



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

**“COMO ELABORAR UN DOSSIER PARA UN MEDICAMENTO  
GENÉRICO INCLUYENDO NORMAS MEXICANAS INVOLUCRADAS Y  
SU IMPORTANCIA DENTRO DEL MARCO DE REGULACIÓN  
SANITARIA”**

## **TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

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

P R E S E N T A  
**MARIA DEL CARMEN FLORES DUARTE**



MÉXICO, D. F.

2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## JURADO ASIGNADO

## PROFESORES

Presidente

Prof. María del Socorro Alpízar Ramos

Vocal

Prof. Liliana Aguilar Contreras

Secretario

Prof. Ruth Bustamante García

1º. Suplente

Prof. Joaquín González Robledo

2º. Suplente

Prof. Ernestina Hernández García

Sitio donde se desarrolló el tema:

Bioterio 5º. Piso Edificio "A". Facultad de Química. UNAM

Asesor del Tema

---

M. en C. Ruth Bustamante García

Sustentante

---

María del Carmen Flores Duarte

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A mis padres**

En este gran logro, gracias por su apoyo incondicional.

### **A mis hermanos y hermana**

Por ser como son todos los días que hemos compartido.

### **A mis compañeros y amigos.**

Gracias por haberme brindado su compañía incondicional y su amistad.

### **A mi asesora**

Ruth Bustamante le agradezco su invaluable ayuda y el apoyo brindado en este trabajo

### **A mis sinodales**

Agradezco que me hayan permitido su valioso tiempo para revisar y corregir este trabajo.

A mi segunda casa la Universidad Nacional Autónoma de México

<b>INDICE</b>	<b>Pág.</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	v
<b>INDICE DE FIGURAS.....</b>	vi
<b>INDICE DE TABLAS.....</b>	vii
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	1
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	2
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	3
<b>4. ANTECEDENTES.....</b>	4
<b>4.1 Normatividad.....</b>	4
<b>4.2 Marco Regulatorio.....</b>	5
<b>4.2.1 Marco jurídico.....</b>	5
<b>4.2.1.1 Ley General de Salud.....</b>	6
<b>4.2.1.2 Reglamento de Insumos para la Salud.....</b>	8
<b>4.2.1.3 FEUM.....</b>	9
<b>4.2.1.4 NOM.....</b>	10
<b>5. PROPUESTA.....</b>	12
<b>5.1 Dossier. Definición e importancia.....</b>	12
<b>5.2 Características y contenido.....</b>	12
<b>5.3 Requisitos para obtener el registro de un medicamento.....</b>	13
<b>5.3.1 Medicamento Alopático.....</b>	14
<b>5.3.1.1 Medicamentos Genéricos.....</b>	14
<b>5.3.2 Requisitos para el registro de un Medicamento Genérico.....</b>	15
<b>5.4 Diferencia en Documentación de registro de Medicamento nuevo un Genérico.....</b>	37
<b>5.5 Documentación a presentar ante COFEPRIS para el registro del Medicamento Genérico.....</b>	42
<b>5.6 Modificaciones al registro.....</b>	43
<b>5.7 Documentos que se obtienen al registrar un medicamento.....</b>	47
<b>5.8 Esquema de un fármaco genérico.....</b>	48
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	63
<b>7. GLOSARIO.....</b>	64
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	67
<b>9. ANEXO.....</b>	71

## 1. INTRODUCCIÓN

La elaboración del expediente maestro ó Dossier de un medicamento es parte fundamental para llevar a cabo el registro sanitario del mismo en sus diversas modalidades ante la Comisión Federal para la Protección y Riesgo Sanitarios (COFEPRIS) de la Secretaría de Salud. Es un Organismo gubernamental que regula la comercialización de productos médicos, industriales y alimenticios en México.

En este expediente se integra la información química, farmacéutica y biológica relativa al medicamento desde la materia prima y sus componentes hasta la elaboración del medicamento, además de los informes de las pruebas realizadas. Para integrar el dossier de un medicamento éste se basa en normas mexicanas relativas al registro del medicamento como son: la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 “Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos”, la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993 “Etiquetado de Medicamentos” y la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 “Estabilidad de Medicamentos” principalmente, ya que, la regulación es una herramienta fundamental para la calidad y seguridad del medicamento en beneficio del consumidor.

Por lo que en el presente trabajo se pretende dar un panorama general y proporcionar información más amplia sobre el dossier, características que debe cumplir, además del uso de Normas Mexicanas para la integración del mismo y su importancia para el registro, control y comercialización de un medicamento.

## **2. OBJETIVOS**

Analizar la importancia del Dossier para el registro sanitario de medicamentos genéricos en México de acuerdo a los lineamientos de la Ley General de Salud y COFEPRIS. Proporcionar una guía práctica además de la documentación necesaria para la conformación de dicho Dossier que facilite su integración.

### **Específicos**

- 1.- Especificar la información que se requiere para el registro de medicamentos genéricos ante Secretaría de Salud.
- 2.- Identificar y diferenciar entre las características para llevar a cabo el registro sanitario de un medicamento nuevo y un medicamento genérico ante Secretaria de Salud.
- 3.- Revisar la regulación sanitaria y normatividad aplicable en México en lo referente al registro de medicamentos genéricos ante Secretaría de Salud para el registro sanitario del medicamento.

### **3. METODOLOGÍA**

Se realizó la búsqueda bibliográfica acerca del dossier, abarcando su definición e importancia, así como sus características, el contenido del expediente para el caso de registro sanitario de un medicamento Genérico, de acuerdo al capítulo de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) denominado “Características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario”, en el cual se especifica la documentación que se debe incluir en la solicitud de autorización de registro sanitario de medicamento genérico en su numeral 4.

Se revisó la organización del sistema regulatorio en México y se especificaron los lineamientos relativos al registro sanitario de un medicamento genérico en el país, además de su implicación con la normatividad de acuerdo a los lineamientos de la Ley General de Salud (LGS), el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) Octava edición y COFEPRIS.

También se realizó la comparación entre el dossier para el registro sanitario de un medicamento nuevo, y un genérico en México de acuerdo al capítulo de la FEUM antes mencionado, identificando las diferencias entre las características para su registro, y el dossier para el registro sanitario de un medicamento genérico

Posteriormente, se investigó la documentación que se presenta ante COFEPRIS y el procedimiento para tramitar el registro sanitario de medicamentos incluyendo formatos e indicaciones para el registro sanitario del medicamento genérico, las modificaciones relacionadas con la obtención de la condición de medicamento genérico, los documentos que se obtienen al registrar un medicamento genérico y el tiempo para la resolución de solicitudes de registro y por último se realizó un ejemplo de diseño de dossier de un producto genérico.

## **4. ANTECEDENTES**

### **4.1 Normatividad.**

La Secretaría de Salud (SSA) es la Institución responsable de supervisar la calidad, seguridad y eficiencia de los medicamentos que se comercializan en México y de establecer normas que dan los lineamientos a seguir para la venta y protección de la salud de los consumidores.

La Ley General de Salud es el documento en el cual se rigen todas las actividades que tienen relación con la Salud, por lo que en materia de medicamentos y su registro estipula lineamientos que se deben cumplir para llevar a cabo el registro del medicamento.

El control y vigilancia de los medicamentos se basa en la expedición de licencias, registros sanitarios y en la verificación, control analítico y evaluación de los mismos, y así garantizar la seguridad y eficacia terapéutica de los medicamentos que se comercializan en el país.

Conforme a la Ley General de Salud en su artículo 17 bis, la Secretaría de Salud ejerce las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. [\(LGS, 2008\)](#).

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) es un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud con autonomía técnica, administrativa y operativa, que tiene como misión proteger a la población contra riesgos sanitarios, para lo cual integra el ejercicio de la regulación, control y fomento sanitario bajo un solo mando, dando unidad y homogeneidad a las políticas que se definan. [\(COFEPRIS, 2008\)](#).

Dentro de las atribuciones, funciones y características que por Ley son determinadas a la COFEPRIS se encuentran:

- El control y vigilancia de los establecimientos de salud.
- La prevención y el control de los efectos nocivos de los factores ambientales en la salud del hombre.
- La salud ocupacional y el saneamiento básico.
- El control sanitario de productos y servicios, de su importación y exportación y de los establecimientos dedicados al proceso de los productos.
- El control sanitario del proceso, uso, mantenimiento, importación, exportación y disposición final de equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos y de los establecimientos dedicados al proceso de los productos.
- El control sanitario de la publicidad de las actividades, productos y servicios.
- El control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y sus componentes, células de seres humanos.
- La sanidad internacional.
- El control sanitario de las donaciones y trasplantes de órganos, tejidos y células de seres humanos.

## **4.2 Marco regulatorio**

Considerando que para llevar a cabo el registro de un medicamento que se va a comercializar en México, él cual debe encontrarse dentro del marco legal, este se encuentra descrito dentro del Marco jurídico de la COFEPRIS, que se menciona a continuación.

### **4.2.1 Marco jurídico**

El marco jurídico en México está constituido de la siguiente forma:

- Constitución Política
- Leyes federales
- Reglamentos
- Normas Oficiales Mexicanas (NOM) de carácter obligatorio.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)

De la Constitución Política se desprende el Artículo 4° párrafo tercero en el cual se establecen las leyes y en este caso particular la Ley General de Salud.

#### **4.2.1.1 Ley General de Salud (LGS)**

La Ley General de Salud es el documento por el cual se rigen todas las actividades que tienen inferencia con la Salud, por lo que en materia de medicamentos y su registro estipula lineamientos que se deben cumplir para llevar a cabo el registro del medicamento. Consta de 18 Títulos, entre los cuales se encuentra el Título 12 referente al Control Sanitario de Productos y Servicios de su Importación y Exportación, del cual se desprende el Capítulo IV de Medicamentos.

La Ley General de Salud en el artículo 194 bis define “a los medicamentos como insumos para la salud” (LGS, 2008) y en su artículo 195 establece que “la Secretaría de Salud emite las Normas Oficiales Mexicanas a las que debe sujetarse el proceso y las especificaciones de los insumos para la salud y que los medicamentos están normados por la FEUM.” (LGS, 2008)

Los medicamentos y otros insumos para la salud, los estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan, así como los plaguicidas, nutrientes vegetales y sustancias tóxicas o peligrosas, para su venta o suministro deben contar con autorización sanitaria, en los términos de la Ley General de Salud en su artículo 204 y demás disposiciones aplicables (LGS, 2008), y en su artículo 214 menciona que “las resoluciones sobre otorgamiento y revocación de autorizaciones sanitarias de medicamentos, así como las materias primas que se puedan utilizar en su elaboración la Secretaría de Salud (SSA) las publicará en el Diario Oficial de la Federación..” (LGS, 2008), la autorización “sólo se concederá cuando se demuestre que las sustancias contengan o reúnan las características de seguridad y eficacia exigidas” (LGS, Artículo 222), y “la autorización sólo será otorgada por la SSA o por los gobiernos de las entidades federativas en el ámbito de sus respectivas competencias, en los términos de la Ley General de Salud y demás disposiciones aplicables” (LGS, Artículo 369, 2008)

En lo referente al tiempo por el cual es válida la autorización, la Ley General de Salud :En el artículo 370 menciona lo siguiente :“las autorizaciones sanitarias serán otorgadas por tiempo indeterminado, con las excepciones que establezca la LGS y en caso de incumplimiento de las disposiciones señaladas en la LGS, reglamentos, NOM’s y demás instrucciones generales que emita la SSA o de las aplicables a la FEUM, las autorizaciones serán revocadas” (LGS, 2008) y para ello “las autoridades sanitarias competentes expedirán las autorizaciones respectivas cuando el solicitante hubiere satisfecho los requisitos que señalen las normas aplicables y cubierto, en su caso, los derechos que establezca la legislación fiscal” (LGS, Artículo 371, 2008)

Por otra parte en lo referente al registro sanitario se marca lo siguiente:

Los medicamentos se clasifican:

1. Por su forma de preparación en: Magistrales, Oficinales y Especialidades Farmacéuticas.
2. Por su naturaleza en: Alopáticos, Homeopáticos y Herbolarios.

En el caso de los medicamentos genéricos, éstos entran dentro de la clasificación de medicamentos alopáticos, los cuales la LGS en su artículo 224 los define así:

“Alopáticos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, y se encuentre registrado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para medicamentos alopáticos”. (LGS, 2008)

También la LGS indica en su artículo 376 que, “requieren registro sanitario los medicamentos, estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan; equipos médicos, prótesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos”. El registro sólo podrá ser otorgado por la SSA, éste tendrá una vigencia de **5 años**, sin perjuicio de lo establecido en el artículo 378 de esta Ley, dicho registro podrá prorrogarse por plazos iguales, a solicitud del interesado, en los términos que

establezcan las disposiciones reglamentarias. Si el interesado no solicitara la prórroga dentro del plazo establecido para ello o bien, cambiara o modificara el producto o fabricante de materia prima, sin previa autorización de la autoridad sanitaria; la SSA procederá a cancelar o revocar el registro correspondiente. (LGS, 2008)

La Secretaría cuando otorga el registro a un medicamento, lo identifica al asignarle una clave alfanumérica y con las siglas SSA de acuerdo al Artículo 376-Bis:

“En el caso de medicamentos, estupefacientes y psicotrópicos, la clave de registro será única, no pudiendo aplicarse la misma a dos productos que se diferencien ya sea en su denominación genérica o distintiva o en su formulación. Por otra parte, el titular de un registro, no podrá serlo de dos registros que ostenten el mismo principio activo, forma farmacéutica o formulación, salvo cuando uno de éstos se destine al mercado de genéricos. En los casos de fusión de establecimientos se podrán mantener, en forma temporal, dos registros. (LGS, 2008)

#### **4.2.1.2 Reglamento de Insumos para la Salud (RIS)**

Tiene por objeto reglamentar el control sanitario de los Insumos y de los remedios herbolarios, así como el de los Establecimientos, actividades y servicios relacionados con los mismos. Está conformado por Títulos entre los cuales se encuentran las Disposiciones generales (Título I), Insumos (Título II) dentro del cual se encuentra el capítulo de Medicamentos genéricos (Capítulo VII), Remedios herbolarios (III), Establecimientos, Autorizaciones y Avisos (VI) entre otras. (COFEPRIS 2008)

Para que un producto sea reconocido por la Secretaría de Salud como medicamento, éste debe cumplir los requisitos que se mencionan en los siguientes artículos del RIS:

En el caso del artículo 8 dice que “La Secretaría fijará las características que deberá reunir un producto para ser considerado como medicamento u otro insumo en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos o en las Normas correspondientes”.

(RIS, 2008)

El Reglamento de Insumos para la Salud menciona en su artículo 167 que “para obtener el registro sanitario de un **medicamento alopático** se deberá presentar, exclusivamente:

- I. La información técnica y científica que demuestre:
  - a. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos;
  - b. La estabilidad del producto terminado conforme a las Normas correspondientes;
  - c. La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda;
- II. La información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida, y
- III. El proyecto de marbete.

Y cuando en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos no exista la información pertinente, podrá utilizarse la información de farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones y recomendaciones de organismos especializados u otras fuentes de información científica internacional. (RIS, 2008)

En el artículo 167-bis menciona: “Se podrá solicitar el registro de un medicamento genérico cuya sustancia o ingrediente activo esté protegido por una patente, con la finalidad de realizar los estudios, pruebas y producción experimental; dentro de los tres años anteriores al vencimiento de la patente, en este caso el registro se otorgará solamente al concluir la vigencia de la patente” (RIS, 2008)

En el artículo siguiente del RIS menciona que “Para ser titular del registro sanitario de un medicamento se requiere licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano”. (RIS, 2008)

#### **4.2.1.3 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)**

Es el documento oficial, elaborado y publicado por la Secretaría de Salud, en donde se establecen los métodos de análisis y las especificaciones técnicas que deben cumplir

los medicamentos, productos biológicos y biotecnológicos que se consumen en el país, así como sus fármacos, aditivos y materiales, ya sean importados o fabricados en el país. La versión vigente es la Novena edición y los suplementos son versiones actualizadas de la misma. Contiene las monografías de aditivos, fármacos y preparados farmacéuticos entre otros. (FEUM, 2008)

En la NOM-001-SSA-1993 en el numeral 1 instituye el procedimiento por el cual se revisará, actualizará y editará la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos menciona: “la FEUM es el documento legal instituido por la LGS donde se establecen los métodos generales de análisis y los requisitos sobre identidad, pureza y calidad que garantice que los fármacos (principios activos), aditivos, alimentos, medicamentos y productos biológicos, (vacunas y hemoderivados) sean eficaces, seguros, de acuerdo a las características del país, que es expedida y reconocida por la autoridad sanitaria competente”.

La octava edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos incluye un capítulo, sobre “Las características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario”, en el cual se especifica la documentación que debe incluirse para la autorización de registro sanitario de medicamentos y en el numeral 4 para medicamentos genéricos.

#### **4.2.1.4 Norma Oficial Mexicana (NOM)**

Las normas cumplen con el propósito de ser instrumentos de regulación y de lineamientos a seguir necesarios para los insumos en México.

Una NOM es una Norma Oficial Mexicana, que contiene la información, requisitos, especificaciones y metodología, que para su comercialización en el país, deben cumplir los productos o servicios a cuyos campos de acción se refieran. Son, en consecuencia, de aplicación nacional y obligatoria. (NOM, 2008)

Entre las normas mexicanas relativas al registro de medicamentos genéricos están: la

Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 “Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos”, la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993 “Etiquetado de Medicamentos”, la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 “Estabilidad de Medicamentos” y la NOM-177-SSA1-1998 “Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas”. Estas normas se pueden consultar en la página de internet de COFEPRIS y en la página de internet de la FEUM.

En el caso de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 “Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos”, los apartados que proporcionan información para el registro del medicamento son Documentación legal y técnica (No. 7) y Control de Fabricación (No. 9).

En la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993 “Etiquetado de Medicamentos”, los apartados son: Información que debe contener el etiquetado (No. 5), Leyendas (No. 6), Instructivos (No. 7) y Etiquetado de medicamentos genéricos intercambiables (No. 9).

En la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 “Estabilidad de Medicamentos” los apartados son: Medicamento conocido (No. 8) y Consideraciones generales (No. 9)

En la NOM-177-SSA1-1998 “Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas”, el apartado que proporciona información para el registro del medicamento es: Criterios y requisitos generales para las pruebas (No. 6).

## **5. PROPUESTA**

### **5.1. Dossier. Definición e importancia**

Es el expediente maestro del producto a registrar, es el conjunto de documentos que son sometidos a revisión ante la Secretaría de Salud, a la COFEPRIS y está compuesto de documentación oficial emitida por el Laboratorio que solicita registrar un medicamento y de documentación del DMF del fabricante del principio activo.

El dossier es el punto clave mediante el cual se autoriza la comercialización del producto en el país y al ser autorizado su registro sea declarado como eficaz y seguro.

La documentación proveniente del desarrollo de un producto es uno de los elementos que constituyen la documentación legal con la que debe contar el medicamento para el registro del mismo. Así también, toda una serie de documentos adicionales, que van desde la información de principios activos y excipientes, material de envase, además de la información necesaria para determinar la forma farmacéutica, así como la información farmacológica proveniente tanto de los estudios preclínicos y clínicos del medicamento de referencia como de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia serán necesarios para integrar el expediente legal del producto. [\(FEUM, 2008\)](#)

### **5.2. Características y contenido**

La documentación que debe contener un dossier dependerá del tipo de medicamento que se desee registrar ya sea un producto nuevo, biofármaco, importado, maquila, etc. Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos se clasifican según COFEPRIS de acuerdo a su naturaleza en: [\(COFEPRIS, 2008\)](#)

- Medicamentos Alopáticos.
- Medicamentos Herbolarios.
- Medicamentos Vitamínicos.
- Medicamentos Homeopáticos.

Y de acuerdo al Primer suplemento de la FEUM Octava edición se clasifican en:

- Medicamentos Nuevos.
- Medicamentos Genéricos.
- Medicamentos de Libre Venta.
- Medicamentos Herbolarios.
- Medicamentos Herbolarios de Libre Venta.

Contenido general de un Dossier:

- Indicaciones terapéuticas.
- Requisitos de Intercambiabilidad (para un medicamento genérico).
- Estudios preclínicos y clínicos (para un medicamento nuevo).
- Información para prescribir (IPP) tanto amplia como reducida.
- Proyecto de etiquetado
- Fórmula
- Materias primas
- Desarrollo farmacéutico
- Instalaciones
- Información de fabricación,
- Aseguramiento del proceso de esterilización
- Controles de materiales de envase
- Control del producto terminado
- Estudios de estabilidad
- Muestras y CLV ó CPF. ([FEUM, 2008](#))

### **5.3 Requisitos para obtener el registro de un medicamento**

A continuación se presentan las características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario de acuerdo al Reglamento de Insumos para la Salud. ([RIS, 2008](#))

### **5.3.1 Medicamento Alopático**

De acuerdo al RIS en su capítulo II de Registros, se menciona que para llevar a cabo el registro sanitario de un medicamento alopático, se debe presentar exclusivamente:

- I. La información técnica y científica que demuestre:
  - a. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos;
  - b. La estabilidad del producto terminado conforme a las Normas correspondientes;
  - c. La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda;
- II. La información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida, y
- III. El proyecto de marbete.

Cuando en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos no exista la información pertinente, podrá utilizarse la información de farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones y recomendaciones de organismos especializados u otras fuentes de información científica internacional. ([RIS, Artículo 167](#))

#### **5.3.1.1 Medicamentos genéricos**

En el Diario Oficial de la Federación (DOF) se publicó un decreto que reforma, disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud y entre ellas en el artículo 167 fracciones V y VI en el que señala lo siguiente:

**V.** Para Medicamentos Genéricos, en lugar de lo indicado en el inciso c de la fracción I, el informe de las pruebas de intercambiabilidad de acuerdo con las Normas correspondientes y demás disposiciones aplicables, y

**VI.** Identificación del origen y Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del fármaco expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen.

En caso de que el solicitante presente el certificado de la autoridad competente del país de origen y este provenga de países con los cuales la Secretaría no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de Buenas Prácticas de Fabricación, la Secretaría podrá verificar el cumplimiento de las mismas. En este caso, la autoridad fijará en un plazo no mayor a **veinte días hábiles**, la fecha en que se realizará la visita de verificación, conforme al procedimiento establecido por la Secretaría y publicado en el DOF. Si esta visita no se realiza en la fecha prevista por razones imputables a la Secretaría, se reprogramará como prioritaria.

La certificación de las Buenas Prácticas de Fabricación tendrá una vigencia de treinta meses. ([RIS, Artículo 167](#)).

A continuación se presentan los requisitos para el registro de medicamentos según la FEUM 8ª edición para medicamentos genéricos.

### **5.3.2 Requisitos para el registro de un Medicamento Genérico**

Para el registro de un medicamento genérico debe realizarse la investigación de la patente o medicamento de referencia, revisar que en el DMF del fabricante del principio activo contenga toda la información para la integración del Dossier ya que gran parte de la información proviene de ese documento además de la documentación legal.

La documentación técnica del principio activo que debe obtenerse del DMF está su estructura química, especificaciones incluyendo disolventes residuales e impurezas, caracterización, características FQ, proceso de fabricación y su diagrama de flujo con controles de proceso, métodos de análisis, certificados de análisis de por lo menos 3 lotes y en su caso del maquilador, cromatogramas de sustancias de referencia y muestras, justificación de especificaciones no farmacopeicas, validación del método analítico empleado, validación del proceso, pruebas de estabilidad, características del material de envase y en el caso de la documentación legal, ésta debe contener el certificado de BPF ó GMP sujeto a verificación, Nombre del fabricante (s) y domicilio(s)

completo de las instalaciones en donde se fabrica el fármaco o los fármacos.(DMF OFICHEM, 2008).

Para los proveedores de principios activos, las especificaciones y metodología ya sea interna o farmacopeica y sus certificados analíticos, en el caso de aditivos de origen animal, se debe solicitar certificados que aseguren la ausencia de organismos adventicios.

Y para los proveedores de material de empaque, solicitar las especificaciones del material de envase, métodos analíticos tanto del proveedor como los farmacopeicos y sus certificados analíticos.

A continuación se especifican cada una de las características para un medicamento genérico, siguiendo la numeración de acuerdo a la FEUM 8ª edición dando una breve descripción de cada una de ellas. (Tabla 1).

**Tabla 1. Descripción según FEUM de características de un fármaco genérico.**

**1. Para fines de registro no serán considerados como medicamentos genéricos y deberán cumplir con lo indicado en medicamentos nuevos:**

**1.1 Productos Biológicos inmunoterapéuticos y hemoderivados.**

**1.2 Productos obtenidos por biotecnología, exceptuándose los antibióticos, fungicidas y otros criterios de la autoridad sanitaria.**

En este punto se debe identificar si el producto se obtuvo por biotecnología es un producto biológico inmunoterapéutico ó hemoderivado, se aplican los puntos concernientes a medicamentos nuevos en el apartado de la FEUM con las normas aplicables para ello.

**2. Comparación con el medicamento de referencia.**

**2.1 Indicaciones Terapéuticas.**

**2.1.1 Establecer una comparación entre la indicación terapéutica propuesta y la actual del medicamento de referencia.**

Se identifica el medicamento innovador del producto que se va a registrar. Para conocer el producto innovador o de referencia se consulta la “Relación de producto innovador o de referencia” de COFEPRIS y en base al laboratorio fabricante consultar la información para prescribir y realizar la propia para el medicamento que se desea registrar. ([COFEPRIS, 2008](#))

**2.2 Condiciones de uso.**

**2.2.1 Establecer las condiciones prescritas de uso y dosificación recomendada en la indicación terapéutica previamente aprobada para el medicamento de referencia.**

En este caso se debe especificar la dosis y la vía de administración del producto genérico.

**2.2.2 Establecer que la vía de administración, la forma farmacéutica y el contenido del fármaco son las mismas que las del medicamento de referencia.**

Aquí se debe verificar que respecto del medicamento innovador o producto de referencia, se tenga la misma sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, así mismo utilice la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables.

**2.3 Fármaco o fármacos**

**2.3.1 Información que demuestre que el fármaco del medicamento es el mismo que el del producto de referencia.**

Igual que en el punto anterior, el medicamento debe tener el mismo principio activo de acuerdo al catálogo de medicamentos genéricos.

**2.4 Información para prescribir**

La información para prescribir medicamentos (IPP) debe presentarse en su versión amplia y reducida y solo es dirigida a los profesionales de la salud, la cual “será autorizada previamente para su publicación al momento de otorgar el registro del medicamento y debe incluir:

- I. La denominación distintiva, en su caso;
- II. La denominación genérica;
- III. La forma farmacéutica y formulación;
- IV. Las indicaciones terapéuticas;
- V. La farmacocinética y farmacodinamia;
- VI. Las contraindicaciones;
- VII. Las precauciones generales;
- VIII. Las restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia;
- IX. Las reacciones secundarias y adversas;
- X. Las interacciones medicamentosas y de otro género;
- XI. Las alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio;

Continuación Tabla 1

- XII.** Las precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad;
- XIII.** La dosis y vía de administración;
- XIV.** Las manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental;
- XV.** La presentación o presentaciones;
- XVI.** Las recomendaciones sobre almacenamiento;
- XVII.** Las leyendas de protección;
- XVIII.** El nombre y domicilio del laboratorio, y
- XIX.** El número de registro del medicamento ante la Secretaría.

En caso de que alguno de los datos anteriores no exista, se deberá señalar expresamente esta circunstancia.

De acuerdo al artículo 42 del RLGSMF “Cuando la autoridad requiera la versión reducida de la información para prescribir, ésta deberá contener los datos establecidos, con excepción de lo dispuesto en las fracciones V, XI y XVI”. (RLGSMF, 2008) y en el caso de Medicamentos Genéricos Intercambiables, se menciona en el capítulo II, artículo 50 que sólo “las especialidades farmacéuticas incluidas en el catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables podrán utilizar en su publicidad lo siguiente:

- I. Las siglas GI, su símbolo o logotipo;
- II. La denominación medicamento genérico intercambiable, o bien, las expresiones genérico o intercambiable, y
- III. Cualquier otra expresión, palabra, imagen o símbolo cuyo fin sea inducir al consumidor a la idea de que el medicamento publicitado es sustituto del producto original o innovador”. (RLGSMF, 2008).

**2.5 Proyecto de etiquetado.** De acuerdo con la **NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos**

## Continuación Tabla 1

**Proyecto de marbete:** Estos documentos deben 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 impresa la etiqueta del medicamento, así como la obligatoriedad de que aparezca en el envase primario y secundario con lo que se cumple la legislación y deberá escribirse en forma clara y precisa ajustándose a las dimensiones de los envases antes mencionados. El RIS en su artículo 24 establece la información sanitaria que debe contener la etiqueta con las características de acuerdo a la Norma de Etiquetado y la leyenda o símbolo que lo identifique como Medicamento Intercambiable. (RIS, 2008).

La Norma de Etiquetado de Medicamentos (NOM-072-SSA1-1993) en su numeral 5 menciona la información que debe contener el etiquetado, aquí se presentan la información en general:

### **Envases primarios y secundarios**

- Denominación genérica.
- Denominación distintiva (optativa para Medicamentos Genéricos).
- Forma farmacéutica.
- Concentración del fármaco.
- Fórmula.
- Declaración de la fórmula.
- Dosis.
- Vía de administración.
- Datos de conservación y almacenaje.
- Las leyendas de advertencia y precautorias.
- Expresión de la clave de registro sanitario.
- El número de lote.
- Fecha de caducidad.

## Continuación Tabla 1

-Datos del fabricante.

-Contenido.

-Precio máximo al público En el caso de Leyendas e Instructivos para el etiquetado se aplican los requerimientos del numeral 6 y 7 respectivos de la Norma. ([NOM-072-SSA1-1993](#))

También en la Norma se especifican los requerimientos para el etiquetado de Medicamentos Genéricos Intercambiables como son:

“Deberá contener, con excepción de la denominación distintiva, toda la información contenida en el numeral 5 de esta Norma, así como el símbolo G I, además deberá contener en la superficie principal de exhibición de los envases primario y secundario y, en su caso, en el adicional lo siguiente:

La denominación genérica.

El símbolo G I que se expresará en un lugar preferente de la superficie principal de exhibición de cada envase, de manera notoria, de color contrastante y perfectamente legible, el símbolo G I debe ser impreso, de acuerdo al apéndice normativo “A” de esta Norma.

### **3 Requisitos de Intercambiabilidad**

El RIS establece que los medicamentos destinados al mercado de genéricos serán únicamente las especialidades farmacéuticas que, en términos del Reglamento, sean intercambiables. ([RIS, Artículo 72](#)) y que “El Consejo de Salubridad General y la Secretaría, mediante publicación en el Diario Oficial de la Federación, determinarán las pruebas de intercambiabilidad, que deberán aplicarse de acuerdo a la normatividad correspondiente” ([RIS, Artículo 73](#)) por medio de “un catálogo que contenga la relación de los Medicamentos Genéricos Intercambiables, el cual mantendrá permanentemente actualizado.” ([RIS, Artículo 74](#)).

## Continuación Tabla 1

Para conocer el producto innovador o de referencia para realizar las pruebas de intercambiabilidad correspondientes deberá consultar la “Relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de Medicamentos Genéricos”, ahí se determinan las pruebas que deberán aplicárseles y señala el producto innovador o de referencia designado”.

### **3.1 Para medicamentos genéricos demostrar la intercambiabilidad de acuerdo a NOM-177-SSA1-1998.**

Como se mencionó anteriormente, el apartado que proporciona información para el registro es: Criterios y requisitos generales para las pruebas, (No. 6) el cual menciona los requisitos para realizar los estudios de perfil de disolución ó pruebas de bioequivalencia entre los cuales están:

-Utilizar como medicamento de referencia el indicado por la Secretaría.

- Para medicamentos que se presentan en más de una concentración, en la misma forma farmacéutica se puede realizar el estudio de bioequivalencia con una de las concentraciones y los resultados pueden ser extrapolables para las otras concentraciones.

- Se debe realizar con un lote estándar de producción o bien con un lote escalado.

Dentro de los criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad para considerar a un medicamento como GI están:

I Los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia son:

a) Las soluciones acuosas para uso parenteral;

b) Las soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos;

c) Los gases;

d) Los medicamentos tópicos de uso no-sistémico, cuya absorción no implique riesgo;

e) Los medicamentos para inhalación en solución acuosa, y

## Continuación Tabla 1

f) Los medicamentos para inhalación en suspensión y cuyo tamaño de partícula sea demostradamente igual al del innovador.

II. Todos los medicamentos sólidos orales, deberán someterse a pruebas de perfil de disolución.

III Para determinar si un medicamento debe ser sometido a pruebas de Bioequivalencia se seguirán los siguientes criterios: Forma farmacéutica, margen terapéutico estrecho, grupo terapéutico, farmacocinética, fisicoquímica. (COFEPRIS, 2008)

### **4 Fórmula (cualitativa y cuantitativa)**

Expresar la fórmula cualitativa-cuantitativa por unidad de dosificación, en caso de ésteres y sales expresar en forma de base, indicando excesos y en el caso de líquidos y semisólidos expresarlo de acuerdo a la NOM-072-SSA1-1993 vigente. En todos los casos indicar los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación FEUM o internacional.

Debe incluirse el tamaño de lote a fabricar para los lotes piloto y que la formulación por lote incluya todos los componentes utilizados en el proceso de fabricación, además de las cantidades.

### **5 Materias primas**

Solicitar al proveedor el DMF del principio activo, el cual debe contener nombre, estructura química, especificaciones incluyendo disolventes residuales e impurezas, caracterización del fármaco y características FQ.

#### **5.1 Fármaco**

**5.1.1** Nombre del químico, DCI y nombre comercial cuando proceda.

**5.1.2 Características físicas y químicas, incluyendo cuando proceda, para el tipo de fármacos sólidos, sus características de cristalinidad**

Se debe incluir también la información del potencial de isomerización, identificación de la estereoquímica o la formación de polimorfos.

### **5.1.3 Información de la fabricación del fármaco**

**5.1.3.1 Nombre del fabricante(s) y domicilio(s) completo de las instalaciones en donde se fabrica el fármaco o los fármacos.**

**5.1.3.2 Documento que compruebe el cumplimiento de BPF emitido por la autoridad competente del país de origen, el cual está sujeto a verificación**

De acuerdo a la fracción VI del artículo 167 del RIS menciona que “la Secretaría podrá verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación. En dicho supuesto, la autoridad fijará en un plazo no mayor a **veinte días hábiles**, la fecha en que se realizará la visita de verificación, conforme al procedimiento establecido”.

**5.1.3.3 Diagrama de flujo del proceso de fabricación y del envasado del fármaco, incluyendo controles de proceso**

Debe contener materiales iniciales, intermediarios, etapas críticas, reactivos y fármacos, disolventes utilizados, equipo y sus condiciones de operación y controles de proceso, identificando las etapas críticas.

**5.1.3.4 Documento del fabricante que avale que el proceso ha sido validado**

El fabricante del fármaco debe tener validado el proceso de fabricación del principio activo y así demostrar que su proceso es consistente para cada lote que fabrica.

### **5.1.4 Control del fármaco**

**5.1.4.1 Las especificaciones del fármaco, incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales**

En este caso el fabricante debe mencionar las especificaciones y pruebas farmacopeicas realizadas al principio activo, así también mencionar que disolventes utiliza, impurezas y el control de las mismas.

**5.1.4.2 Descripción de los métodos analíticos empleados para su evaluación indicando la monografía correspondiente a la FEUM y las sustancias de referencia requeridas. Cuando en FEUM no aparezca podrá recurrirse a otras farmacopeas. Para no farmacopeicos se deberá incluir el informe de la validación**

Aquí se debe hacer una investigación de los métodos analíticos en todas las farmacopeas ya que los métodos farmacopeicos ya están validados por lo cual se busca la preferencia de los mismos, además de comparar con el del fabricante.

**5.1.4.3 Certificado de análisis del fabricante del fármaco**

Se basan en la especificación de cada principio activo que se utiliza en la formulación del producto, y es referida a una Farmacopea reconocida internacionalmente y que avala la calidad del fármaco, el certificado cuenta con un número de lote único, en este documento se observa los resultados obtenidos en cada análisis realizado al material, así como la fecha nombre o iniciales del analista y dictamen del material y observaciones al mismo.

**5.1.4.4 Certificado de análisis del fabricante del medicamento o del solicitante del registro. Para el caso de maquilas, el certificado de análisis del maquilador**

Este documento deberá ser expedido por el Laboratorio fabricante del producto en papel membretado del laboratorio, y el cual contendrá lo indicado en las especificaciones así como:

- Nombre del producto.
- Número de lote.
- Resultados de análisis, incluyendo las observaciones y cálculos y la referencia a cualquier certificado de análisis.
- Fecha y número de análisis.

## Continuación Tabla 1

- Iniciales de la (s) persona(s) que llevaron a cabo los análisis.
- Iniciales de la (s) persona(s) que verificaron los análisis y los cálculos.
- Dictamen final (aprobado o rechazado), fecha y firma de persona responsable.
- Fecha de re-análisis o vigencia. ([Guía CIPAM, 2004](#))

### **5.1.4.5 Espectrogramas o cromatogramas tipo de las sustancias de referencia y de las muestras**

En el DMF se deben presentar las pruebas realizadas al principio activo como espectrofotometría UV, IR, de masas, NMR para confirmar la estructura en base al análisis espectral.

### **5.1.4.6 Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas**

En este caso debe mencionarse la justificación del porqué las especificaciones no son farmacopeicas y las pruebas que se realizaron al principio activo.

## **5.1.5 Material de envase primario**

### **5.1.5.1 Descripción y características físicas del material**

Debe estar descrito en el DMF del fabricante, el material que utiliza para el envasado del fármaco, debe incluir descripción, identificación, dimensiones y validación de métodos analíticos en caso de que sean internos.

### **5.1.6 Estudios de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.**

De acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005, "Estabilidad de Fármacos y Medicamentos", los apartados que proporcionan información son: Fármaco conocido (No. 8), y Consideraciones generales (No. 9) dependiendo del tipo de estudio (Estabilidad acelerada ó a largo plazo) y sus condiciones de almacenamiento, es el periodo mínimo y la frecuencia del análisis, en caso de ser importado debe estar de acuerdo a la Norma mexicana. Debe incluir el tipo y condiciones de estudio, protocolos utilizados, método analítico empleado, sistema contenedor cierre, validación y resultados además de conclusiones acerca de las condiciones de almacenamiento, tiempo de vida de ana

quel y reanálisis.

### **5.1.7 Fabricante alternativo del o los fármacos**

**5.1.7.1** Demostrar que las especificaciones y parámetros de calidad son esencialmente los mismos, del fármaco utilizado en los estudios de intercambiabilidad.

**5.1.7.2** Demostrar que los perfiles de disolución los medicamentos fabricados con el fármaco original y el alternativo son equivalentes. Si no procede la disolución se requiere justificación técnica o pruebas de bioequivalencia.

**5.1.7.3** Comparación de expedientes técnicos, para demostrar que no se detectan diferencias de procesos de fabricación que impacten en las características FQ y morfológicas del fabricante alternativo (Estudio de caracterización cristalográfica)

**5.1.7.4** Cumplir los numerales 5.1.3 al 5.1.6 (Desde información del fármaco hasta estudios de estabilidad).

### **5.2 Aditivos**

Los proveedores deben proporcionar información acerca de las especificaciones, métodos analíticos de acuerdo a farmacopea y en caso de ser metodología interna, que estén validados, además de incluir sus certificados analíticos.

#### **5.2.1 Nombre, descripción y función de cada uno de ellos, estén o no en el producto final**

Excipientes que se utilicen durante el proceso de fabricación ya sea al inicio, durante o al final del mismo.

#### **5.2.2 Especificaciones de cada uno de ellos incluyendo identificación, características físicas, pruebas farmacopeicas o no farmacopeicas que se lleven a cabo**

Las especificaciones de cada uno de los aditivos deben ser de acuerdo a la FEUM, en el caso de que no se encuentren, se pueden utilizar especificaciones de otras farmacopeas ó en el caso de métodos no farmacopeicos validar los métodos analíticos empleados.

**5.2.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para su evaluación, indicando en cada caso la monografía correspondiente a la FEUM. En el caso de no farmacopeicos, incluir informe de validación**

**5.2.4 Certificado de análisis de cada uno de los aditivos, emitido por el fabricante del medicamento. Para maquilas el certificado del maquilador**

**5.2.5 Para el caso de aditivos de origen humano o animal, debe presentarse información con respecto a la prevención de organismos adventicios**

En caso de utilizarse aditivos de origen animal ó humano, el proveedor debe presentar las pruebas correspondientes para evaluar la seguridad contra los organismos adventicios o presentar medidas para evitarlos.

**5.2.6 Para el caso de aditivos usados por primera vez en un medicamento, proporcionar información de su fabricación, caracterización y control, así como los datos que sustenten la seguridad de su uso**

Se deben detallar los procesos de manufactura, caracterización, además de información de seguridad de los aditivos utilizados por primera vez además de los controles implementados.

## **6 Desarrollo Farmacéutico**

Proporcionar la información de los estudios realizados para justificar lo siguiente:

### **6.1 Forma farmacéutica del medicamento**

Aquí se debe informar de los estudios realizados en el desarrollo del producto para determinar la forma farmacéutica del medicamento a registrar tomando en cuenta el uso y la vía de administración.

### **6.2 Formulación del medicamento**

Información sobre la selección y compatibilidad de los excipientes a emplearse para la fabricación del medicamento junto con el principio activo, además de características

que puedan influir en el fármaco tales como solubilidad, distribución del tamaño de partícula, cristalinidad, formación de polimorfos, etc.

### **6.3 Proceso de Manufactura**

El proceso de fabricación debe ser descrito de manera breve, además de incluir un diagrama de flujo del proceso de fabricación del producto, en él deben indicarse las etapas desde la entrada de las materias primas hasta el producto final, equipo utilizado en cada etapa y su capacidad, condiciones ambientales y de operación además de los puntos críticos a ser controlados durante el proceso de producción.

Tales procedimientos tendrán que ver con el control físico del producto, su cuantificación, los procedimientos para verificar la identidad de los principios activos y la metodología a seguir para la cuantificación de excipientes, ya que tiene un papel importante en la estabilidad del medicamento. ([Guía CIPAM, 2004](#))

### **6.4 Controles de proceso**

Puntos críticos a ser controlados en el medicamento durante su producción que puedan afectar la reproducibilidad de los lotes, además de la calidad.

### **6.5 Sistema contenedor-cierre.**

Información sobre el sistema contenedor cierre que se empleará, la adecuabilidad de la formulación con los componentes del material de envase primario y cierre además de las pruebas que determinaron que es el sistema adecuado para el medicamento de acuerdo a la NOM-073-SSA-2005 “Estabilidad de Medicamentos”.

## **7 Instalaciones**

### **7.1 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)**

**7.2 En el caso de que el medicamento se fabrique en instalaciones diferentes (maquila), incluir el certificado de BPF emitido por la autoridad correspondiente.**

### **8 Información de fabricación**

Cuando se fabrican lotes piloto o bien lotes para estudios de estabilidad, se deben contar con procedimientos de manufactura que describan detalladamente los pasos a seguir en una fabricación. Cada orden de manufactura deberá tener asignado un número de lote que será único, se incluye el nombre, número de piezas, cantidades de materia prima y materiales de acondicionamiento a utilizarse en la manufactura del producto.

Los pasos más relevantes de la manufactura deberán describirse a detalle, indicando secuencia de adición de materias primas, velocidad de agitación, tiempo de agitación, temperatura inicial, temperatura final y tiempo de secado, etc. en el procedimiento de fabricación.

Cualquier observación ya sea de las materias primas utilizadas o en el proceso de manufactura, deberá ser registrada, ya que estos detalles pueden ser importantes en la obtención adecuada o no de un producto a granel. Dentro de esta orden de manufactura es conveniente incluir las etapas de muestreo para el monitoreo del proceso así como, los resultados obtenidos de estas muestras, tomadas durante el proceso y los tiempos en que fueron recolectadas las muestras. Se cuenta con un PNO que describe los pasos a seguir para el muestreo, de tal manera que dicho muestreo sea representativo de la etapa muestreada o del lote fabricado.

Durante todo el proceso de manufactura se deberán monitorear los puntos que sean considerados como críticos, de acuerdo al diseño de experimento, se registrará en el procedimiento de fabricación el apego o desapego a lo original diseñado con la finalidad de establecer los parámetros de verificación cuando se realice el escalamiento. Se debe contar con un formato para que sea considerado como una orden de fabricación de lote piloto o lote de estabilidad. ([Anguiano, 1999](#))

**8.1 Diagrama de flujo del proceso de fabricación del medicamento incluyendo cuando sea requerido lo establecido en el numeral 9.**

Debe contener una descripción del proceso, materiales iniciales, intermediarios, etapas críticas, reprocesos, reactivos y fármacos, disolventes utilizados, equipo y sus condiciones de operación y controles de proceso, identificando las etapas críticas.

**8.2 Copia de la carátula de la orden de producción que contiene el surtido de los materiales de los lotes correspondientes a los estudios de estabilidad y certificados analíticos emitidos por el fabricante**

La orden de producción debe contener:

1. Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración, fecha de caducidad autorizada, tamaño de lote, cantidad por unidad de dosificación y cantidad por lote de cada uno de los componentes, incluyendo clave y nombre.

2. Procedimiento de producción el cual contiene las instrucciones completas y detalladas del producto:

Identificación del equipo que se empleará en el proceso.

-Verificación de servicios generales (vapor, vacío, aire y, todos aquellos requeridos para el proceso).

-Indicaciones para el lavado y, cuando sea necesario, la esterilización del equipo y envases primarios.

-Precauciones generales para el trabajador y el producto.

-Instrucciones completas y detalladas para la elaboración del producto, así como las medidas especiales que deberán tomarse durante el proceso.

-Indicaciones de ajustes de potencia si se requiere.

-Indicación de las cantidades máximas y mínimas aceptables tanto en los rendimientos a granel como al final del proceso.

-Indicación de las condiciones necesarias para el almacenamiento de granel.

-Instrucciones para la toma de muestras en las etapas que sea necesario.

(Guía CIPAM, 2004)

### **8.3 Controles de proceso**

Puntos críticos a ser controlados en el medicamento durante su producción que puedan afectar la reproducibilidad de los lotes, además de la calidad tales como pruebas y criterios de aceptación y así asegurar que el proceso está controlado.

### **8.4 Protocolo para la validación del proceso de fabricación del medicamento.**

Las validaciones nos permiten establecer requerimientos y criterios generales para el desarrollo de la Validación de Procesos de Manufactura; asimismo, demuestra en forma documentada que los procesos de manufactura son confiables y reproducibles conforme a las especificaciones establecidas. Nos permite garantizar la calidad de los productos y mejora de nuestros procesos productivos.

El Protocolo de Validación de Proceso es un documento que indica cómo se realizará la validación, incluyendo entre otras:

- Parámetros de prueba.
- Características de producto.
- Equipo de fabricación.
- Identificación de el (los) producto(s) que se van a fabricar usando este proceso.
- Identificación de los operadores y calificación del operador requerido.
- Descripción completa del proceso.
- Parámetros de proceso que se van a monitorear, y métodos para controlar y monitorear incluida la descripción, documentación y la evaluación de las etapas críticas.
- Métodos estadísticos para recolección y análisis de datos.
- Determinar qué se debe verificar / medir.
- Definir los criterios de aceptación / rechazo. ([Validación de procesos, 2008](#))

### **9 Aseguramiento del proceso de esterilización.**

Para el manejo de productos estériles o elementos que se utilicen en productos estériles presentar:

**9.1 Tipo y justificación del proceso de esterilización.**

**9.2 Controles del proceso de esterilización.**

**9.3 Informe de validación del proceso de esterilización**

Determinar el método de esterilización que se utilizará con el fin de asegurar que se comporte consistentemente y asegure la ausencia de microorganismos ya que es una etapa crítica del proceso para el producto final.

**10 Controles de materiales de envase**

La descripción del envase primario y las especificaciones del mismo de acuerdo a las características del producto, tomando en cuenta la adecuabilidad del medicamento con los componentes del material de envase primario.

**10.1 Especificaciones del envase primario y secundario**

Debe incluir las dimensiones y si es posible los dibujos proporcionados por el fabricante.

**10.2 Pruebas de calidad realizadas para envases primarios**

Si se utilizan métodos analíticos internos debe incluirse su validación.

**10.2.1 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase**

Las pruebas realizadas al envase primario son, tanto las realizadas por el proveedor como las realizadas para productos que se presentan en el capítulo general de envases primarios en la FEUM 8ª edición vigente entre las cuales están resistencia química, resistencia hidrolítica de superficies internas, hermeticidad etc.

**10.2.2 Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si son aplicables**

**10.2.3 Pruebas microbiológicas si son aplicables**

Dependiendo del tipo de envase se aplican las pruebas de atoxicidad y microbioló-

Continuación Tabla 1

gicas, en caso de no aplicarse, dar la justificación correspondiente.

#### **10.2.4 Pruebas de evaluación del sistema contenedor cierre**

**10.3 Certificados de análisis emitidos por el fabricante del producto para cada uno de los materiales del sistema contenedor-cierre empleados en el medicamento**

**10.4 Descripción y justificación de actividades del tratamiento realizadas a los envases primarios si son aplicables**

Las actividades que se realizan al envase primario con el fin de asegurar su control.

### **11 Control del producto terminado**

#### **11.1 Especificaciones**

**11.2 Métodos analíticos, incluyendo la descripción de las sustancias de referencia y la adecuabilidad para métodos farmacopeicos, anexando espectrogramas o cromatogramas tipo**

**11.3 Validación de los métodos analíticos indicados en el numeral 10.2 para el caso de métodos no farmacopeicos**

Los métodos analíticos utilizados para control del producto terminado en caso de ser farmacopeicos no es necesario realizar una validación. Sin embargo la Norma Oficial Mexicana de Estabilidad de fármacos y medicamentos NOM-073-SSA1-2005, indica que para medicamentos conocidos se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad los cuales deben encontrarse validados.

**11.4 Certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento y por el solicitante de registro**

**12. Estudios de estabilidad. De acuerdo con la NOM-073-SSA1-2005 Estabilidad de fármacos y medicamentos**

Los estudios de estabilidad deben de realizarse a los medicamentos nacionales o de importación, que se comercializan en el país, para poder garantizar la conservación de sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biológicas por un tiempo determinado y que tenían al momento de la fabricación, además de que ayuda a tener una evidencia documentada de la calidad del medicamento al avalar la vida útil del mismo, sus condiciones de almacenamiento y su caducidad.

Debe indicarse los lotes utilizados, las condiciones de estudio, protocolo, métodos analíticos, resultados, condiciones de almacenamiento, tiempo de vida de anaquel, de reanálisis y caducidad.

Para medicamentos genéricos, ya que se trata de medicamentos conocidos aplica el numeral 8 de la norma, realizando estudios de estabilidad acelerada con un periodo mínimo de estudio de 3 meses y una frecuencia de 0,1 y 3 meses y a largo plazo con un periodo mínimo de estudio de 12 meses y una frecuencia de 0, 3, 6, 9 y 12 meses. (Ver Tabla 2). A continuación se presenta la tabla para un caso general de un medicamento conocido.

**8.5.1. Caso general:**

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	3 meses	0, 1 y 3 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3, y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

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

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

**Tabla 2 Condiciones de estudio y duración para un medicamento conocido (NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos, 2005)**

El estudio debe incluir las pruebas requeridas dependiendo de su forma farmacéutica.

**13. Muestras**

Si la Secretaría de Salud lo requiere.

**14. En el caso de medicamentos de importación debe presentarse el CLV o el CPF emitido por la autoridad correspondiente**

Este documento debe ser expedido por el laboratorio fabricante y 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 que se trate. 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.

## 5.4 Diferencia entre Documentación para un registro de medicamento nuevo y un genérico

**Tabla 3** Características a cumplir para obtener el Registro Sanitario de acuerdo a la FEUM 8ª Edición

CARACTERÍSTICAS	TIPO DE MEDICAMENTO	
	NUEVO	GENÉRICO
1. Para fines de registro no serán considerados como medicamentos genéricos y deberán cumplir con lo indicado en medicamentos nuevos:		√
1.1 Productos Biológicos inmunoterapéuticos y hemoderivados.	----	√
1.2 Productos obtenidos por biotecnología, exceptuándose los antibióticos, fungicidas y otros criterios de la autoridad sanitaria		√
<b>2. Comparación con el medicamento de referencia</b>	----	√
2.1 Indicaciones Terapéuticas.	----	√
2.2.1 Establecer las condiciones prescritas de uso y dosificación recomendada en la indicación terapéutica previamente aprobada para el medicamento de referencia.	----	√
2.2 Condiciones de uso.	----	√
2.2.1 Establecer las condiciones prescritas de uso y dosificación recomendada en la indicación terapéutica previamente aprobada para el medicamento de referencia.	----	√
2.2.2 Establecer que la vía de administración, la forma farmacéutica y el contenido del fármaco son las mismas que las del medicamento de referencia.	----	√
2.3 Fármaco o fármacos.	----	
2.3.1 Información que demuestre que el fármaco del medicamento es el mismo que el del producto de referencia.	----	√
2.4 Información para prescribir. Descripción comparativa de la información para prescribir del medicamento y la del medicamento de referencia, estableciendo que son equivalentes.	----	√
<b>2.5 Proyecto de etiquetado.</b> De acuerdo con la NOM.	√	√
<b>3 Requisitos de Intercambiabilidad</b>	----	√
<b>4 Indicaciones terapéuticas</b>	√	----
4.1 Las indicaciones terapéuticas correspondientes las cuales deben estar fundamentadas en la información de estudios preclínicos y clínicos.	√	----
<b>5 Condiciones de uso</b>	√	----
5.1 Las condiciones prescritas de uso y la dosificación recomendadas en las indicaciones terapéuticas del medicamento las cuales deben estar fundamentadas en estudios preclínicos y clínicos.	√	----
5.2 La vía de administración, la forma farmacéutica y el contenido de fármaco por unidad de dosis del medicamento.	√	----
5.3 Para medicamentos genéricos demostrar la intercambiabilidad de acuerdo a NOM correspondiente vigente.	----	√

Continuación Tabla 3

CARACTERÍSTICAS	TIPO DE MEDICAMENTO	
	NUEVO	GENÉRICO
<b>6 Estudios preclínicos</b>	√	----
6.1 Farmacodinamia.	√	----
6.2 Farmacocinética.	√	----
6.3 Toxicología y seguridad.	√	----
6.4 Si algún estudio no proceda incluir la justificación.	√	----
6.5 Referencias bibliográficas.	√	----
<b>7 Estudios clínicos</b>	√	----
7.1 Estudios biofarmacéuticos.	√	----
7.2 Estudios farmacodinámicos.	√	----
7.3 Estudios de eficacia y seguridad.	√	----
7.4 Incluir justificación correspondiente, si algún estudio no procede.	√	----
7.5 Farmacovigilancia si el medicamento se comercializa en otros países.	√	----
7.6 Interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.	√	----
7.7 Referencias bibliográficas o evidencia documental sustentada.	√	----
7.8 En caso de medicamentos con más de un fármaco, justificación de la combinación, biodisponibilidad relativa entre la combinación, estudios clínicos para cada indicación terapéutica y en casos particulares previa justificación, estudios clínicos pueden ser sustituidos o complementados por alternativos.	√	----
7.9 En caso de medicamentos huérfanos, presentar protocolo de estudio clínico con reporte de casos y farmacovigilancia.	√	----
<b>8 Fórmula (cualitativa y cuantitativa)</b> Expresar la fórmula cualitativa-cuantitativa por unidad de dosificación, en caso de ésteres y sales expresar en forma de base, indicando excesos y en el caso de líquidos y semisólidos expresarlo de acuerdo a la NOM vigente. En todos los casos indicar los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación FEUM o internacional.	√	√
<b>8 Materias primas.</b>	√	√
8.1 Fármaco.	√	√
8.1.1 Nombre del Químico, DCI y nombre comercial cuando proceda.	√	√
8.1.2 En el caso de moléculas nuevas y a solicitud de la autoridad directamente al fabricante del fármaco, debe indicar fórmula estructural, incluyendo estereoquímica absoluta y relativa, fórmula molecular y masa molecular relativa. En caso de biofármacos obtenidos por ingeniería genética, establecer secuencia esquemática de aminoácidos, indicando puentes disulfuro, sitios de glicosilación y modificaciones postraduccionales.	√	----
8.1.3 Características físicas y químicas, incluyendo cuando proceda, para el caso de fármacos sólidos, sus características de cristalinidad.	√	√
8.1.4 Para el caso de fármacos biológicos es necesario establecer su actividad biológica, referida en unidades internacionales y reportar su actividad específica en UI por cada miligramo (UI/ mg).	√	----

Continuación Tabla 3

CARACTERÍSTICAS	TIPO DE MEDICAMENTO	
	NUEVO	GENÉRICO
8.1.3 Información de la fabricación del fármaco.	√	√
8.1.3.1 Nombre del fabricante (s) y domicilio (s) completo de las instalaciones en donde se fabrica el fármaco o los fármacos.	√	√
8.1.3.2 Documento que compruebe el cumplimiento de BPF emitido por la autoridad competente del país de origen, el cual está sujeto a verificación.	√	√
8.1.3.3 Solo a solicitud de la autoridad directamente al fabricante del fármaco, éste debe presentar listado de las materias primas utilizadas en la fabricación del fármaco e información con respecto a la calidad y el control de los mismos y para biofármacos, un resumen con información sobre seguridad viral de los materiales de partida provenientes de fuentes biológicas.	√	----
8.1.3.4 Diagrama de flujo del proceso de fabricación y del envasado del fármaco, incluyendo controles de proceso.	√	√
8.1.3.5 Documento del fabricante que avale que el proceso ha sido validado.	√	√
8.1.3.6 Para moléculas nuevas la autoridad podrá solicitar la descripción y la discusión de las modificaciones significativas realizadas al proceso de fabricación y a las especificaciones del fármaco utilizados en los lotes empleados en las diferentes etapas de los estudios de investigación del medicamento.	√	----
<b>8.1.4 Caracterización</b>	√	----
8.1.4.1 Información con respecto a las impurezas asociadas al fármaco y a su proceso de fabricación, así como información de los disolventes residuales.	√	----
8.1.4.2 Para moléculas nuevas y a solicitud de la autoridad, presentar evidencia de la conformación de la estructura, describiendo la ruta sintética y los espectrogramas de los análisis, identificación de estereoquímica, isomerismo y formación de polimorfos. En biofármacos información de la estructura primaria, secundaria y de niveles superiores; formas postraduccionales; actividad biológica, pureza y propiedades inmunoquímicas cuando sea relevante.	√	----
<b>8.1.5 Control del fármaco</b>	√	√
8.1.5.1 Las especificaciones del fármaco, incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales.	√	√
8.1.5.2 Descripción de los métodos analíticos empleados para su evaluación indicando la monografía correspondiente a la FEUM y las sustancias de referencia requeridas. Cuando en FEUM no aparezca podrá recurrirse a otras. Para no farmacopeicos se deberá incluir el informe de la validación.	√	√
8.1.5.3 Certificado de análisis del fabricante del fármaco.	√	√
8.1.5.4 Certificado de análisis del fabricante del medicamento o del solicitante del registro. Para el caso de maquilas, el certificado de análisis del maquilador.	√	√
8.1.5.5 Espectrogramas o cromatogramas tipo de las sustancias de referencia y de las muestras.	√	√
8.1.5.6 Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas.	√	√
8.1.6 Material de envase primario.	√	√
8.1.6.1 Descripción y características físicas del material.	√	√
8.1.7 Estudios de estabilidad de acuerdo con la norma oficial mexicana correspondiente vigente.	√	√

Continuación Tabla 3

CARACTERÍSTICAS	TIPO DE MEDICAMENTO	
	NUEVO	GENÉRICO
8.1.8 Fabricante alternativo del o los fármacos.	√	√
8.1.8.1 Demostrar que las especificaciones y parámetros de calidad son esencialmente los mismos, del fármaco utilizado en los <b>estudios de intercambiabilidad.</b>	----	√
8.1.8.2 Demostrar que las especificaciones y parámetros de calidad son esencialmente los mismos, del fármaco utilizado en el <b>lote para estudios clínicos.</b>	√	----
8.1.8.3 Demostrar que los perfiles de disolución los medicamentos fabricados con el fármaco original y el alternativo son equivalentes. Si no procede la disolución, se requiere justificación técnica o pruebas de bioequivalencia.	√	√
8.1.8.4 Comparación de expedientes técnicos, para demostrar que no se detectan diferencias de procesos de fabricación que impacten en las características FQ y morfológicas del fabricante alternativo (Estudio de caracterización cristalográfica).	√	√
8.1.8.5 Cumplir los numerales para Información del fármaco y su control.	√	√
8.1.9 Para biofármacos obtenidos por ingeniería genética debe presentarse:	√	----
9.1.9.1 Origen e historia de los bancos celulares maestro y de trabajo.	√	----
8.1.9.2 Información sobre estabilidad genética de los bancos celulares durante la producción y almacenamiento, microorganismos contaminantes y presencia de virus endógenos.	√	----
8.1.9.3 Información sobre el medio de cultivo, así como el informe de la validación del ciclo de esterilización.	√	----
8.1.9.4 Resumen del proceso de fabricación incluyendo:	√	----
8.1.9.5 Resumen del proceso de extracción.	√	----
8.1.9.6 Resumen del proceso de purificación.	√	----
<b>8.2 Aditivos</b>	√	√
8.2.1 Nombre, descripción y función de cada uno de ellos, estén o no en el producto final.	√	√
8.2.2 Especificaciones de cada uno de ellos incluyendo identificación, características físicas, pruebas farmacopeicas o no farmacopeicas que se lleven a cabo.	√	√
8.2.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para su evaluación, indicando en cada caso la monografía correspondiente a la FEUM. En el caso de no farmacopeicos, incluir informe de validación.	√	√
8.2.4 Certificado de análisis de cada uno de los aditivos, emitido por el fabricante del medicamento. Para maquilas el certificado del maquilador.	√	√
8.2.5 Para el caso de aditivos de origen humano o animal, debe presentarse información con respecto a la prevención de organismos adventicios.	√	√
8.2.6 Para el caso de aditivos usados por primera vez en un medicamento, proporcionar información de su fabricación, caracterización y control, así como datos que sustenten la seguridad de su uso.	√	√
<b>9 Desarrollo Farmacéutico</b>	√	√
9.1 Forma farmacéutica del medicamento.	√	√
9.2 Formulación del medicamento.	√	√

Continuación Tabla 3

CARACTERÍSTICAS	TIPO DE MEDICAMENTO	
	NUEVO	GENÉRICO
9.3 Proceso de Fabricación.	√	√
9.4 Controles de proceso.	√	√
9.5 Sistema contenedor-cierre.	√	√
<b>10 Instalaciones</b>	√	√
10.1 Certificado de BPF.	√	√
10.2 En el caso de que el medicamento se fabrique en instalaciones diferentes (maquila), incluir el certificado de BPF emitido por la autoridad correspondiente.	√	√
<b>11 Información de fabricación</b>	√	√
11.1 Diagrama de flujo del proceso de fabricación del medicamento incluyendo cuando sea requerido lo establecido en el numeral 4.9.	√	√
11.2 Copia de la carátula de la orden de producción que contiene el surtido de los materiales de los lotes correspondientes a los estudios de estabilidad y certificados analíticos emitidos por el fabricante.	√	√
11.3 Controles de proceso.	√	√
11.4 En caso de medicamento biológicos y biotecnológicos debe comprobarse que los controles durante el proceso.	√	----
11.5 Protocolo para la validación del proceso de fabricación del medicamento.	√	√
12.1 Tipo y justificación del proceso de esterilización.	√	√
12.2 Controles del proceso de esterilización.	√	√
12.3 Informe de validación del proceso de esterilización.	√	√
<b>13 Controles de materiales de envase</b>	√	√
13.1 Especificaciones del envase primario y secundario.	√	√
13.2 Pruebas de calidad realizadas para envases primarios.	√	√
13.2.1 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase.	√	√
13.2.2 Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si son aplicables.	√	√
13.2.3 Pruebas microbiológicas si son aplicables.	√	√
13.2.4 Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.	√	√
13.3 Certificados de análisis emitidos por el fabricante del producto para cada uno de los materiales del sistema contenedor-cierre empleados en el medicamento.	√	√
13.4 Descripción y justificación de actividades del tratamiento realizadas a los envases primarios si son aplicables.	√	√
<b>14 Control del producto terminado</b>	√	√
14.1 Especificaciones.	√	√
14.2 Métodos analíticos, incluyendo la descripción de las sustancias de referencia y la adecuabilidad para métodos farmacopeicos, anexando espectrogramas o cromatogramas tipo.	√	√
14.3 Informe de Validación de los métodos analíticos indicados en el numeral en las pruebas de calidad a los envases para el caso de métodos no farmacopeicos.	√	√
14.4 Certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento y por el solicitante de registro.	√	√
14.4.1 Para el caso de medicamentos huérfanos, certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento.	√	----

Continuación Tabla 3

CARACTERÍSTICAS	TIPO DE MEDICAMENTO	
	NUEVO	GENÉRICO
<b>15. Estudios de estabilidad.</b> De acuerdo con la NOM vigente	√	√
15.1 En caso de medicamentos huérfanos serán suficientes los realizados por el fabricante del fármaco y del medicamento.	√	√
<b>16. Muestras</b> (Si la Secretaría de Salud lo requiere).	√	√
<b>17. En el caso de medicamentos de importación debe presentarse el CLV</b> o el CPF emitido por la autoridad correspondiente.	√	√
17.1 Para medicamentos huérfanos, de no ser posible, presentar la justificación correspondiente	√	---

Las diferencias principales entre las características que debe cumplir un medicamento nuevo y un genérico para el registro sanitario son la comparación con el medicamento de referencia, comparación de indicaciones terapéuticas y requisitos de intercambiabilidad en caso de medicamentos genéricos y caracterización del fármaco en caso de moléculas nuevas, biofármacos, estudios preclínicos y clínicos, fármacos obtenidos por ingeniería genética e información sobre medicamentos huérfanos para el caso de registro de medicamentos nuevos.

### 5.5 Documentación a presentar ante COFEPRIS para el registro del Medicamento Genérico

Existe un conjunto de formatos que la COFEPRIS emite para que el fabricante o la persona que desea registrar incluyan la información de su producto y pueda ser analizada, entre ellos están:

1. Formato de solicitud, el cual debe estar debidamente llenado conforme a la guía de los nuevos formatos (Ver Anexo A).
2. Copia del Comprobante del pago de derechos (Acuerdo Registro Federal de Trámites Empresariales) (RFTE), el cual deberá corresponder al tipo de medicamento y en su caso anexar la parte de pago complementario.
3. Fotocopia de la Licencia Sanitaria actualizada en la cual figuren las líneas de fabricación autorizadas.
4. Comprobante de Aviso de Responsable Sanitario.

5. Carta de asignación de Denominaciones distintivas (5 nombres probables).
6. Proyectos de marbete e Instructivo por duplicado conforme a la NOM-072-SSA-1993.
7. IPP por duplicado en sus versiones amplia y reducida de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Publicidad.
8. Copia del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

Cada una de las hojas del formato debe ser llenado debidamente, en la primera hoja deben incluirse los datos de propietario del laboratorio o de la razón social del mismo, sí como su dirección y datos generales. (COFEPRIS, 2008). La información a presentar debe ser clara y concisa para no tener retrasos o prevenciones en el trámite, ya que al presentarse, se requieren aclaraciones que pueden retrasar la obtención del registro por parte de los dictaminadores, y también dar seguimiento a los trámites que se realicen ante COFEPRIS.

Los formatos se pueden descargar en la página de COFEPRIS y puede llenarse a computadora ó con letra de molde.

## **5.6 Modificaciones al registro**

Para obtener la autorización de modificaciones a las condiciones de registro de cualquier medicamento, deberá presentarse solicitud en el formato oficial dependiendo de la modificación a llevarse a cabo.

De acuerdo al RIS, Artículo 185 “para obtener la autorización de modificaciones a las condiciones de registro de cualquier medicamento, deberá presentarse solicitud en el formato oficial acompañada de los proyectos de Etiquetas y, en su caso, los proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir, así como, cuando proceda, de lo siguiente:

I.- Las pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma correspondiente, para los cambios en los procesos de fabricación, material de envases primarios, plazo de ca-

ducidad y de aditivos o excipientes;

II.- La justificación técnica por escrito que avale la necesidad o conveniencia de cambiar el envase primario;

III.- Las copias de las monografías de los aditivos y excipientes y sus referencias bibliográficas para cambios de dichos ingredientes;

IV.- El método de control y especificaciones de los fármacos y aditivos y producto terminado firmado por el responsable sanitario del Establecimiento, para cambios de proceso de fabricación, envases o aditivos y excipientes, y

V.- Lo señalado en el artículo 176 del presente Reglamento para cambios en la fabricación nacional a extranjera o de extranjera a nacional.”(RIS, 2008)

Y la Secretaría de Salud “resolverá las solicitudes de modificaciones a las condiciones de registro de acuerdo al tipo de modificación

I. En **cuarenta y cinco días**, cuando se trate de modificaciones que impliquen cambios en el proceso de producción;

II. **En treinta días**, cuando se trate de modificaciones a:

a. El plazo de caducidad;

b. Los aditivos, sin cambio en la forma farmacéutica;

c. Los envases primarios;

d. El cambio de fabricación nacional a fabricación extranjera, sin modificaciones en el proceso de producción;

e. El cambio de fabricación extranjera a fabricación nacional, sin modificación en el proceso de producción;

III. **En veinte días**, cuando se trate de modificaciones a:

a. El nombre o domicilio del titular del registro sin cambio en el proceso de producción;

- b. El nombre comercial del medicamento;
- c. El nombre o domicilio del fabricante extranjero, sin cambio en el proceso de producción;
- d. La presentación y contenido de los envases;
- e. Los envases secundarios, y
- f. Las condiciones de venta y suministro al público, sin cambios de indicación terapéutica y de formulación.

En caso de que la Secretaría no resuelva dentro del plazo antes señalado se entenderá procedente la solicitud. Y en su artículo 186 menciona que “Cuando se solicite más de un tipo de modificación al registro, el plazo máximo de respuesta será igual al mayor de los que resulten aplicables”. (RIS, 2008)

En el caso de que sean sólo modificaciones a los textos de la información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida, en el Artículo 187 menciona que la Secretaría tendrá para resolver la solicitud **veinte días**. En caso de no hacerlo en dicho plazo se entenderá procedente la solicitud. El solicitante presentará el proyecto de texto, así como la información bibliográfica que fundamente la modificación propuesta. (RIS, 2008).

Dentro de las modificaciones a las condiciones de registro (Ver tabla 3) se consideran:

- a) Modificación en los componentes o la composición de la fórmula, sin cambios en la forma farmacéutica, ni en el fármaco.
- b) Modificación de sitio de fabricación.
- c) Modificación en el tamaño de lote.
- d) Modificación en la fabricación.
- e) Modificación en el fármaco.
- f) Modificación en la indicación terapéutica.
- g) Modificación en el sistema contenedor-cierre.
- h) Modificación en el etiquetado o en la información para prescribir.
- i) Modificación de plazo de caducidad.
- j) Modificaciones múltiples relacionadas.

**Tabla 4 Modificaciones a las condiciones de registro, Niveles y Requerimientos (FEUM, 2008)**

TIPO DE MODIFICACIÓN		NIVEL 1 Modificación menor			NIVEL 2 Modificación moderada			NIVEL 3 Modificación mayor		
		Estudios estabilidad	Estudios intercambiabilidad	Documento	Estudios estabilidad	Estudios intercambiabilidad	Documento	Estudios estabilidad	Estudios intercambiabilidad	Documento
Componentes y composición de la Formulación		Un lote en estabilidad a largo plazo	No	Revisión anual de producto	*	No	Solicitud de Autorización	Si hay estudios previos *	De acuerdo al tipo de fármaco, FF y criterios establecidos en la NOM correspondiente	Solicitud de autorización
							Si no hay estudio previo, **			
Sitio de Fabricación		No	No	Revisión anual de producto	No	No	Solicitud de Autorización			
Tamaño de Lote		Un lote en estabilidad a largo plazo	No	Revisión anual de producto	*	No	Aviso			
Fabricación	Equipo	1 Lote en estabilidad a largo plazo	No	Revisión anual de producto	Si hay estudios previos *	No	Aviso			
					Si no hay estudio previo, **					
	Proceso	No	No	Revisión anual de producto	*	No	Aviso	Si hay estudios previos *	De acuerdo al tipo de fármaco, FF y criterios establecidos en la NOM correspondiente	Solicitud de autorización
							Si no hay estudio previo, **			
Fármaco		No	No	Revisión anual de producto	No	No	Revisión anual de producto	**	De acuerdo al tipo de fármaco, FF y criterios establecidos en la NOM correspondiente	Solicitud de autorización e informe del estudio de estabilidad del fármaco
Sistema contenedor-cierre		1 Lote en estabilidad a largo plazo	No	Revisión anual de producto	*	No	Aviso	**	No	Solicitud de autorización

\*Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo.

\*\* 3 Lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo

## 5.7 Documentos que se obtienen al registrar un medicamento

La Secretaría de Salud puede emitir un oficio en el que se informa del estado del registro y si requiere documentación, ésta debe enviarse para revisión después del plazo establecido.

El Reglamento de Insumos para la Salud en su capítulo III , artículo 165 y 166 de registros menciona el tiempo en que serán resueltas las solicitudes de registro sanitario de medicamentos: “Las solicitudes de registro sanitario de medicamentos alopáticos serán resueltas por la Secretaría, conforme con lo siguiente:

I. Cuando se trate de medicamentos que incluyan ingredientes activos y con indicaciones terapéuticas ya registradas en los Estados Unidos Mexicanos, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de **ciento ochenta días naturales**;

II. Cuando se trate de medicamentos cuyos ingredientes activos no estén registrados en los Estados Unidos Mexicanos, pero se encuentren registrados y se vendan libremente en su país de origen, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de **doscientos cuarenta días naturales** (RIS, 2008).

Y al otorgar el registro “lo identificará asignándoles una clave alfanumérica y las siglas SSA, que el titular del registro expresará en el etiquetado de los productos, conforme lo establezca la Norma correspondiente” (RIS, 2008).

La documentación que se obtiene al autorizarse el registro es:

1. Registro sanitario definitivo otorgado por la Secretaría de Salud (número de registro SSA).
2. Indicaciones autorizadas.
3. Formulación autorizada.
4. Marbetes autorizados.

## 5.8 Esquema de un fármaco genérico

### MEDICAMENTO GENÉRICO CISPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE

1. Para fines de registro no serán considerados como medicamentos genéricos y deberán cumplir con lo indicado en medicamentos nuevos:

#### 1.1 Productos Biológicos inmunoterapéuticos y hemoderivados.

Este inciso no aplica ya que Cisplatino Solución Inyectable no cae dentro de esta clasificación.

#### 1.2 Productos obtenidos por biotecnología, exceptuándose los antibióticos, fungicidas y otros criterios de la autoridad sanitaria

Este inciso no aplica ya que Cisplatino Solución Inyectable no se obtiene por biotecnología.

Fig. 1 Registro de un medicamento genérico como medicamento nuevo (consideraciones) (Zurich, 2008)

### a) Comparación con el medicamento de referencia

Fármaco(s)	Forma Farmacéutica	Concentración	Producto de Referencia	Registro sanitario	Titular
CINCOCAINA, Clorhidrato de / Caproato de PREDNISOLONA	Supositorios		SCHERIPROCT	52728 SSA	Bayer de México, S. A. de C. V.
CINCOCAINA, Clorhidrato de / POLICRESULENO	Pomada		PROCTOACID	90172 SSA	Altana Pharma, S. A. de C. V.
CINCOCAINA, Clorhidrato de / POLICRESULENO	Supositorios		PROCTOACID	89638 SSA	Nycomed, S. A. de C. V.
CINITAPRIDA, Bitartrato de	Comprimidos		PEMIX	403M2000 SSA	Industria Farmacéutica Andrómaco, S. A. de C. V.
CINITAPRIDA, Bitartrato de	Granulado		PEMIX	404M2000 SSA	Industria Farmacéutica Andrómaco, S. A. de C. V.
CINITAPRIDA, Bitartrato de	Solución		PEMIX	167M2002 SSA	Industria Farmacéutica Andrómaco, S. A. de C. V.
CIPROFIBRATO	Cápsulas		OROXADIN	296M92 SSA	Sanofi-Aventis de México, S. A. de C. V.
CIPROFLOXACINO	Comprimidos		CIPROXINA	261M87 SSA	Bayer de México, S. A. de C. V.
CIPROFLOXACINO	Comprimidos (liberación prolongada)		CIPRO XR	556M2003 SSA	Bayer de México, S. A. de C. V.
CIPROFLOXACINO	Solución Inyectable		CIPROXINA	038M90 SSA	Bayer de México, S. A. de C. V.
CIPROFLOXACINO	Suspensión		CIPROXINA	280M96 SSA	Bayer de México, S. A. de C. V.
CIPROFLOXACINO, Clorhidrato de / DEXAMETASONA	Solución (oftálmica)		DINILL-D	500M99 SSA	Allergan, S. A. DE C. V.
CIPROTERONA, Acetato de	Tabletas		ANDROCUR	341M79 SSA	Bayer de México, S. A. de C. V.
CIPROTERONA, Acetato de / ETINILESTRADIOL	Grageas		DIANE	081M80 SSA	Bayer de México, S. A. de C. V.
CIPROTERONA, Acetato de / Valerato de ESTRADIOL	Grageas		CLIMENE	187M92 SSA	Bayer de México, S. A. de C. V.
CISAPRIDA	Suspensión		ENTEROPRIDE	202M88 SSA	Sintefar, S. de R. L. de C. V.
CISAPRIDA	Tabletas		ENTEROPRIDE	203M88 SSA	Sintefar, S. de R. L. de C. V.
CISPLATINO	Solución Inyectable		PLATINOL	0510M79 SSA	Bristol-Myers Squibb de México, S. de R. L. de C. V.
CITALOPRAM	Tabletas		SEROPRAM	572M95 SSA	Lundbeck México, S. A. de C. V.
CITARABINA	Solución Inyectable IV		CYTOSTAR-U	74316 SSA	Pharmacia & Upjohn, S. A. de C. V.
CLARITROMICINA	Suspensión		KLARICID 125 12H	086M91 SSA	Abbott Laboratorios de México, S. A. de C. V.
CLARITROMICINA	Tabletas		KLARICID	27954 SSA	Abbott Laboratorios de México, S. A. de C. V.
CLARITROMICINA	Tabletas (liberación prolongada)		KLARICID O. D.	350M97 SSA	Abbott Laboratorios de México, S. A. de C. V.
CLARITROMICINA, Lactobionato de	Solución Inyectable	500mg	KLARICID I. V.	239M94 SSA	Abbott Laboratorios de México, S. A. de C. V.
CLEBOPRIDA	Cápsulas		DIMOFLEX	413M2003 SSA	Industria Farmacéutica Andrómaco, S. A. de C. V.

Fig. 2 Relación de Medicamentos de Innovadores o de Referencia (COFEPRIS, 2008)

## 2. Comparación con el medicamento de referencia.

El medicamento de referencia de acuerdo con Relación de Especialidades Farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables, publicado por la COFEPRIS es el producto de marca PLATINOL\* fabricado por Bristol Myers Squibb de México S. de R.L.

### 2.1 Indicaciones terapéuticas.

#### 2.1.1 Comparación entre la indicación terapéutica propuesta y la indicación terapéutica actual del medicamento de referencia

MEDICAMENTO GENÉRICO	MEDICAMENTO DE REFERENCIA
<p><b>INDICACIONES TERAPÉUTICAS</b></p> <p>Cisplatino Solución Inyectable está Indicado para el tratamiento de tumor testicular metastásico, en tumores de ovario metastásicos, así también para el tratamiento de tumores metastásicos refractarios a la quimioterapia, cáncer de vejiga avanzado, cáncer de cabeza y cuello así también cáncer pulmonar.</p> <p>Puede utilizarse como medicamento único o en combinación con otros agentes neoplásicos.</p>	<p><b>INDICACIONES TERAPÉUTICAS</b> Platinol* está indicado en lo siguiente:</p> <p>Tumores testiculares metastásicos: Platinol* está Indicado en el tratamiento establecido convencional o en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos aprobados en el tratamiento de pacientes con tumores testiculares metastásicos quienes previamente recibieron tratamiento quirúrgico o radioterapéutico apropiado.</p> <p>Tumores ováricos metastásicos: Platinol* está Indicado en el tratamiento convencional en combinación con otros agentes quimioterapéuticos apropiados en el tratamiento de pacientes con tumores ováricos metastásicos, quienes fueron tratados en forma apropiada con procedimientos quirúrgicos o radioterapéuticos. Platinol* como agente Individual esta Indicado como tratamiento de segunda línea en pacientes con tumores ováricos metastásicos refractarios a la quimioterapia habitual y que no recibieron previamente tratamiento con Platinol*.</p> <p>Cáncer vesical avanzado: Platinol* está Indicado como agente terapéutico Individual, en pacientes con cáncer vesical de células transicionales al que no se le puede ofrecer tratamiento local como la cirugía y/o la radioterapia.</p> <p>Carcinomas escamosos de cabeza y cuello: Platinol* está Indicado en el tratamiento combinado habitual con medicamentos quimioterapéuticos aprobados para su uso en pacientes con carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello como adyuvante a la cirugía apropiada y/o a procedimientos radioterapéuticos.</p> <p>Carcinoma pulmonar: Platinol* está Indicado en pacientes con cáncer pulmonar, tanto en el tipo histológico de células pequeñas como en el de células no pequeñas, en tratamiento combinado con medicamentos quimioterapéuticos aprobados o como adyuvante a cirugía apropiada y/o procedimientos radioterapéuticos.</p>

Fig. 3 Comparación entre IPP del medicamento de referencia y la propuesta (genérico) (Zurich, 2008)

## b) Condiciones de uso.

### CISPLATINO

#### Oncología.- Catálogo

Clave	Forma Farmacéutica	Indicaciones	Vía de administración y dosis
3046	<p>SOLUCIÓN INYECTABLE</p> <p>Cada frasco ampula con liofilizado</p> <p>o solución contiene:</p> <p>Cisplatino 10 mg</p> <p>Envase con un frasco ampula</p>	<p>Carcinoma del testículo y del ovario. Cáncer vesical avanzado.</p>	<p>Intravenosa</p> <p>Adultos y niños:</p> <p>En general se utilizan de 20 mg/m<sup>2</sup>/día, por cinco días, repetir cada 3 semanas ó 100 mg/m<sup>2</sup> una vez, repitiéndola cada cuatro semanas.</p> <p><b>FÁRMACO PRESCRITO POR ESPECIALISTAS</b></p>

Fig. 4 Cisplatino de acuerdo al Cuadro básico y Catálogo de Medicamentos (Zurich, 2008)

**2.2.2** Establecer que la vía de administración, forma farmacéutica y el contenido de fármaco por unidad de dosis del medicamento es el mismo que el de referencia.

MEDICAMENTO GENÉRICO	MEDICAMENTO DE REFERENCIA
<p><b>Vía de administración:</b> La solución reconstituida debe administrarse por vía IV y solo por infusión IV durante un periodo de 6-8 horas.</p> <p><b>Forma farmacéutica y formulación:</b> Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Cisplatino..... 10 mg</p> <p>Cada frasco ampula con liofilizado contiene Cisplatino..... 50 mg</p>	<p><b>Vía de administración:</b> La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y solo por infusión IV durante un periodo de 6-8 horas.</p> <p><b>Forma farmacéutica y formulación:</b> Cada frasco ampula con polvo liofilizado contiene: Cisplatino (Cis-diaminodloroplatino)..... 10 mg</p> <p>Cada frasco ampula con polvo liofilizado contiene: Cisplatino (Cis-diaminodloroplatino)..... 50 mg</p>

Fig. 5 Vía de administración y FF de acuerdo al medicamento de referencia (Zurich, 2008)

**c) Información para prescribir.**

2.4 Información para prescribir Reducidas	
MEDICAMENTO GENÉRICO	MEDICAMENTO DE REFERENCIA
<p><b>DESCRIPCIÓN</b></p> <p><b>CISPLATINO SOLUCION INYECTABLE</b></p> <p><b>FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN</b> Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Cisplatino ..... 10mg</p> <p>Cada frasco ampula con liofilizado contiene Cisplatino.....50 mg</p> <p><b>INDICACIONES TERAPÉUTICAS:</b></p> <p>Cisplatino Solucion inyectable esta indicado para el tratamiento de tumor testicular metastásico, en tumores de ovario metastásico, así también para el tratamiento de tumores metastásicos refractarios a la quimioterapia, cáncer de vejiga avanzado, cáncer de cabeza y cuello y para cáncer pulmonar. Puede utilizarse como medicamento único o en combinación con otros agentes neoplásicos</p>	<p><b>DESCRIPCIÓN</b></p> <p><b>PLATINOL* (CISPLATINO) EN POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE</b> Bristol-Myers Squibb Company</p> <p><b>FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN</b> Cada frasco ampula con polvo liofilizado contiene: Cisplatino (Cis-diaminodloroplatino).....10 mg</p> <p>Cada frasco ampula con polvo liofilizado contiene: Cisplatino (Cis-diaminodloroplatino).....50 mg</p> <p><b>INDICACIONES TERAPÉUTICAS</b> Platinol* está indicado en lo siguiente:</p> <p>Tumores testiculares metastásicos: Platinol* está indicado en el tratamiento establecido convencional o en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos aprobados en el tratamiento de pacientes con tumores testiculares metastásicos quienes previamente recibieron tratamiento quirúrgico o radioterapéutico apropiado.</p> <p>Tumores ováricos metastásicos: Platinol* está indicado en el tratamiento convencional en combinación con otros agentes quimioterapéuticos apropiados en el tratamiento de pacientes con tumores ováricos metastásicos, quienes fueron tratados en forma apropiada con procedimientos quirúrgicos o radioterapéuticos. Platinol* como agente individual está indicado como tratamiento de segunda línea en pacientes con tumores ováricos metastásicos refractarios a la quimioterapia habitual y que no recibieron previamente tratamiento con Platinol*.</p> <p>Cáncer vesical avanzado: Platinol* está indicado como agente terapéutico individual, en pacientes con cáncer vesical de células transicionales al que no se le puede ofrecer tratamiento local como la cirugía y/o la radioterapia.</p> <p>Carcinomas escamosos de cabeza y cuello: Platinol* esta indicado en el tratamiento combinado habitual con medicamentos quimioterapéuticos aprobados para su uso en pacientes con carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello como adyuvante a la cirugía apropiada y/o a procedimientos radioterapéuticos.</p> <p>Carcinoma pulmonar: Platinol* está indicado en pacientes con cáncer pulmonar, tanto en el tipo histológico de células pequeñas como en el de células no pequeñas, en tratamiento combinado con medicamentos quimioterapéuticos aprobados o como adyuvante a cirugía apropiada y/o procedimientos radioterapéuticos</p>

Fig. 6 Ejemplo de Información para prescribir (IPP) (Zurich, 2008)

<p><b>PRESENTACIONES</b></p> <p>Cisplatino se encuentra disponible como:</p> <p>Frasco ampula con 10 y 50 mg de cisplatino liofilizado para inyección</p> <p><b>RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO</b></p> <p>Consérvese a temperatura entre 15 y 25°C. Protéjase de la luz. No refrigerar o congelar.</p> <p><b>LEYENDAS DE PROTECCION</b></p> <p>Este medicamento debe ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.</p> <p><b>NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCION</b> Hecho en México por:</p>	<p><b>PRESENTACIONES</b></p> <p>PLATINOL* se encuentra disponible como:</p> <p>Frasco ampula con 10 y 50 mg de cisplatino liofilizado en polvo para inyección</p> <p><b>RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO</b></p> <p>Viales sin abrir de polvo seco son estables para la caducidad indicada en el envase, cuando se almacena a temperatura ambiente (25 ° C).</p> <p>La solución reconstituida es estable durante 20 horas a temperatura ambiente (25 ° C.). Solución removida del vial ámbar debe ser protegido de la luz si no es para ser utilizado dentro de las seis horas.</p> <p>Nota Importante: Una vez reconstituida, la solución debe mantenerse a temperatura ambiente (25° C). Si la solución reconstituida es refrigerada formará un precipitado.</p> <p>Deben considerarse procedimientos adecuados de manipulación y eliminación de los medicamentos contra el cáncer. Sobre este tema han sido publicadas varias directrices. No existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en las directrices son necesarios o apropiados.</p> <p>Para minimizar el riesgo de exposición cutánea, siempre use guantes impermeables al manipular los viales que contienen PLATINOL para uso inyectable. Esto incluye todas las actividades de manipulación en entornos clínicos, farmacias, almacenes, la configuración de la asistencia sanitaria y de origen, incluso durante el desembalaje y la inspección, el transporte dentro de un local, y la preparación y administración de dosis.</p> <p><b>LEYENDAS DE PROTECCION</b></p> <p>Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. El medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia anti neoplásica.</p> <p><b>NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCION</b> Importado y Distribuido en México por: BRISTOL MEYERS SQUIBB DE MEXICO S.A. de C.V. (DIVISION ONCOLOGIA)</p> <p><b>NO. DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO</b> Reg. Num. 0510M79, S.S.A. FEA-12704/95/IPPA</p>
---	--

Fig. 7 Ejemplo de Información para prescribir (IPP) (Zurich, 2008)

d) **Proyecto de Marbete.** De acuerdo con la **NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos.**

**2.5 Proyecto de etiquetado de acuerdo a la norma vigente**

---

**PROYECTO DE MARBETE PARA CAJA VENTA PÚBLICO**

---

XXX®  
Cisplatino 10 mg  
Solución Inyectable

Caja con un frasco ampula con liofilizado.

Fórmula:  
El frasco ampula con liofilizado contiene:  
Cisplatino..... 10 mg

DOSIS: La que el médico señale.  
VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.  
Reconstitúyase con 10 mL de Agua estéril para uso inyectable  
Léase instructivo anexo.  
No se administre si el cierre ha sido violado.  
Su venta requiere receta médica.  
Este medicamento debe ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.  
No se deje al alcance de los niños.   
No se use en el embarazo y la lactancia.  
Consérvese la caja bien cerrada a temperatura ambiente a no más de 25°C en un lugar seco.  
La solución reconstituida se conserva estable por 20 horas a temperatura ambiente a no más de 25°C. No refrigerar o congelar.  
Protéjase de la luz.

Lote  
Caducidad  
Reg. N° \_\_\_\_\_ SSAIV  
Precio Máximo al Público.

Hecho en México por:

©Marca Registrada.

Fig. 8 Ejemplo de Proyecto de Marbete para caja venta público de Cisplatino (Zurich, 2008)

**PROYECTO DE MARBETE PARA ETIQUETA DE FRASCO VENTA PUBLICO**

**XXX ®**  
Cisplatino 10 mg  
Solución Inyectable

Hecha la mezcla el frasco ampula contiene:

Cisplatino..... 10 mg

Vía de administración: Intravenosa.

Reconstitúyase con 10 mL de Agua estéril para uso inyectable.

Hecha la mezcla la solución se conserva estable por 20 horas a temperatura ambiente a no más de 25°C. No refrigerar o congelar.

Protéjase de la luz.

No se use en el embarazo y la lactancia.



Lote

Caducidad

Reg. N° \_\_\_\_\_ SSA

Hecho en México por:

® Marca Registrada

Fig. 9 Ejemplo de Proyecto de Marbete para frasco venta público de Cisplatino (Zurich, 2008)

### e) Requisitos de Intercambiabilidad.

**3 Requisitos de intercambiabilidad.**

**3.1 Demostrar la intercambiabilidad según la norma**

En acuerdo con los criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad, para considerar a un medicamento como genérico intercambiable, Cisplatino Solución inyectable aparece en la relación de medicamentos susceptibles de incorporarse al catálogo de genéricos con prueba de intercambiabilidad **A**, es decir no requiere someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia ya que se trata de un polvo para uso parenteral.

Fig. 10 Ejemplo de tipo de intercambiabilidad de Cisplatino (Zurich, 2008)

### f) Fórmula cualitativa y cuantitativa

Expresar la fórmula cualitativa-cuantitativa por unidad de dosificación, en caso de ésteres y sales expresar en forma de base, indicando excesos y en el caso de líquidos y semisólidos expresarlo de acuerdo a la NOM vigente. En todos los casos indicar los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación FEUM o internacional (FEUM, 2008)

**CISPLATINO 10 mg  
SOLUCIÓN INYECTABLE**

**FORMULA CUALITATIVA- CUANTITATIVA**

ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD POR FRASCO	REFERENCIA
Cisplatino	10 mg	FEUM
Excipiente 1	.. mg	FEUM
Excipiente 2	.. mg	FEUM
Agente de ajuste de pH *	c s para ajuste de pH	FEUM
Nitrógeno	c s	FEUM
Agua para Fabricación de Inyectables cbp**	10 mL	FEUM

\*cantidad necesaria para el ajuste de pH  
\*\*eliminada durante el proceso de liofilización

Fig. 11 Ejemplo de Fórmula Cualitativa- Cuantitativa de Cisplatino (Zurich, 2008)

## g) Materias primas.

**5 Materias primas**

**5.1 Fármaco**

**5.1.1 Nombre químico, Denominación Común Internacional (DCI)**

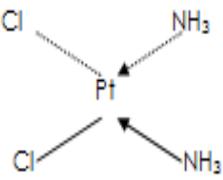
Nombre Químico: Cisplatino  
Cis-dicloro-diamino-platino (II)  
Cis-diamino-dicloro-platino (II)  
Cis-platino-diamino-dicloro (II)

Denominación Común Internacional (DCI): Cisplatino

**5.1.2 Características físicas y químicas**

Cisplatino es un agente antineoplásico cuya estructura molecular se muestra a continuación.

Estructura



Fórmula molecular:  $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$   
Peso molecular: 300.06  
Quiralidad: La molécula de Cisplatino no tiene centros quirales.  
Descripción: Cristales de color amarillo ó amarillo- naranja.  
Polimorfismo: Cisplatino se presenta como un único cristal, no presenta polimorfos.

Fig. 12 Ejemplo de integración de información del DMF de Cisplatino (Zurich, 2008)

## h) Control del fármaco

Aquí se incluyen las especificaciones del fármaco, incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales.

ESPECIFICACIONES DE MATERIA PRIMA CISPLATINO		
DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	REFERENCIA
Descripción	Polvo amarillo ó cristales amarillos ó naranja amarillento.	FEUM 8º Ed. 939-941
Solubilidad	Poco soluble en dimetilformamida; ligeramente soluble en agua; casi insoluble en alcohol.	FEUM 8º Ed. 939-941
Ensayos de identidad: • IR  • CLAR	El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde con el obtenido en una preparación similar de la SRef de cisplatino.  Observar los cromatogramas obtenidos en la valoración. El tiempo de retención del pico principal obtenido en el cromatograma de la preparación de la muestra corresponde con el tiempo de retención del pico principal obtenido en el cromatograma de preparación de la referencia.	FEUM 8º Ed. 939-941
Aspecto de la solución	La solución es clara	FEUM 8º Ed. 939-941
Color de la solución	El color de la solución no excede al de la solución de referencia GY5	FEUM 8º Ed. 939-941
pH	Entre 4,5 y 6,0	FEUM 8º Ed. 939-941
Tricloroaminoplatinato	No más de 1,0 %	FEUM 8º Ed. 939-941
Transplatino	No más del 2,0 %	FEUM 8º Ed. 939-941
Contenido de platino	Entre 64,42 % y 65,22%	FEUM 8º Ed. 939-941
Agua	No más de 1,0 %	FEUM 8º Ed. 939-941
Valoración	98,0% -102,0%	FEUM 8º Ed. 939-941

Fig. 13 Ejemplo de Especificaciones de Materia Prima Cisplatino (Zurich, 2008)

Descripción de los métodos analíticos empleados para su evaluación indicando la monografía correspondiente a la FEUM y las sustancias de referencia requeridas. Cuando en FEUM no aparezca podrá recurrirse a otras. Para no farmacopeicos se deberá incluir el informe de la validación.

MÉTODO ANALÍTICO DE MATERIA PRIMA CISPLATINO	
<b>DESCRIPCIÓN</b> Polvo amarillo o cristales amarillos o naranja amarillento.	
Colocar una porción de la muestra en un recipiente de vidrio incoloro y transparente, observar y describir su aspecto y color.	
<b>SOLUBILIDAD:</b> Poco soluble en dimetilformamida; ligeramente soluble en agua, casi insoluble en alcohol. Siempre que se menciona la solubilidad, debe entenderse que es el grado de disolución de un polvo dentro de 30 min en un disolvente a la temperatura de 25°C, con agitación vigorosa durante 30 s a intervalos de 5 min. Esta propiedad se expresa en los siguientes términos.	
<b>Términos</b>	<b>Partes de disolvente en volumen requerido para 1 parte de soluto</b>
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Poco soluble	De 31 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 101 a 1000 partes
Muy ligeramente soluble	De 1001 a 10000 partes
Casi insoluble	Más de 10000 partes
<b>IDENTIFICACIÓN</b> El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde con el obtenido en una preparación similar de la Sref de cisplatino	
<b>Preparación muestra.</b> Pulverizar en un mortero de ágata de 1,0 mg a 3,0 mg de la muestra. Agregar 100 mg de bromuro de potasio (previamente seco a 105°C	

Fig. 14 Ejemplo de Método analítico del principio activo Cisplatino (Zurich, 2008)

También se incluyen estudios de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

**Selección de Lotes**  
La prueba de estabilidad es desarrollada en 3 lotes en escala de producción.

No. 0010181.314  
No. 0009251.314  
No. 0009181.314

**Procedimientos y Criterios de prueba.**

Parámetros		Especificación	Programa completo	Programa reducido
Características	Visual	Polvo amarillo o cristales amarillos o naranja-amarillo	Si	Si
Identidad	Farmacopea Europea	Espectro de IR conforme a referencia	Si	
Identidad (sustancias relacionadas TLC)	Farmacopea Europea	Migración conforme a referencia	Si	
Apariencia de la Solución S1	Farmacopea Europea	Solución al 0.1% en 0.9 % NaCl es clara y no mas	Si	Si

Fig.15 Ejemplo de Estudios de Estabilidad de Cisplatino del proveedor (DMF OFICHEM, 2008)

**i) Aditivos.**

Nombre, descripción y función de cada uno de ellos, estén o no en el producto final.

**5.2 Aditivos**

**5.2.1 Nombre, descripción y función de cada aditivo, estén o no en el producto final.**

Los aditivos mencionados a continuación tienen su monografía respectiva en la FEUM edición vigente así como en el suplemento de la misma.

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	FUNCIÓN
Excipiente 1	Cristales cúbicos incoloros o polvo cristalino blanco	Agente proporcionador de tonicidad y estabilizante
Excipiente 2	Polvo cristalino blanco	Agente proporcionador de volumen
Excipiente 3	Líquido incoloro fumante	Agente acidificante
Agua para la Fabricación de Inyectables	Líquido incoloro, insípido e inodoro	Disolvente
Gas nitrógeno	Gas incoloro. No es inflamable y no mantiene la combustión. Un litro a 0°C y a una presión de 760 mm Hg pesa aproximadamente 1,251 g	Agente utilizado para desplazar el oxígeno del vial

Fig. 16 Ejemplo de descripción y función de aditivos Cisplatino (Zurich, 2008)

## j) Desarrollo Farmacéutico

Proporcionar la información de los estudios realizados para justificar la FF del medicamento.

**6. Desarrollo farmacéutico**

**6.1 Forma farmacéutica del medicamento**

El Cisplatino es un compuesto inorgánico formado por un átomo de platino rodeado por átomos de cloro y amonio en la posición cis del plano horizontal. Intracelularmente el agua es desplazada por el cloro formando complejos de platino altamente reactivos. Estos complejos inhiben el ADN a través de enlaces covalentes intracordonaes, intercordonaes y proteínas de cadena cruzada de ADN: El ADN forma aductos por el cisplatino inhibiendo la replicación y transcripción del ADN conduciendo a la ruptura y a la descodificación.

**Mecanismo de acción**

Se cree que el Cisplatino destruye células cancerosas uniéndose al ADN e interfiriendo con el mecanismo de reparación, eventualmente lleva a la muerte celular.

El proceso es de cinco pasos (Después de que la molécula de Cisplatino penetra en la membrana celular intacta) se forma una molécula de agua que reemplaza a un ión de cloro. Formando una estructura que puede unirse a un nitrógeno o a un nucleótido del ADN. Después un segundo cloro es reemplazado por otra molécula de agua y el platino se une a un segundo nucleótido. Estudios de la unión de cisplatino con ADN indican una preferencia por el nitrógeno 7 en dos guaninas adyacentes en la misma cadena. También se une a la adenina a través de filamentos en menor grado.

El complejo ADN-Cisplatino atrae la atención de HMG-1 (grupo de alta movilidad) y de otras proteínas reparadoras de ADN con una unión que se vuelve irreversible. La distorsión resultante del ADN previene la reparación efectiva. (La trans-isomerasa de cisplatino es incapaz de formar enlaces 1,2 intracadenarios y tiene una escasa actividad antineoplásica).

**FARMACOCINÉTICA**

Absorción oral	: Insignificante Se distribuyen en niveles altos en riñón, hígado e intestinos: se encuentra en la leche y se distribuye en terceros espacios tales como ascitis y el líquido pleural, puede cruzar la placenta.
Distribución	: Barrera de sangre del cerebro: cantidades de trazas Volumen de distribución: 11-12 L/m <sup>2</sup> ó 0.17-1.47 L/Kg Proteínas plasmáticas: Cisplatino no se une significativamente

Fig. 17 Ejemplo de integración del Desarrollo Farmacéutico de Cisplatino (Zurich, 2008)

### CONTROLES DE PROCESO

PROCESO	CONTROL DE PROCESO
Surtido de materias primas:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Area limpia, aprobada por Aseguramiento de Calidad</li> <li>• Orden de fabricación autorizada</li> <li>• Materias primas aprobadas por Aseguramiento de Calidad.</li> </ul>
Fabricación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipos limpios, aprobados por Aseguramiento de calidad</li> <li>• Incorporación de materias primas.</li> <li>• Tiempos de agitación en la incorporación de cada materia prima.</li> <li>• Verificación de temperatura.</li> </ul>
Preparación, Lavado, Esterilización y Despirogenización de Material de Envase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Areas limpias</li> <li>• Ciclos de Esterilización validados</li> <li>• Ciclos de Despirogenización validados</li> <li>• Verificación de Calidad de Agua</li> </ul>
Filtración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Filtración a través de membrana de 0.22 micras</li> </ul>
Llenado de frasco vial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprobación del frasco vial por Aseguramiento de calidad.</li> <li>• Volumen promedio:</li> <li>• Variación de volumen</li> <li>• Prueba de Hermeticidad</li> <li>• Análisis químico como producto a granel</li> </ul>
Liofilización	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de temperatura</li> <li>• Control de presión de vacío</li> </ul>
Acondicionamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipo limpio, aprobado por Aseguramiento de calidad</li> </ul>

**Fig. 18 Ejemplo de Controles de proceso de Cisplatino SI (Zurich, 2008)**

<p><u>Producto Intermedio:</u> Orden de adición, Medición de pH y analizar el granel para color, claridad, pH, gravedad específica y valoración de Cisplatino</p> <p><u>Filtración aséptica( 0.2 micras):</u> Prueba de integridad del filtro de membrana 0.2 micras (por punto de burbuja) en la etapa de pre y post filtración</p> <p><u>Llenado de viales y taponado parcial:</u> Peso de llenado, Velocidad de flujo del nitrógeno, velocidad de máquina</p> <p><u>Liofilización (congelación, puesta en vacío y secado secundario):</u> Monitorear durante el proceso la temperatura de las placas, del condensador, y del producto, presión y tiempos. Realizar determinación de humedad</p>
--

**Fig. 19 Ejemplo de Controles de proceso de Cisplatino SI (2) (Zurich, 2008)**

## k) Especificaciones.

**11.1 Especificaciones**  
 Cisplatino Solución Inyectable tiene monografía en FEUM edición vigente, por tanto las especificaciones a continuación mencionadas corresponden a dicha monografía.

**PRODUCTO TERMINADO  
 CISPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE**

DESCRIPCION	ESPECIFICACIÓN	REFERENCIA
Apariencia Liofilizado	Liofilizado homogéneo de color blanco ó amarillo a amarillo naranja, libre de impurezas visibles.	FEUM 8º Ed. 1511 - 1514
Aspecto de la Solución	La solubilidad es completa y la solución tan transparente como un volumen igual del diluyente y libre de partículas visibles	FEUM 8º Ed. 1511 - 1514
Ensayos de identidad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLAR</li> <li>• Capa delgada</li> </ul>	<p>El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde al obtenido en con la referencia.</p> <p>La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde en tamaño, color y Rf al obtenido con la de referencia.</p>	FEUM 8º Ed. 1511 - 1514
pH	Entre 3,5 y 6,2	FEUM 8º Ed. 1511 - 1514

Fig. 20 Ejemplo de Especificaciones para Cisplatino solución inyectable (Zurich, 2008)

I) Estudios de estabilidad. De acuerdo con la NOM vigente

12. Estudios de estabilidad

9. Consideraciones generales

9.1. El estudio de estabilidad de un medicamento debe incluir las pruebas para las características mencionadas a continuación en cada una de las formas farmacéuticas. Cuando el medicamento no requiere de alguna de las pruebas indicadas, se deberá sustentar técnicamente su eliminación.

PRUEBAS PARA SOLIDOS

	Tableta y Gragea	Cápsula	Polvo para reconstituir de uso oral	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Polvo de uso tópico	Polvo para inhalación
Apariencia	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Color	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Olor	✓2	✓2	✓2	NA	NA	NA
Ensayo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
pH	NA	✓1	NA	NA	NA	NA
Desintegración	✓3	✓3	NA	NA	NA	NA
Disolución	✓2	✓2	NA	NA	NA	NA
Dureza	✓4	NA	NA	NA	NA	NA
Humedad	✓	✓2	✓	✓	✓	✓
Resuspendibilidad	NA	NA	✓	✓	NA	NA
Tiempo de reconstitución	NA	NA	✓	✓	NA	NA
Contenido de Conservadores	NA	NA	✓2	✓2	✓2	✓2
Límite microbiano (inicio y final)	NA	✓	✓	NA	✓	✓
Esterilidad/Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial y final)	NA	NA	NA	✓	NA	NA

1 Cuando aplique.

2 Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable.

3 Cuando sea de uso parenteral.

4 Sólo para medicamentos multidosis.

Fig. 21 Ejemplo de pruebas de estudio de estabilidad de Cisplatino SI (solución inyectable) (Zurich, 2008)

## 6. CONCLUSIONES

De acuerdo a lo presentado, se concluye que para el registro sanitario de un medicamento genérico debe realizarse la revisión de la información relacionada con el medicamento de referencia, tener la información técnica completa del DMF del fabricante del principio activo, así también del (los) fabricante (s) del (los) aditivos y material (es) de empaque, documentación legal, los informes de los estudios realizados y los formatos de COFEPRIS.

Las diferencias principales entre las características que debe cumplir un medicamento para el registro sanitario de un medicamento nuevo y un medicamento genérico son la comparación con el medicamento de referencia, requisitos de intercambiabilidad en caso de medicamentos genéricos y caracterización del fármaco, biofármacos, estudios preclínicos y clínicos y medicamento huérfano para medicamentos nuevos.

Y en cuanto a la Normatividad, los puntos en la Ley General de Salud aplicables al registro de medicamentos genéricos son: 194, 195, 204, 221-225, 310 y 376. En el caso del RIS los artículos 24,72, 73,165-168. Y en el RLGSMMP el artículo 42.

## 7. GLOSARIO

### DEFINICIONES

**Aditivo:** A toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.

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

**Biodisponibilidad:** A la proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

**Certificado de Libre Venta:** Documento emitido por la autoridad competente de un país en el cual se avala la comercialización de un medicamento por un Laboratorio Farmacéutico bajo las condiciones sanitarias autorizadas.

**Cromatograma o espectrograma tipo:** A la figura gráfica representativa de la respuesta analítica derivada de la aplicación de la técnica y el método analítico correspondiente.

**Estabilidad:** Es la capacidad de un fármaco o de un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

**Estudios de estabilidad:** A las pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.

**Etiqueta:** A cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica que se haya escrito, impreso, estarcido, marcado, marcado en relieve o en hueco-grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible de contener el medicamento incluyendo el envase mismo.

**Fármaco (ingrediente activo farmacéutico):** Es la sustancia natural o sintética que tiene alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

**Lote piloto:** Es el lote elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción. En el caso de formas farmacéuticas sólidas deberá corresponder al menos al 10 por ciento del lote de producción ó 100000 tabletas o cápsulas.

**Materia prima:** Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos naturales o sintéticos.

**Medicamento:** 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.

**Medicamento Genérico:** A la especialidad farmacéutica que ha demostrado intercambiabilidad con el medicamento de referencia.

**Medicamento Genérico Intercambiable:** Especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de haber cumplido con las pruebas reglamentarias, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes al medicamento innovador o producto de referencia, se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos

Genéricos Intercambiables y se identifica con su Denominación Genérica.

**Medicamento de libre venta:** A los medicamentos que para adquirirse no requieren receta médica y que pueden expendirse en farmacias y en otros establecimientos comerciales autorizados.

**Modificación mayor:** A aquella que produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al nivel 3 de la Clasificación de Modificaciones.

**Modificación menor:** A aquella que no produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al nivel 1 de la Clasificación de Modificaciones. Esta modificación no requiere aviso ni autorización de la Secretaría de Salud.

**Modificación moderada:** A aquella que puede producir un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al nivel 2 de la Clasificación de Modificaciones.

**Organismo adventicio:** A las bacterias, levaduras, hongos, micoplasma o virus que potencialmente pueden contaminar células procarióticas o eucarióticas en la producción.

**Sistema contenedor-cierre:** Al conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen a la forma farmacéutica. Incluye tanto el envase primario como el secundario, si este último cumple la función de proporcionar protección adicional al producto.

**Producto innovador o de referencia:** Es aquel medicamento que resulta de un proceso de investigación, que está protegido por una patente y es fabricado exclusivamente por el laboratorio farmacéutico que lo desarrolló. Se denominan por el nombre de la sustancia activa y por un nombre o marca comercial.

**Protocolo de validación de proceso:** Un documento que indica cómo se realizará la validación, incluyendo parámetros de prueba, características de producto, equipo de fabricación, y puntos de decisión en lo que constituye un resultado de prueba aceptable.

**Validación:** A la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

**Protocolo de validación de proceso:** Un documento que indica cómo se realizará la validación, incluyendo parámetros de prueba, características de producto, equipo de fabricación, y puntos de decisión en lo que constituye un resultado de prueba aceptable.

**Validación:** A la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1.- Anguiano M. D. R. En el Marco de la Nueva Ley General de Salud: Mecanismo para el registro de Medicamentos. (Tesis de Licenciatura), Facultad de Química, México, UNAM., 1999.

2.-Arthur H. Kiev, Handbook of Pharmaceutical Excipients 3<sup>rd</sup> Edition, Pharmaceutical Press, pp.478-481

3.- BC Cancer Agency Drug Manual. BC Cancer Agency  
(<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/default.htm>) 27/03/08 15:00

4.- Cisplatino. Farmacopea Europea. European Directorate for the Quality of Medicines & Health care.  
([http://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web\\_View/mono/599](http://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web_View/mono/599)) 01/04/08 16:30

5.-Comisión Federal para la Protección y Riesgo Sanitarios. COFEPRIS  
(<http://www.cofepris.gob.mx/quees/cofepris.htm> ) 19/03/08 8:00

6.-COMISIÓN PERMANENTE DE LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS 2000. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Edit. COMISIÓN PERMANENTE DE LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 8ª ed. México. (<http://www.farmacopea.org.mx>) 21/04/08 18:00

7.- DMF Cisplatino OFICHEM B.V.

8.-Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Volumen I y II, Primer Suplemento, pp. 939-941, 1511-1514. Primer Suplemento.

9.-Goodman &Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, Edit. Mc Graw Hill, Tenth Edition, Vol. 2 pp.1432-1434.

10.- Guía CIPAM de Buenas Prácticas de Fabricación. Monografía técnica No. 13 Segunda Edición, México, 2004 pp. 18, 19, 21.

11.- Guía para el pago de Derechos para el Registro. COFEPRIS  
([http://www.cofepris.gob.mx/cis/xls/TARIFAS\\_DE\\_PAGOS\\_2008.xls](http://www.cofepris.gob.mx/cis/xls/TARIFAS_DE_PAGOS_2008.xls)) 13/05/08 13:35

12.-Guía Rápida para el llenado de formato de avisos 31 de julio 2008. COFEPRIS  
(<http://www.cofepris.gob.mx/cis/img/formato.gif>) 13/05/08 13:35

13.-Guía Rápida para el llenado de solicitudes 31 julio 2008. COFEPRIS  
([http://www.cofepris.gob.mx/cis/xls/Formato\\_Solicitudes.xls](http://www.cofepris.gob.mx/cis/xls/Formato_Solicitudes.xls)) 13/05/08 13:35

14.- Hacia una política farmacéutica integral para México. COFEPRIS  
(<http://www.cofepris.gob.mx/pyp/farmacopea/PoliticaFarmaceutica.pdf>) 23/06/08 9:30

15.- Información para Prescribir de PLATINOL de Bristol Myers Squibb.  
(<http://patient.cancerconsultants.com/druginserts/Cisplatin2.pdf>) 20/08/08 15:30  
(<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/cisplat.htm>) 20/08/08 15:30  
(<http://www.medicamentos.com.mx/Default.asp>) 20/08/08 15:30

16. Lieberman Hebert A., Lachman Leon; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral medications; Edit. Marcel Dekker, Vol. 1, Second edition, pp.361-385.

17.-Ley General de Salud. México: Diario Oficial de la Federación, última Reforma DOF 30 de Mayo de 2008

18.-Norma Oficial Mexicana

(<http://www.profeco.gob.mx/juridico/noms.asp>) 26/05/08 12:30

19.-Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 “Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos”. Diario Oficial de la Federación 15 de junio de 1998. México, D.F. 1998

20.-Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993 “Etiquetado de Medicamentos”. Diario Oficial de la Federación del 19 de diciembre de 1994. México, D.F. 1994

21.-Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, “Estabilidad de Medicamentos”. Diario Oficial de la Federación del 04 de enero de 2006. México, D.F. (2006)

22.-Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, “Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas”. Diario Oficial de la Federación del 07 de mayo de 1999, México, D.F., 1999

23.- Propuesta de Norma Oficial Mexicana, Requisitos técnicos para el registro de medicamentos y dispositivos médicos

([http://www.canacintra.org.mx/sector\\_industrial/medico/pnom.pdf](http://www.canacintra.org.mx/sector_industrial/medico/pnom.pdf)) 08/04/08 16:20

24.- Reglamento de Insumos para la Salud. México: Diario Oficial de la Federación DOF 2 de Enero de 2008

([http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg\\_LGS\\_MP.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MP.pdf)) 31/03/08 11:00

25.-Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad. D.O.F. 6 de Abril del 2008.

26.-Relación de Medicamentos de Referencia en COFEPRIS

(<http://www.cofepris.gob.mx/pyp/qi/pdf/Innovadores%20GI.pdf>) 17/03/08 16:00

27.-Sweetman, Sean C. Martindale, The complete Drug Reference, Edit: Pharmaceutical Press, 33<sup>rd</sup> edition, pp. 525-527.

28.-The Index Merck, Monografía No. 2378

29.- Trissel Laurence A. Handbook of injectable Drugs, American Society of Health-System Pharmacists, 11th Edition, pp. 332-341.

30. Vademécum Farmacéutico.

(<http://www.medicamentos.com.mx/Default.asp>) 03/07/08 8:30

31.- Validación de Procesos.

([www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/bpm-validacion-procesos-fda.ppt](http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/bpm-validacion-procesos-fda.ppt)) 11/07/08

13:00

9. ANEXO

ANEXO A

Solicitud de Registro de Medicamentos en COFEPRIS



COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION  
CONTRA RIESGOS SANITARIOS  
FORMATO DE SOLICITUDES

USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS  
No. DE INGRESO

No. RUPA

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO CONSULTE EL INSTRUCTIVO Y LA GUIA RAPIDA. LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA

1.- SOLICITUD DE:														
LICENCIA	<input type="checkbox"/>	ALTA O NUEVO <input type="radio"/> MODIFICACION <input type="radio"/>	<b>TIPO DE LICENCIA/OPERACION</b>		<input type="checkbox"/>	TEMPORAL <input type="checkbox"/> DEFINITIVA <input type="checkbox"/>	VISTA SANITARIA <input type="checkbox"/>							
REGISTRO	<input type="checkbox"/>		PRIMERA VEZ	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		AUTORIZACION <input type="checkbox"/>							
PERMISO	<input type="checkbox"/>		SUBSECUENTE	<input type="radio"/>										
CERTIFICADO	<input type="checkbox"/>		MODIFICACION	<input type="radio"/>										
			PRORROGA	<input type="radio"/>										
NOMBRE DEL TRAMITE:														
2.- MODIFICACION DE: (Solo en caso de haber seleccionado este campo en la sección 1)														
NUMERO DE DOCUMENTO A MODIFICAR:														
DICE / CONDICION AUTORIZADA					DEBE DECIR / CONDICION SOLICITADA									
SE EL ESPACIO ES INSUFICIENTE AÑADIR HOJA CON MODIFICACIONES														
3.- DATOS DEL ESTABLECIMIENTO														
CLAVE (CENAP)		DESCRIPCION DE CENAP												
NOMBRE DEL PROPIETARIO (PERSONA FISICA) O RAZON SOCIAL (PERSONA MORAL)							RFC							
DOMICILIO FISCAL CALLE Y NUMERO		COLONIA			DELEGACION O MUNICIPIO									
LOCALIDAD		CODIGO POSTAL		ENTIDAD FEDERATIVA										
RAZON SOCIAL O DENOMINACION DEL ESTABLECIMIENTO							RFC							
DOMICILIO DEL ESTABLECIMIENTO CALLE Y NUMERO		COLONIA			DELEGACION O MUNICIPIO									
LOCALIDAD		CODIGO POSTAL		ENTIDAD FEDERATIVA										
ENTRE CALLE				Y CALLE										
No. DE LICENCIA SANITARIA (*) O INDICAR SI PRESENTO AVISO DE FUNCIONAMIENTO.					RFC DEL RESPONSABLE SANITARIO O DE OPERACION Y FUNCIONAMIENTO									
HORARIO:		D	L	M	M	J	V	S	DE	A	TEL. (5)	FECHA DE INICIO DE OPERACIONES (S)		
		D	L	M	M	J	V	S	DE	A	FAX	____	____	____
												____	____	____
												____	____	____
NOMBRE DEL(LOS) REPRESENTANTE(S) LEGAL(ES):		CORREO ELECTRONICO DEL(LOS) REPRESENTANTE(S) LEGAL(ES)		PERSONAS AUTORIZADAS										
1.-		1.-		1.-										
2.-		2.-		2.-										
3.-		3.-		3.-										

(\*) EXCEPTO PARA ALIMENTOS, BEBIDAS ALCOHOLICAS, NO ALCOHOLICAS, ETC.

(S) SOLO PARA ALTA DE LICENCIA SANITARIA.

4.- DATOS DEL PRODUCTO.		PRODUCTO	PRODUCTO
1) NOMBRE DE LA CLASIFICACION DEL PRODUCTO O SERVICIO			
2) ESPECIFICAR			
3) INFORMACION ESPECIFICA DEL PRODUCTO			
4) NOMBRE (MARCA COMERCIAL) O DENOMINACION DISTINTIVA			
5) DENOMINACION COMIN INTERNACIONAL (DCI) O DENOMINACION EMERGENCIA O NOMBRE COMERCIO			
6) FORMA FARMACUTICA O FORMA FISICA			
7) TIPO DE PRODUCTO			
8) FRACCION AMCELARIA			
9) CANTIDAD DE LOTES			
10) UNIDAD DE MEDIDA			
11) CANTIDAD O VOLUMEN TOTAL			
12) NUMERO DE PIEZAS A FABRICAR			
13) Kg o g POR LOTE			
14) N.º DE PERMISO SANITARIO DE IMPORTACION O CLASE DE FABRILABOR			
15) N.º REGISTRO SANITARIO			
16) N.º DE ACTA			
17) PRESENTACION			
18) USO ESPECIFICO O PROCESO	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24		
19) CLASE DEL LOTE O LOTES			
20) INDICACIONES SIMTOMATICAS			
21) CONCENTRACION			
22) INDICACIONES TERAPÉUTICAS O DE USO			
23) FECHA DE FABRICACION			
24) FECHA DE CADUCIDAD			
25) TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO			
26) TEMPERATURA DE TRANSPORTE			
27) MEDIO DE TRANSPORTE O ADUNA DE ENTRADA			
28) IDENTIFICACION DE CONTENEDORES			
29) ENVASE PRIMARIO			
30) ENVASE SECUNDARIO			
31) TIPO DE EMBALAJE Y N.º DE UNIDADES DE EMBALAJE			
32) N.º DE PARTEA			
33) CLASE DEL CUADRO EMISCO O CATALOGO DEL SECTOR SALUD (CIBIS)			
34) REPRESENTACION DESTINADA A:	EXPORTACION <input type="checkbox"/> 01 <input type="checkbox"/> SECTOR SALUD <input type="checkbox"/> VENTA <input type="checkbox"/>		EXPORTACION <input type="checkbox"/> 01 <input type="checkbox"/> SECTOR SALUD <input type="checkbox"/> VENTA <input type="checkbox"/>
35) FABRICACION DEL PRODUCTO	NACIONAL <input type="checkbox"/> EXTRANJERO <input type="checkbox"/>		NACIONAL <input type="checkbox"/> EXTRANJERO <input type="checkbox"/>

4a.- CLASIFICACION DEL PRODUCTO O SERVICIO				
1. MEDICAMENTOS FARMACO	7. INGENIEROS QUIMICOS	13. ASEO Y LIMPIEZA	19. PLASTICOS	25. OTROS FUENTES DE RADIAACION IONIZANTE QUE DETERMINA LA 25 (TRATAMIENTO)
2. DISPOSITIVO MEDICO	8. ALIMENTOS	14. PERFUMERIA Y BELLEZA	20. NUTRIENTES VEGETALES (FERTILIZANTES)	26. EQUIPO O SUSTANCIAS PARA LA POTABILIZACION DE AGUA
3. REMEDIOS HERBOLARIOS	9. MOLUSCOS ENVALDOS	15. PROCEDIMIENTOS DE EMBELLECIMIENTO	21. FUENTES DE RADIAACION (DIAGNOSTICO)	
4. BIOLÓGICOS	10. BEBIDAS ALCOHOLICAS	16. SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS	22. SUSTANCIAS TONICAS O PULVERIZAS	
5. ESTUPEFACIENTES	11. BEBIDAS ALCOHOLICAS	17. CERAMICA	23. OTROS INJUNOS.	
6. PSICOTROPICOS	12. TABACO	18. JIJUETES		

NOTA: REPRODUCIR ESTA HOJA, TANTAS VECES COMO SEA NECESARIO DE ACUERDO A LO ESTABLECIDO POR TIPO DE TRAMITE.

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 01800-2014800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-5645372, O A LOS TELEFONOS 50-80-54-40, 50-80-54-41, 50-80-54-47, 50-80-54-74 DE LA COPEPRIS, EN EL D.F. Y AREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-420-4224

5.- DATOS DEL RESPONSABLE DE OPERACION Y FUNCIONAMIENTO O ASESOR ESPECIALIZADO.		
NOMBRE O RAZON SOCIAL		RFC
CALLE Y NUMERO	COLONIA	DELEGACION O MUNICIPIO
LOCALIDAD	CODIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA
HORARIO: (a)	DON TITULO PROFESIONAL DE:	
EXPEDIDO POR:	Nº. DE CEDULA PROFESIONAL	Nº. DE CERTIFICADO Y VIGENCIA
SERVICIOS QUE PRETENDE PRESTAR: (b)		

( a ) SOLO PARA RESPONSABLE DE LA OPERACION Y FUNCIONAMIENTO

( b ) SOLO PARA ASESOR ESPECIALIZADO EN SEGURIDAD RADIOLOGICA

6.- INFORMACION PARA CERTIFICADOS:
PAIS DE DESTINO
ESPECIFICAR CARACTERISTICAS

7.- PROTOCOLO DE INVESTIGACION
TITULO DEL PROTOCOLO
VIA DE ADMINISTRACION (Medicamentos o Dispositivos Médicos)
NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
NOMBRE(S) DE LA(S) INSTITUCION(ES) DONDE SE REALIZARA LA INVESTIGACION

DATOS DE LA OPERACION:	
8 A). PARA REGISTRO (MAQUILA NACIONAL)	
NOMBRE DEL MAQUILADOR NACIONAL (PERSONA FISICA) O RAZON SOCIAL (PERSONA MORAL)	
RFC	
CALLE Y NUMERO	COLONIA
DELEGACION O MUNICIPIO	
LOCALIDAD	CODIGO POSTAL
ENTIDAD FEDERATIVA	
ETAPA DEL PROCESO DE FABRICACION	Nº. DE LICENCIA SANITARIA O AVISO DE FUNCIONAMIENTO
NOMBRE DEL RESPONSABLE SANITARIO	RFC DEL RESPONSABLE SANITARIO
TELEFONO Y FAX	CORREO ELECTRONICO

8 B). FABRICACION, DISTRIBUCION O ALMACENAMIENTO DE PRODUCTOS IMPORTADOS	
NOMBRE DEL FABRICANTE EN EL EXTRANJERO PARA PRODUCTOS DE IMPORTACION (PERSONA FISICA) O RAZON SOCIAL (PERSONA MORAL)	
CALLE Y NUMERO	COLONIA
LOCALIDAD	
PAIS	CODIGO POSTAL
ESTADO	
NOMBRE DEL PROVEEDOR O DISTRIBUIDOR (PARA DISPOSITIVOS MEDICOS DE IMPORTACION)	
RFC (a)	
CALLE Y NUMERO	COLONIA
DELEGACION O MUNICIPIO (a)	
LOCALIDAD (a)	CODIGO POSTAL (a)
ENTIDAD FEDERATIVA (a)	
NOMBRE DEL ESTABLECIMIENTO QUE ACONDICIONARA O ALMACENARA LOS DISPOSITIVOS MEDICOS DE IMPORTACION (PERSONA FISICA) O RAZON SOCIAL (PERSONA MORAL)	
RFC	
CALLE Y NUMERO	COLONIA
DELEGACION O MUNICIPIO	
LOCALIDAD	CODIGO POSTAL
ENTIDAD FEDERATIVA	

8 C). IMPORTACION / EXPORTACION/ REGISTRO		
NOMBRE DEL FABRICANTE		RFC (a)
CALLE Y NUMERO	COLONIA	DELEGACION O MUNICIPIO (a)
LOCALIDAD (a)	CODIGO POSTAL (a)	ENTIDAD FEDERATIVA (a)
NOMBRE DEL PROVEEDOR O DISTRIBUIDOR		RFC (a)
CALLE Y NUMERO	COLONIA	DELEGACION O MUNICIPIO (a)
LOCALIDAD (a)	CODIGO POSTAL (a)	ENTIDAD FEDERATIVA (a)
NOMBRE DEL DESTINATARIO (destino final)		RFC
CALLE Y NUMERO	COLONIA	DELEGACION O MUNICIPIO (a)
LOCALIDAD	CODIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA
NOMBRE DEL FACTURADOR (b)		RFC
CALLE Y NUMERO	COLONIA	DELEGACION O MUNICIPIO
LOCALIDAD	CODIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA
PAIS DE ORIGEN		PAIS DE PROCEDENCIA
PAIS DE DESTINO		ADUANA DE ENTRADA/SALIDA

(a) SOLO CUANDO EL NOMBRE O LA RAZON SOCIAL SEA NACIONAL. (b) SOLO PARA PSICOTROPICOS, ESTUPEFACIENTES, Y PRECURSORES QUIMICOS.

### 9.- DATOS DE PUBLICIDAD

MEDIO PUBLICITARIO	
AGENCIA (Nombre o razón social)	
DOMICILIO DE LA AGENCIA (CALLE, No. Y LETRA, COLONIA, LOCALIDAD, C.P., TELEFONO, CORREO ELECTRONICO)	
NUMERO DE PRODUCTOS O TIPO DE SERVICIO	DURACION O TAMAÑO

NOTA: SE DEBERA PRESENTAR UNA SOLICITUD POR CADA PROYECTO Y MEDIO PUBLICITARIO

### 10.- AUTORIZACION DE TERCEROS

A). LABORATORIO DE PRUEBA	B) PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD PARA MEDICAMENTOS GENERICOS INTERCAMBIABLES
ANALISIS DE ALIMENTOS, BEBIDAS Y SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS Y PRODUCTOS DE PERFUMERIA Y BELLEZA <input type="checkbox"/> ANALISIS DE MUESTRAS AMBIENTALES <input type="checkbox"/> ANALISIS DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MEDICOS <input type="checkbox"/> OTRO (ESPECIFIQUE) _____ <input type="checkbox"/>	UNIDAD CLINICA <input type="checkbox"/> UNIDAD ANALITICA PARA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y/O BIODISPOSICION <input type="checkbox"/> UNIDAD ANALITICA PARA ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCION <input type="checkbox"/>

### C). UNIDADES DE VERIFICACION.

VERIFICACION DE ESTABLECIMIENTOS <input type="checkbox"/>	OTRO (ESPECIFIQUE) _____ <input type="checkbox"/>
MUESTREO <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>

DECLARO BAJO PROTESTA DECIR VERDAD QUE CUMPLO CON LOS REQUISITOS Y NORMATIVIDAD APLICABLE, SIN QUE ME EXIMAN DE QUE LA AUTORIDAD SANITARIA VERIFIQUE SU CUMPLIMIENTO, ESTO SIN PERJUICIO DE LAS SANCIONES EN QUE PUEDO INCURRIR POR FALSIDAD DE DECLARACIONES DADAS A UNA AUTORIDAD

LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACION CONFIDENCIAL. ¿ESTA DE ACUERDO EN HACERLOS PUBLICOS?

SI  NO

\_\_\_\_\_  
 NOMBRE Y FIRMA DEL PROPIETARIO, O REPRESENTANTE  
 LEGAL O RESPONSABLE SANITARIO O DE OPERACION