro el proceso de estudio clínicos continúa en la fase cuatro, ya que en esta todavía se registran las reacciones adversas de los medicamentos.

XIV Glosario

Clasificación de medicamentos:

Los medicamentos se clasifican de acuerdo a la Ley General de Salud de la siguiente manera:

A) Por su forma de preparación en:

Magistrales: Cuando son preparados conforme a la fórmula prescrita por un médico.

Oficiales: Cuando la preparación se realice de acuerdo a las reglas de la Farmacopea de los Estados Unidos de México.

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, se encuentre registrado en la FEUM.

Homeopáticos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tengan efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorio y que sean elaborados de acuerdo con los procedimientos de fabricación descritos en la FHEUM.

Herbolarios: Los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de este, 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 e internacional.

Los medicamentos para su venta son considerados como grupos:

Grupo I. Estupefacientes: medicamentos que solo pueden adquirirse con receta o permiso especial, expedido por la Secretaría de Salud.

Grupo II. Psicotrópicos: medicamentos que requieren para su adquisición receta médica que deberá retenerse en la farmacia que la surta y ser registrados en los libros de control. El médico tratante podrá prescribir dos presentaciones del mismo producto como máximo. Esta prescripción tendrá vigencia de treinta días a partir de la fecha de elaboración de la misma.

Grupo III. Medicamentos que solamente pueden adquirirse con receta médica que se podrá surtir hasta tres veces, la cual debe sellarse y registrarse en los libros de control, a la tercera vez que se surta se retendrá por el establecimiento que la surta.

Grupo IV. Medicamentos que para adquirirse requieren receta médica, pero que pueden resurtirse tantas veces como lo indique el médico que prescriba.

Grupo V. Medicamentos sin receta, autorizados para su venta exclusivamente en farmacias.

Grupo VI. Medicamentos que para adquirirse no requieren receta médica y que pueden expendirse en otros establecimientos que no sean farmacias.

Además de las clasificaciones anteriores encontramos:

Medicamento biotecnológico es el que contiene un fármaco que a sido obtenido a través del proceso de biotecnología.

Medicamento genérico intercambiable es fabricado con el mismo fármaco y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía

de administración, con especificaciones farmacopéicas iguales o comparables, que han comprobado su perfil de disolución o biodisponibilidad u otros parámetros según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia.

Los productos de origen biológico o sustancias análogas semisintéticas, se clasifican en:

- I. Toxoides, vacuna y preparaciones bacterianas de uso parenteral;
- II. Vacunas virales de uso oral o parenteral;
- III. Sueros y antitoxinas de origen animal;
- IV. Hemoderivados;
- V. Vacunas y preparaciones microbianas para uso oral;
- VI. Materiales biológicos para diagnóstico que se administran al paciente;
- VII. Antibióticos;

Control sanitario: Conjunto de acciones de orientación, educación, muestreo, verificación y aplicación de medidas de seguridad y sanciones que ejerce la Secretaría de Salud, con la participación de productores, comercializadores y consumidores, a procesos de importación de materias primas, aditivos que intervengan en el proceso, uso, mantenimiento, importación y exportación de medicamentos.

Insumo para la Salud: Se consideran los fármacos, sustancias psicotrópicas, estupefacientes, materias primas y aditivos que interviene en la elaboración de los mismos.

Fármaco: Toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acción biológica, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleado como ingrediente de un medicamento.

Condiciones de almacenamiento normales: La conservación de los medicamentos en locales secos (no más de 65% de humedad relativa), bien ventilados a temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C) al abrigo de la luz intensa y de los olores extraños u otra forma de contaminación.

Estabilidad: Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre límites especificados.

Estudios de estabilidad: Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.

Fecha de caducidad: Es la fecha que se indica en el material de envase primario y secundario que determina el periodo de vida útil del medicamento.

Denominación distintiva: Al nombre que como marca comercial le asigna el laboratorio o fabricante a sus especialidades farmacéuticas con el fin de distinguirla de otras similares, previas autorización sanitaria y registro ante las autoridades competentes.

Denominación genérica: Es el nombre del medicamento determinado a través de un método reestablecido que identifica al fármaco o sustancia activa, internacionalmente y aceptado por las autoridades sanitarias.

XV Anexo I

SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO ADJUNTO

SSA-03-004-A SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS

LLENESE CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA

1.- DATOS DEL PROPIETARIO O RAZON SOCIAL

USO EXCLUSIVO SSA	01
No. DE ENTRADA	
FECHA	
____	____
DIA	MES
____	____
AÑO	
No. DE EXPEDIENTE	

NOMBRE O RAZON SOCIAL			
	R.F.C.		
DOMICILIO, CALLE, N° Y LETRA			LICENCIA SANITARIA
COLONIA			N° RESPONSABLE SANITARIO
DELEGACION POLITICA O MUNICIPIO			N° ENTIDAD FEDERATIVA
CODIGO POSTAL	TELEFONO(S) Y FAX	LOCALIDAD	

1.1.- NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL

--

DENOMINACION DISTINTIVA
NOMBRE GENERICO
FORMA FARMACEUTICA

1.2.- MARQUE LA OPCION DEL MEDICAMENTO A REGISTRAR

ALOPATICO	<input type="checkbox"/>	BIOMEDICAMENTOS	<input type="checkbox"/>	MONOFARMACO	<input type="checkbox"/>	NACIONAL	<input type="checkbox"/>
ALIMENTACION ENTERAL TERAPEUTICA	<input type="checkbox"/>	HOMEOPATICO	<input type="checkbox"/>	POLIFARMACO	<input type="checkbox"/>	IMPORTADO	<input type="checkbox"/>
VACUNAS	<input type="checkbox"/>	HERBOLARIO	<input type="checkbox"/>			MAQUILADOR NACIONAL	<input type="checkbox"/>
HEMODERIVADOS	<input type="checkbox"/>	VITAMINICO	<input type="checkbox"/>				

FIRMA DEL PROPIETARIO O DE SU REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE SANITARIO DEL ESTABLECIMIENTO

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SIRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SACTEL) A LOS TELEFONOS: 5-480-2000 EN EL D.F., Y AREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-001-4800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-594-3372 O AL TELEFONO 5-553-7090 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO, EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL.



EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE

SSA-03-004-A

2.- COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DEL MEDICAMENTO

**2.1.- FORMULA
(FARMACOS ACTIVOS)**

	NOMBRES GENERICOS *	CANTIDAD (SI) O POTENCIA ** DE LA(S) PRESENTACION (ES)		
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
	ADITIVOS ***			
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				

* UTILICE LA DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL (DCI) EN ESPAÑOL, APROBADA POR LA OMS, PUBLICADA EN LAS LISTAS OFICIALES; EN EL CASO DE NO EXISTIR ESTA DENOMINACION, SIRVASE ANOTAR EL NOMBRE QUIMICO CONDENSADO; EN ESTE CASO LA SSA DETERMINARA POSTERIORMENTE LA DENOMINACION DEFINITIVA.
 ** EN LAS COLUMNAS DE CANTIDAD, UTILICE EL SISTEMA INTERNACIONAL DE UNIDADES (SI). SE TRATA DE UNIDADES BIOLÓGICAS, ESPECIFIQUE ESTAS.
 *** NO UTILICE MARCAS COMERCIALES PARA IDENTIFICAR A LOS ADITIVOS. USE NOMBRES QUIMICOS COMUNES.

3.- ENVASE PRIMARIO

MATERIAL Y ESPECIFICACIONES:

CAPACIDAD:

4.- ENVASE SECUNDARIO

MATERIAL:

CAPACIDAD:

5.- IDENTIFICACION DE LA (S) PRESENTACION (ES) DEL MEDICAMENTO

PRODUCTO PARA:

SECTOR SALUD

VENTA - EXPORTACION

5.- CLAVE DEL CBMSS

VENTA EN EL PAIS

EXCLUSIVA EXPORTACION

6.- INDICACIONES TERAPEUTICAS.

1.-

2.-

3.-

4.-

5.-

--

7.- CONTRAINDICACIONES

7.1.- DOSIS

8.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

8.1.- USO EN EL EMBARAZO Y LACTANCIA

8.2.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL FABRICANTE EN CASO DE SER IMPORTADO O DE MAQUILA NACIONAL.

Empty rectangular box at the top of the page.

9.- TOXICIDAD AGUDA Y CRONICA (ANTIDOTOS EN SU CASO)

Empty rectangular box for notes related to acute and chronic toxicity.

10.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y/O ALIMENTARIAS

Large empty rectangular box for notes related to drug and food interactions.

11.- LEYENDAS DE ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES

ESTE DATO PODRA FIGURAR POR SEPARADO EN UN INSTRUCTIVO QUE SE ANEXE A ESTA SOLICITUD

SI EL ESPACIO ES INSUFICIENTE, AGREGUE UN ANEXO HACIENDO REFERENCIA AL NUMERO ROMANO CORRESPONDIENTE

12.- DOCUMENTOS ANEXOS

Los documentos no deberán presentar alteraciones, raspaduras o enmendaduras.

1. Presentar solicitud en el formato oficial debidamente requisitado, anexando los siguientes documentos según sea el caso:
2. Para todos los medicamentos:
 - 2.1. Copia de la licencia sanitaria vigente
 - 2.2. Copia del aviso o, en su caso, de la autorización de responsable sanitario.
3. Para medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados:
 - 3.1. La información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes:
 - 3.1.1. Para las materias primas:
 - 3.1.1.1. Monografía de la materia prima y sus referencias bibliográficas.
 - 3.1.1.2. Métodos de Control, su validación y referencias bibliográficas.
 - 3.1.1.3. Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos.
 - 3.1.2. Del producto terminado:
 - 3.1.2.1. Monografía y sus referencias bibliográficas.
 - 3.1.2.2. Métodos de Control, su validación y referencias bibliográficas.
 - 3.1.2.3. Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos.
 - 3.1.2.4. Copia de las órdenes de producción de los lotes utilizados para las pruebas de estabilidad.
 - 3.1.3. De los materiales de envase:
 - 3.1.3.1. Descripción y capacidad de los materiales de envase primario y secundario.
 - 3.1.3.2. Pruebas de toxicidad del envase primario en caso de ser de plástico.
 - 3.1.4. Prueba de hermeticidad del producto terminado en el envase primario, resultados y referencia bibliográfica.
 - 3.1.5. La información técnica y científica que demuestre la estabilidad del producto terminado conforme a las Normas Oficiales Mexicanas correspondientes o las normas del país de origen.
 - 3.1.6. La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica publicada en revistas de prestigio y referencias bibliográficas.
 - 3.1.7. La información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.
 - 3.1.8. El proyecto de etiqueta para envases primario y/o secundario conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
 - 3.2. Para medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados de fabricación extranjera, además de lo anterior:
 - 3.2.1. Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen.
 - 3.2.2. Original del Certificado de que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos expedida por la autoridad correspondiente del país de origen.
 - 3.2.3. Original del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación expedida por la autoridad correspondiente del país de origen.
 - 3.2.4. 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.
4. Para fórmulas para alimentación enteral especializada:
 - 4.1. Descripción del producto.
 - 4.2. Fórmula cualicuantitativa.
 - 4.3. Proyecto de etiqueta con leyendas precautorias y condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.
 - 4.4. Instructivo de uso, en su caso.
 - 4.5. Pruebas de estabilidad.
 - 4.6. Original del certificado de análisis de materias primas y producto terminado, sus métodos de control y referencias bibliográficas.
 - 4.7. Especificaciones de producto terminado.
 - 4.8. Original del certificado de libre venta emitido por la autoridad sanitaria u organismo competente del país de origen, si el producto es de importación.
 - 4.9. Original de la carta de representación del producto, en su caso, 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.
5. Para Biomedicamentos:
 - 5.1. Monografía del biofármaco, composición y fórmula.
 - 5.2. Origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo.
 - 5.3. Resumen del proceso de fabricación: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación.
 - 5.4. Métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos.
 - 5.5. La validación del proveedor de acuerdo con buenas prácticas de fabricación, que el producto cumple con las especificaciones predeterminadas.
 - 5.6. Monografía del medicamento: forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas.
 - 5.7. Proceso de fabricación: formulación, llenado y acondicionamiento.
 - 5.8. Proyectos, en su caso, de etiqueta y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los envases primario y secundario.
 - 5.9. Estudios in-vitro o clínicos que señale la Secretaría.
6. Para medicamentos herbolarios de fabricación nacional:

- 6.1. La información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establezcan las Farmacopeas especiales, o en su defecto, las fuentes de información científica internacional:
 - 6.1.1 Certificado de análisis de las materias primas, justificando la presencia de aditivos, en su caso.
 - 6.1.2 Certificado de análisis del producto terminado.
 - 6.1.3 Descripción del envase primario y secundario.
 - 6.1.4 Método de identificación del principio o principios activos.
- 6.2. La información técnica y científica que demuestre la estabilidad del producto terminado.
- 6.3. Identificación taxonómica de las plantas utilizadas.
- 6.4. Indicaciones terapéuticas.

- 6.5. Proyectos de etiqueta.
- 6.6. Instructivo para su uso.
- 6.7. Descripción del proceso de fabricación del medicamento por registrar.
- 6.8. Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.
- 6.9. Para medicamentos herbolarios de fabricación extranjera, además de lo anterior:
 - 6.9.1. Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen.
 - 6.9.2. Original del certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, en papel membretado y avalado por los responsables sanitarios de las empresas extranjera y nacional.
 - 6.9.3. Original de la Carta de Representación del fabricante autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma con su respectiva traducción al español por perito traductor, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario.
- 7. Para medicamentos homeopáticos de fabricación nacional:
 - 7.1. La información técnica y científica que demuestre:
 - 7.1.1. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo a lo que establece la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos, o en su defecto, las Farmacopeas Homeopáticas de otros países o fuentes de información científica internacional.
 - 7.1.2. La estabilidad del producto terminado conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
 - 7.2. Indicaciones terapéuticas.
 - 7.3. Proyectos de etiqueta.
 - 7.4. Patogénesis de principios activos.
 - 7.5. Instructivo para su uso, en su caso.
 - 7.6. Descripción del proceso de fabricación del medicamento.
 - 7.7. Texto de la versión amplia y reducida de la información para prescribir en el caso de los medicamentos a lo que se refieren las fracciones I a IV del artículo 226 de la Ley General de Salud.
- 7.8. Para medicamentos homeopáticos de fabricación extranjera además de lo anterior:
 - 7.8.1. Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen.
 - 7.8.2. Original del certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, en papel membretado y avalado por los responsables sanitarios de las empresas extranjera y nacional.
 - 7.8.3. Original de la Carta de Representación del fabricante, autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español por perito traductor, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario.
- 8. Para medicamentos vitamínicos de fabricación nacional:
 - 8.1. Monografía del producto terminado con métodos de control cualitativo y cuantitativo de todos los componentes.
 - 8.2. Condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.
 - 8.3. Descripción del envase primario y secundario y pruebas de atoxicidad.
 - 8.4. Proyectos de etiqueta con leyendas precautorias.
 - 8.5. Instructivo de uso, en su caso.
 - 8.6. Pruebas de estabilidad, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana.
 - 8.7. Original del certificado de análisis de materia prima y producto terminado, que contenga las especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas.
 - 8.8. Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.
 - 8.9. Para medicamentos vitamínicos de fabricación extranjera, además de lo anterior:
 - 8.9.1. Original del certificado de libre venta o equivalente si el producto es de importación, emitido por la autoridad sanitaria u organismo competente del país de origen.
 - 8.9.2. Original de la carta de representación del proveedor.

INSTRUCTIVO DE LLENADO

SSA-03-004-A	SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS
Concepto	Deberá anotar:

1.- DATOS DEL PROPIETARIO O RAZÓN SOCIAL

- **Nombre o Razón Social:** Nombre completo sin abreviaturas bajo el que se encuentra registrado el solicitante ante la Secretaría de Hacienda y Crédito Público.
- **R.F.C.:** El registro federal de contribuyentes bajo el cual está registrado el establecimiento ante la Secretaría de Hacienda y Crédito Público.

- Domicilio, Calle N° y Letra	Nombre completo sin abreviaturas del domicilio del propietario o razón social del establecimiento.
- Colonia:	Nombre completo sin abreviaturas de la colonia en donde se ubica el propietario o razón social
- Código Postal	Número completo del Código Postal que corresponda.
- Teléfono(s) y fax:	Número(s) telefónico(s) y fax en donde se localice al propietario (Opcional).
- Delegación Política o Municipio:	Nombre completo sin abreviaturas de la Delegación Política o Municipio en donde se ubica el propietario o razón social.

Concepto	Deberá anotar:
- Localidad:	Localidad en donde radica el propietario o razón social.
- Entidad Federativa:	Entidad Federativa en donde radica el propietario o razón social.
1.1.- Nombre del Representante Legal:	El nombre completo del representante legal.
- Denominación Distintiva:	El nombre comercial del producto a registrar.
- Nombre Genérico:	El nombre genérico del producto a registrar.
- Forma Farmacéutica:	La presentación del producto y la vía de administración.
1.2.- Medicamento a registrar:	Indicar con una "X" el tipo de medicamento que desea registrar.
- Firma del propietario o de su representante legal.	Sin abreviaturas, la firma autógrafa del propietario de la compañía o de su representante legal mismo que deberá presentar el poder notarial que lo acredite como tal y mostrar identificación oficial con fotografía.
- Nombre y firma del Responsable Sanitario del Establecimiento.	Sin abreviaturas el nombre y la firma autógrafa del responsable sanitario del establecimiento.
- Licencia Sanitaria N°:	El número de autorización señalado por esta Dirección General a la licencia sanitaria con que opera el solicitante.
- Responsable Sanitario N°:	El número que se otorgó a la autorización o, en su caso, al aviso de responsable sanitario correspondiente.
2.- COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DEL MEDICAMENTO	
- A.- Fórmula (Fármacos Activos):	Los nombres genéricos y aditivos con cantidad o potencia de las presentaciones.
- B.- Materias Primas usadas en la elaboración del producto y su referencia bibliográfica de su monografía:	Nombre comercial o químico de cada una de las materias primas que intervienen en la elaboración del producto y anotar la referencia biológica.
3.- ENVASE PRIMARIO	El material con que está hecho el envase, así como sus especificaciones y capacidad.
4.- ENVASE SECUNDARIO	El material con que está hecho y su capacidad.
5.- IDENTIFICACION DE LA PRESENTACION DEL MEDICAMENTO	Marcar con una "X" el tipo de presentación del medicamento.
6.- INDICACIONES TERAPEUTICAS	La acción del producto en orden decreciente en importancia.
7.- CONTRAINDICACIONES	En orden de importancia las contraindicaciones del medicamento.
- Dosis:	Indicar la dosis prescrita del medicamento.
8.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS	Las reacciones que pueden ocasionar ciertos componentes de la fórmula, en su caso mencionar las medidas para combatirlas.
- Uso en el embarazo y lactancia:	Indicar si debe o no usarse en el embarazo y la lactancia.
- Nombre y domicilio del fabricante en caso de ser importado o de maquila nacional.	El nombre y domicilio completos y sin abreviaturas del fabricante e indicar si se trata de maquila nacional o si es importado.
9.- TOXICIDAD AGUDA Y CRONICA (ANTIDOTOS EN SU CASO)	La dosis que puede ocasionar toxicidad y cuáles son los síntomas, así como mencionar qué hacer en caso de intoxicación.
10.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y/O ALIMENTARIAS	Si la mezcla con otro medicamento, alimento o bebida puede ocasionar toxicidad y qué hacer en su caso, dar indicaciones de su uso.
11.- LEYENDAS DE ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES	Describir claramente las leyendas de advertencia y precauciones del medicamento.

CONSIDERACIONES GENERALES

- ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCION EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND.
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: 08-IV-1999
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD DE DESREGULACION ECONOMICA: 08-IV-1999

Anexo II

SOLICITUD DE CERTIFICADO PARA EXPORTACIÓN LIBRE VENTA



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
DIRECCION GENERAL DE CALIDAD SANITARIA DE BIENES Y SERVICIOS

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO

SSA-04-004-A SOLICITUD DE CERTIFICADO PARA EXPORTACION LIBRE VENTA

FOLIO
(USO EXCLUSIVO DE LA SSA)

LLENÉSE A MANO CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA

1.- DATOS DEL EXPORTADOR

NOMBRE, DENOMINACION O RAZON SOCIAL DEL EXPORTADOR	RFC
DOMICILIO (Calle, No., Colonia, Localidad, Entidad, C.P., Pais)	

2.- DATOS DEL FABRICANTE

NOMBRE, DENOMINACION O RAZON SOCIAL DEL FABRICANTE	RFC
DOMICILIO DONDE SE ELABORA EL PRODUCTO (Calle, No., Colonia, Localidad, Entidad, C.P., Pais)	

3.- DATOS DEL IMPORTADOR (Cuando el producto a exportar sea de importación)

NOMBRE, DENOMINACION O RAZON SOCIAL DEL IMPORTADOR	RFC
DOMICILIO (Calle, No., Colonia, Localidad, Entidad, C.P., Pais)	

4.- DATOS DEL PRODUCTO

DENOMINACION O DESCRIPCION DEL PRODUCTO	MARCA (Nombre Comercial)

PAIS AL QUE EXPORTA	FECHA Y LUGAR DE LA SOLICITUD
FIRMA DEL EXPORTADOR O REPRESENTANTE LEGAL	

CONSIDERACIONES GENERALES
ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCION EN HOJA BLANCA TAMAÑO OFICIO Y EN PAPEL BOND
ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA
DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: 08-IV-1999
ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD
DE DESREGULACION ECONOMICA: 08-IV-1999



**COMPROBANTE DE TRAMITE
SOLICITUD DE CERTIFICADO PARA EXPORTACION LIBRE VENTA**

NOMBRE DEL EXPORTADOR	FECHA Y LUGAR DE LA SOLICITUD
FOLIO Y SELLO DE RESPUESTA A LA PREVENCIÓN DE INFORMACIÓN FALTANTE (USO EXCLUSIVO DE LA SSA)	FOLIO Y SELLO DE RECEPCIÓN (USO EXCLUSIVO DE LA SSA)

UNICAMENTE SE ENTREGARA LA NOTIFICACION DE ESTE TRAMITE A PERSONAS AUTORIZADAS, PREVIA IDENTIFICACION Y QUE PRESENTEN ESTE COMPROBANTE.

5.- DOCUMENTOS ANEXOS

- 1.- Etiquetas del producto a exportar cuando se presente la solicitud por primera vez, cuando ha transcurrido un año desde la última presentación, o cuando existan modificaciones de ésta. Si por las características del producto no es posible presentarla, se podrá presentar envase secundario que contenga las etiquetas siempre y cuando éste no sea voluminoso, en cuyo caso se tendrá la opción de entregar fotografías de 20 por 25 cm., del envase por todas sus caras.
- 2.- Comprobante de pago de derechos (original y dos copias).

No tendrán validez oficial los documentos que presenten alteraciones, raspaduras o enmendaduras.

INSTRUCTIVO DE LLENADO

SSA-04-004-A SOLICITUD DE CERTIFICADO PARA EXPORTACION LIBRE VENTA

1.- DATOS DEL EXPORTADOR

Nombre o razón social del exportador
R.F.C.
Domicilio

Deberá anotarse el nombre, domicilio y la clave alfanumérica otorgada por la Secretaría de Hacienda y Crédito Público, del establecimiento que realizará la exportación. En este caso puede tratarse del comercializador o distribuidor del producto o directamente del fabricante de éste.

2.- DATOS DEL FABRICANTE

Nombre, denominación o razón social del fabricante
R.F.C.
Domicilio

Deberá anotarse el nombre, domicilio y la clave alfanumérica otorgada por la Secretaría de Hacienda y Crédito Público del establecimiento fabricante del producto, que será exportado. En este caso, si el mismo fabricante es el exportador, bastará con que en este rubro anote "EL MISMO", para evitar la repetición.

3.- DATOS DEL IMPORTADOR

Nombre, denominación o razón social
R.F.C.
Domicilio

Únicamente se llenará este espacio cuando el producto que se va a exportar es de importación, anotando el nombre, domicilio y la clave alfanumérica otorgada por la Secretaría de Hacienda y Crédito Público, del establecimiento importador del producto a exportar.

4.- DATOS DEL PRODUCTO

Denominación o descripción del producto
Marca

Podrá anotarse hasta 12 productos, siempre y cuando se exporten al mismo país y sean del mismo fabricante, ordenándolos por su nombre y marca, información que deberá coincidir con la notificada a la Secretaría de Salud a través de su Aviso de Funcionamiento o de su Aviso de Actualización de Datos.

5.- PAIS AL QUE EXPORTA

Señale el nombre oficial y completo del país al que realizará la exportación (opcional).

6.- FECHA Y LUGAR DE LA SOLICITUD

Anotar la fecha y el lugar donde se realiza la solicitud

7.- FIRMA DEL EXPORTADOR O REPRESENTANTE LEGAL

Anotar la firma del exportador o del representante legal.
La firma del solicitante deberá ser autógrafa en cada solicitud.

COMPROBANTE DE TRAMITE

Para recibir la notificación del trámite, es necesario que la persona autorizada previa identificación, presente este comprobante.

Anexo III

SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN DE MEDICAMENTOS



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO

SSA-03-005	SOLICITUD DE AUTORIZACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACION DE MEDICAMENTOS
-------------------	--

LLENÉSE CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA

1.- DATOS DEL PROPIETARIO O RAZON SOCIAL

NOMBRE O RAZON SOCIAL			R.F.C.			LICENCIA SANITARIA		
DOMICILIO, CALLE N° Y LETRA						N°		
COLONIA			DELEGACION POLITICA O MUNICIPIO			RESPONSABLE SANITARIO		
CODIGO POSTAL		TELEFONO(S) FAX		LOCALIDAD		N°		
						ENTIDAD FEDERATIVA		

USO EXCLUSIVO SSA	03
No. DE ENTRADA	
FECHA	
____	____
DIA	MES
____	____
No. DE EXPEDIENTE	AÑO

1.1.- NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL

--

2.- DATOS DEL PRODUCTO:

FASE _____

GENERICO	MARCA COMERCIAL
FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
VIA DE ADMINISTRACION	
TITULO DEL PROTOCOLO A INVESTIGAR	
NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL	
NOMBRE DE LA INSTITUCION(ES) DONDE SE REALIZARA LA INVESTIGACION	

FIRMA DEL PROPIETARIO O DE SU REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE SANITARIO DEL ESTABLECIMIENTO

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SIRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANA (SACTEL) A LOS TELEFONOS: 5-489-2000 EN EL D.F., Y AREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-001-4800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-594-3372 O AL TELEFONO 5-553-7090 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO, EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL



EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE.

SSA-03-005

3.- DOCUMENTOS ANEXOS

Los documentos no deberán presentar alteraciones, raspaduras o enmendaduras.

- 1 Presentar solicitud en original y copia en el formato oficial debidamente requisitado, anexando los siguientes documentos según sea el caso:
- 2 Para todos los casos:
 - Protocolo de investigación que deberá contener un análisis objetivo y completo de los riesgos involucrados comparados con los riesgos de los métodos de diagnóstico y tratamiento establecidos y la expectativa de las condiciones de vida del sujeto con y sin el procedimiento o tratamiento propuesto.
 - Carta de aceptación del titular de la institución donde se efectuará la investigación.
 - Dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y, en su caso, de bioseguridad.
 - Descripción de los recursos disponibles, incluyendo áreas, equipo y servicios auxiliares de laboratorio y gabinetes.
 - Descripción de los recursos disponibles para el manejo de urgencias médicas.
 - Historial profesional del investigador principal, que incluya su preparación académica, producción científica representativa y práctica clínica o experiencia en el área de la investigación propuesta.
 - Preparación académica y experiencia del personal médico, paramédico y otros expertos que participarán en las actividades de la investigación.
 - Carta de consentimiento informado del paciente.
 - Carta de confidencialidad de los investigadores.
 - Cronograma del estudio.
- 3 Además de los documentos anteriores deberán incluirse los siguientes:
 - Para el empleo en seres humanos de medicamentos de investigación durante su valoración a través de las fases I a IV de investigación farmacológica clínica:
 - La información farmacológica básica y preclínica del medicamento.
 - La información previamente obtenida sobre farmacología clínica, en caso de las fases II, III y IV y pruebas de biodisponibilidad cuando se requieran.
 - Para la investigación de otros nuevos recursos:
 - Los fundamentos científicos, información sobre la experimentación previa realizada en animales, en laboratorio.
 - Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiere.
- 4 Los demás que señalen las Normas Oficiales Mexicanas que al efecto emita la SSA.

INSTRUCTIVO DE LLENADO

SSA-03-005 SOLICITUD DE AUTORIZACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACION DE MEDICAMENTOS

Concepto

Deberá anotar:

1.- DATOS DEL PROPIETARIO O RAZON SOCIAL

- Nombre o Razón Social: Nombre completo sin abreviaturas bajo el que se encuentra registrado el solicitante ante la Secretaría de Hacienda y Crédito Público.
- R.F.C.: El registro federal de contribuyentes bajo el cual está registrado el establecimiento ante la Secretaría de Hacienda y Crédito Público.
- Domicilio, Calle N° y Letra: Nombre completo sin abreviaturas del domicilio del propietario o razón social del establecimiento.
- Colonia: Nombre completo sin abreviaturas de la colonia en donde se ubica el propietario o razón social.
- Código Postal: Número completo del Código Postal que corresponda.
- Teléfono(s) y fax: Número(s) telefónico(s) y fax en donde se localice al propietario (opcional).
- Delegación Política o Municipio: Nombre completo sin abreviaturas de la Delegación Política o Municipio en donde se ubica el propietario o razón social.
- Localidad: Localidad en donde radica el propietario o razón social.
- Entidad Federativa: Entidad Federativa en donde radica el propietario o razón social.
- Licencia Sanitaria N°: El número de autorización señalado a la licencia sanitaria con que opera el solicitante.
- Responsable Sanitario N°: Número completo del Responsable Sanitario del establecimiento registrado ante la SSA.
- 1.1.- Nombre del Representante Legal: El nombre completo sin abreviaturas del representante legal.

	Concepto	Deberá anotar:
2 - DATOS DEL PRODUCTO		
-	Fase:	Con números romanos el número de la fase clínica a investigar.
-	Nombre Genérico:	La denominación comercial internacional del insumo que solicita protocolizar para su investigación.
-	Marca Comercial:	El nombre con el que se comercializa el insumo.
-	Forma Farmacéutica:	La presentación del producto, ya sea, ampollitas, tabletas, etc.
-	Concentración:	El grado de porcentaje de concentración del principio activo.
-	Vía de administración:	Oral, intravenosa, intramuscular, etc. de acuerdo a su presentación.
-	Título del protocolo a investigar:	Nombre completo sin claves, ni abreviaturas del protocolo a investigar.
-	Nombre del investigador principal:	Nombre completo con cargo sin abreviaturas del investigador encargado.
-	Nombre de la Institución(es) donde se realizará la investigación:	Nombre completo sin abreviaturas de la institución que llevará a cabo la investigación.
-	Firma del propietario o de su representante legal:	Firma autógrafa del propietario o de su representante legal mismo que deberá presentar el poder notarial que lo acredite como tal y mostrar identificación oficial con fotografía.
-	Nombre y firma del responsable sanitario del establecimiento:	Nombre completo sin abreviaturas y firma autógrafa del responsable sanitario del establecimiento.
CONSIDERACIONES GENERALES		
-	ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCION EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND.	
-	ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: 08-IV-1999	
-	ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD DE DESREGULACION ECONOMICA: 08-IV-1999	

Referencias

1. Lobo Felix, (1992) Medicamentos: política y economía, Ed. Mozón S. A., España, 7-34.
2. OMS (1978) : Technical Discussion. National Policies and Practices in Regard to Medicinal Products and Related International Problems (A31/Technical discussions/1), Ginebra, 6 de Marzo.
3. Ley General de Salud, SSA, 12ª edición, México, 2000.
4. Lehman, A.J., (1955) Procedures for the appraisal of the toxicity of chemical in foods, drugs and cosmetics, Food Drug Cosmetic. Low, J. 10-679.
5. Goldstein A. Aronow, L. Kalman S. M. (1969) Principles of Drug Action, Cap. 13 Drug Development, Edt. Herper International.
6. Bertram G, Katzung M.D. (1996) Farmacología Básica y Clínica, Ed. Manual Moderno S.A. de C.V. México D.F. 75-87.
7. Augusto Bondani G. (1982) La seguridad de un nuevo medicamento, Ed. Cemifar, México, 7-8
8. Wesley G. Clark, D. Craig Brater, Alice R Johnson, (1990) Farmacología Clínica, Panamericana, México, 41-75
9. WHO Scientific Group: Principles for pre-clinical testing in drug safety. Wld. Hlth. Org. Tech. Rep. Ser. No. 341, 1967.
10. WHO Scientific Group: Guidelines for good clinical practice for trials on pharmaceutical products. Wld. Hlth. Org. Tech. Rep. Ser. No. 850, 1995.
11. Reglamento de insumos para la salud, Diario Oficial de la Federación, SSA, México, 4 de febrero de 1998.

12. Guillermo Soberón A. (1986-1988) La protección de la salud en México, Ed. Porrúa, México, 115-130.
13. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
14. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos, Diario Oficial de la Federación, México, 8 de marzo de 1996.
15. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos, Diario Oficial de la Federación, México, 19 de diciembre de 1994.
16. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, séptima edición, México, 2000.
17. Rafael Cabrera Bonet, Emilio Mencías Rodríguez. (1993) Toxicología de los Psicofármacos, Ed. Mosloy Year Book. España, 33-53.
18. Chi-Jen Lee. (1993) Development and evaluation of drugs, Ed. CRC Press, United States,
19. WHO Scientific Group: Guidelines for evaluating an essential drugs programme. Wld. Hlth. Org. Tech. Rep. Ser. No. DAP/85.8
20. WHO Scientific Group: Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource products: a manual for drug regulatory authorities. No. WHO/DMP/RGS/98.5
21. Felix G R Reyes, Waldermar F. Alemeida (1992) Toxicología prospectiva y seguridad química, Programa Internacional de seguridad de la sustancias químicas, México, 67-77.

22. Ma. Araceli García, Ramón Rodríguez (2002) Guía de validación de métodos analíticos, Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, México.
23. Benito David Couriel (1982) Validación de procesos farmacéuticos, Asociación Farmacéutica Mexicana y Centro Mexicano de Desarrollo e Investigación Farmacéutica A.C. México
24. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos, Diario Oficial de la Federación, México, 10 de abril de 2000.
25. Proyecto de modificaciones a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos, Diario Oficial de la Federación, México, 20 de agosto de 2003.
26. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-000-SSA1-2003, Características que debe reunir el proceso para inscribir medicamentos ante la autoridad sanitaria, Aprobado por el grupo de trabajo respectivo en la reunión del día 20 de marzo de 2003.
27. Programa de simplificación para el registro y aprobación de la información para prescribir (IPP), Secretaria de Salud y Cámara Nacional de la industria Farmacéutica, México, D.F. noviembre de 1990.
28. Legislación Sanitaria (1998), Ed. Delma México, 22-24, 47-66
29. Heinz Lullmam, (1992) Atlas de Farmacología, Ed. Ediciones científicas y técnicas S.A. Mansson, España 6-7
30. Fernando A Roman (1987) Innovación y desarrollo farmacéutico, AFM

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA