



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

---

---

**REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS  
ALOPÁTICOS, HERBOLARIOS Y BIOTECNOLÓGICOS  
DE USO HUMANO EN MÉXICO**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

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

**PRESENTA**

**BERENICE CRISTINA MÁRQUEZ SÁNCHEZ**



**MÉXICO, D.F.**

**2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor:** Juan Manuel Rodríguez

**VOCAL:**               **Profesor:** Ma. De los Dolores Campos Echeverría

**SECRETARIO:**       **Profesor:** Blanca Estela Rivero Cruz

**1er. SUPLENTE:**     **Profesor:** Raúl Lugo Villegas

**2° SUPLENTE:**       **Profesor:** Ángel Ávila Villagrán

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO 10, EDIFICIO F, FACULTAD DE QUÍMICA, CIUDAD UNIVERSITARIA**

**ASESOR DEL TEMA: DRA. BLANCA ESTELA RIVERO CRUZ**

**SUSTENTANTE: BERENICE CRISTINA MÁRQUEZ SÁNCHEZ**

# ÍNDICE

	<b>Abreviaturas</b>	i
	<b>Lista de Cuadros</b>	iii
	<b>Lista de Esquemas</b>	v
<b>1.-</b>	<b>Introducción</b>	1
<b>2.-</b>	<b>Objetivo</b>	3
<b>3.-</b>	<b>Generalidades</b>	4
	<b>3.1 Medicamentos Alopáticos</b>	4
	<b>3.1.1 OMS</b>	4
	<b>3.1.2 EMEA</b>	6
	<b>3.1.3 ICH</b>	10
	<b>3.1.4 FDA</b>	12
	<b>3.1.5 México</b>	13
	<b>3.2 Medicamentos Herbolarios</b>	20
	<b>3.2.1 OMS</b>	21
	<b>3.2.2 Comunidad Europea</b>	24
	<b>3.2.3 Japón</b>	25
	<b>3.2.4 China</b>	27
	<b>3.2.5 Estados Unidos de Norteamérica</b>	28
	<b>3.2.6 México</b>	30
	<b>3.3 Medicamentos Biotecnológicos</b>	34
	<b>3.3.1 ICH</b>	37
	<b>3.3.2 Medicamentos Biocomparables</b>	42
	<b>3.3.3 México</b>	46
	<b>3.3.4 Hemoderivados</b>	55
<b>4.-</b>	<b>Resultados</b>	57
<b>5.-</b>	<b>Discusión de resultados</b>	88
<b>6.-</b>	<b>Conclusiones</b>	96
<b>7.-</b>	<b>Bibliografía</b>	97

## A B R E V I A T U R A S

<b>°C</b>	Grados Celsius
<b>ABC</b>	Área bajo la curva
<b>ABC<sub>T</sub></b>	Área bajo la curva total
<b>ABC<sub>i</sub></b>	Área bajo la curva inicial
<b>ADN</b>	Acido Desoxirribonucleico
<b>AHP</b>	American Herbal Pharmacopoeia (Farmacopea Herbolaria Americana)
<b>AMS</b>	Asamblea Mundial de la Salud
<b>ANADEVA</b>	Análisis de Varianza
<b>BPF</b>	Buenas Prácticas de Fabricación
<b>BPM</b>	Buenas Prácticas de Manufactura
<b>CAS</b>	Comisión de Autorización Sanitaria
<b>CBER</b>	Center for Biologics Evaluation and Research (Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos)
<b>CBP</b>	Certificado de Buenas Prácticas
<b>CDER</b>	Center for Drug Evaluation and Research Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos
<b>CFR</b>	Código Federal de Regulaciones
<b>CHMP</b>	Committe for Human Medicinal Products (Comité de Productos Médicos de Uso Humano)
<b>CIS</b>	Centro Integral de Servicios
<b>Cmax</b>	Concentración máxima
<b>CNFV</b>	Centro Nacional de Farmacovigilancia
<b>COFEPRIS</b>	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
<b>CTD</b>	Common Technical Document (Documento Técnico Común)
<b>DCI</b>	Denominación Común Internacional
<b>EFPIA</b>	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas)
<b>EFTA</b>	European Free Trade Association (Asociación Europea de Libre Comercio)
<b>EMA</b>	European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)
<b>ESCOF</b>	European Scientific Cooperative on Phytotherapy (Cooperativa Científica Europea de Fitoterapia)
<b>FD&amp;C</b>	Federal Food, Drug and Cosmetic Act Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de los Estados Unidos
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration Administración de Medicamentos y Alimentos
<b>FEUM</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
<b>FHEUM</b>	Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos

**ABREVIATURAS** (Continuación)

<b>HPLC</b>	High Performance Liquid Chromatography (Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución)
<b>ICDRA</b>	International Conference of Drug Regulatory Authorities (Conferencia Internacional de Autoridades Regulatoras de Medicamentos)
<b>ICH</b>	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano)
<b>IFPMA</b>	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (Federación Internacional de Fabricantes Farmacéuticos y Asociaciones)
<b>IRCH</b>	International Register of Consultant Herbalists Cooperación Internacional en Materia de Reglamentación de Medicamentos Herbolarios
<b>JPMA</b>	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (Asociación Japonesa de Fabricantes Farmacéuticos)
<b>LGS</b>	Ley General de Salud
<b>MBS</b>	Ministerio de Salud y Bienestar
<b>MGA</b>	Método General de Análisis
<b>MGA-FH</b>	Método General de Análisis de Farmacopea Herbolaria
<b>MHLW</b>	Ministry of Health, Labour and Welfare (Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Social)
<b>MPB</b>	Método de producto Biológico
<b>NOM</b>	Norma Oficial Mexicana
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PhRMA</b>	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (Investigadores y Fabricantes Farmacéuticos de América)
<b>RAM</b>	Reacción Adversa al Medicamento
<b>RFTE</b>	Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites inscritos en el Registro Federal de Trámites Empresariales que aplica la Secretaría de Salud y se establecen medidas de mejora regulatoria
<b>RIS</b>	Reglamento de Insumos para la Salud
<b>SDS-PAGE</b>	Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (Electroforesis en gel de poliacrilamida)
<b>Secretaría</b>	Secretaría de Salud
<b>SIDA</b>	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
<b>SSA</b>	Secretaría de Salubridad y Asistencia
<b>UE</b>	Unión Europea
<b>VIH</b>	Virus de Inmunodeficiencia Humana

## LISTA DE CUADROS

	Página
<b>Cuadro 1</b> Integrantes de la EMEA	7
<b>Cuadro 2</b> Procedimientos de registro de la EMEA	9
<b>Cuadro 3</b> Marco jurídico para el registro sanitario	19
<b>Cuadro 4</b> Guías ICH para regulación de productos biotecnológicos	36
<b>Cuadro 5</b> ICH Q6B	37
<b>Cuadro 6</b> ICH Q5B	40
<b>Cuadro 7</b> ICH Q5D	41
<b>Cuadro 8</b> Consideraciones para la evaluación de los productos biológicos / biotecnológicos cuando existen cambios en el proceso de fabricación	44
<b>Cuadro 9</b> Métodos para evaluación de productos biológicos	48
<b>Cuadro 10</b> Características y métodos generales para la evaluación de hemoderivados	49
<b>Cuadro 11</b> Métodos de recolección de sangre y componentes	50
<b>Cuadro 12</b> Requisitos para establecimientos dedicados a servicios de transfusión, puestos de sangrado y banco de sangre	51
<b>Cuadro 13</b> Especificaciones de calidad para equipos y reactivos	52
<b>Cuadro 14</b> Pruebas para el análisis de sangre y componentes sanguíneos	52
<b>Cuadro 15</b> Conservación y control de calidad de las unidades de sangre y de componentes sanguíneos alogénicos	53
<b>Cuadro 16</b> Requisitos para el registro sanitario de medicamentos alopáticos	58
<b>Cuadro 17</b> Requisitos para el registro sanitario de fórmulas para alimentación enteral especializada	62
<b>Cuadro 18</b> Requisitos para el registro sanitario de medicamentos vitamínicos	62
<b>Cuadro 19</b> Requisitos para modificaciones al registro sanitario de medicamentos alopáticos	63

**LISTA DE CUADROS** (Continuación)

	Página
<b>Cuadro 20</b> Modificaciones a las condiciones del registro de medicamentos alopáticos	65
<b>Cuadro 21</b> Informe de las pruebas de bioequivalencia	74
<b>Cuadro 22</b> Registro de medicamentos herbolarios de fabricación nacional	76
<b>Cuadro 23</b> Registro de medicamentos herbolarios de fabricación extranjera	76
<b>Cuadro 24</b> Requisitos para el trámite de obtención de clave alfanumérica para remedios herbolarios	79
<b>Cuadro 25</b> Requisitos para realizar modificaciones al registro sanitario de medicamentos herbolarios	80
<b>Cuadro 26</b> Requisitos específicos para realizar modificaciones al registro sanitario de medicamentos herbolarios	81
<b>Cuadro 27</b> Documentos para el registro sanitario de biomedicamentos	83
<b>Cuadro 28</b> Requisitos para realizar modificaciones al registro sanitario de vacunas, hemoderivados y biomedicamentos	86
<b>Cuadro 29</b> Modificaciones a las condiciones de registro sanitario de vacunas, hemoderivados y biomedicamentos	87
<b>Cuadro 30</b> Comparación de requisitos para la obtención de registro sanitario para medicamentos alopáticos, herbolarios y biotecnológicos	89
<b>Cuadro 31</b> Métodos de análisis para medicamentos herbolarios	91
<b>Cuadro 32</b> Métodos de análisis para aceites esenciales	92

**LISTA DE ESQUEMAS**

	Página
<b>Esquema 1</b> Estructura de la EMEA	8
<b>Esquema 2</b> Autorizaciones y certificados de acuerdo a la Secretaría	18
<b>Esquema 3</b> Normativa para productos biológicos	35
<b>Esquema 4</b> Consideraciones para la evaluación de comparabilidad de productos biológicos/ biotecnológicos	45
<b>Esquema 5</b> Clasificación de productos biológicos de acuerdo con el RIS	46
<b>Esquema 6</b> Clasificación de biofármacos	46
<b>Esquema 7</b> Proceso de producción para medicamentos biotecnológicos	47
<b>Esquema 8</b> Etiquetas y controles de biomedicamentos	54
<b>Esquema 9</b> Caracterización de materia prima para hemoderivados	55
<b>Esquema 10</b> Requisitos para el registro sanitario de medicamentos alopáticos	60
<b>Esquema 11</b> Formato de solicitudes para medicamentos alopáticos	67
<b>Esquema 12</b> Comprobante de pago de derechos para medicamentos alopáticos	67
<b>Esquema 13</b> Número o copia simple del Registro Sanitario para medicamentos alopáticos	68
<b>Esquema 14</b> Informe de la prueba de intercambiabilidad para medicamentos alopáticos	69
<b>Esquema 15</b> Etiquetas en uso, instructivo e información para prescribir para medicamentos alopáticos	70
<b>Esquema 16</b> Informe de farmacovigilancia para medicamentos alopáticos	71
<b>Esquema 17</b> Certificado de BPF para medicamentos alopáticos	72
<b>Esquema 18</b> Representante legal para medicamentos alopáticos	73
<b>Esquema 19</b> Requisitos para el registro sanitario de medicamentos herbolarios	78
<b>Esquema 20</b> Número de registro sanitario y etiquetas en uso para medicamentos herbolarios	82
<b>Esquema 21</b> Requisitos para el registro sanitario de vacunas, hemoderivados y biomedicamentos	85

## INTRODUCCIÓN

*A nivel mundial, la elaboración y aplicación de políticas farmacéuticas nacionales son elementos fundamentales para la regulación de los medicamentos.*

### 1.- INTRODUCCIÓN

Uno de los pilares más importantes de la terapéutica, si no es que el más importante, lo constituyen los medicamentos, los cuales representan una herramienta esencial en la prevención y en la lucha contra las enfermedades. De igual modo, los medicamentos forman parte fundamental de los principales elementos que han permitido importantes progresos en la salud y en la calidad de vida de la sociedad actual (1).

Los cambios en la morbilidad derivados de los estilos de vida han hecho aumentar las enfermedades crónicas y las afecciones propias de la edad avanzada. La acentuación de ciertas afecciones y el aumento de la resistencia a los medicamentos en enfermedades potencialmente mortales, contribuyen de manera importante a la demanda de medicamentos y recursos sanitarios (2).

La prioridad del sector farmacéutico radica en la generación de los medicamentos como bienes de primera necesidad para la población. Sin embargo, este sector se encuentra sujeto a ciertas variaciones como resultado de los avances tecnológicos, las reformas en la configuración del sistema de salud y los cambios en la demanda derivados de las transiciones epidemiológica y demográfica (1).

## INTRODUCCIÓN

Por otra parte, los productos farmacéuticos falsificados y/o de calidad dudosa representan una amenaza a nivel mundial para la salud de las personas, ya que son causa de muerte, discapacidad y lesiones. Además de destruir la credibilidad de los sistemas de salud perjudican los progresos alcanzados en materia de salud pública, generan el mal uso de recursos económicos y humanos y amenazan la eficacia de las principales iniciativas para luchar contra enfermedades prioritarias (3).

La reglamentación de los medicamentos es por tanto una política pública de resolución a los problemas y necesidades observadas. De esta manera, el propósito de una política farmacéutica es fomentar la salud pública y proteger a los consumidores de los productos farmacéuticos falsificados, adulterados o de calidad inferior. La pertinencia de esta política reside en dar orden y congruencia a las estrategias de gobierno con una visión integral de salud, que debe ser actualizada para mantener el ritmo ante los nuevos retos políticos y económicos (1,4).

La estructura de la reglamentación de los medicamentos como la conocemos hoy en día (leyes, organismos de regulación farmacéutica, laboratorios de control de calidad, etc.) ha evolucionado con el tiempo. Actualmente, la reglamentación de los medicamentos es una política cuyo propósito es fomentar la salud pública y proteger a los consumidores mediante el establecimiento de lineamientos destinados a la regulación de los mismos. El registro sanitario representa la autorización sanitaria mediante la cual los medicamentos pueden ser comercializados, además de ser una garantía de calidad, seguridad y eficacia (4).

OBJETIVO

## 2.- OBJETIVO

El objetivo primordial de este trabajo reside en elaborar una guía sobre los requisitos y trámites necesarios para obtener el registro, las modificaciones y la prórroga al registro sanitario.

Para ello, se llevó a cabo una investigación bibliográfica exhaustiva sobre la regulación sanitaria de medicamentos alopáticos, herbolarios y biotecnológicos en México.

Para el cumplimiento del objetivo general se plantearon los siguientes objetivos particulares:

- Realizar una investigación retrospectiva sobre los organismos dedicados a la legislación farmacéutica a nivel mundial.
- Revisar y analizar la información contenida en la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud, el Registro Federal de Trámites Empresariales y las Normas Oficiales Mexicanas con la finalidad de elaborar, lo más completamente posible, la guía planteada para este trabajo.

### **3.- GENERALIDADES**

#### **3.1 MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS**

##### **3.1.1 ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) fue creada en 1948 como un organismo especializado de las Naciones Unidas para desempeñar el papel de autoridad directiva y coordinadora en asuntos sanitarios y de salud pública a nivel internacional (5).

La OMS es la entidad responsable de desempeñar la función de liderazgo en los asuntos sanitarios mundiales, establecer normas, estructurar opciones de política, proporcionar apoyo técnico a los países que pertenecen a la organización o que lo soliciten, así como vigilar las tendencias sanitarias mundiales (5).

La OMS ha contribuido a los procesos de regulación farmacéutica proporcionando herramientas como: las Denominaciones Comunes Internacionales (DCI); la Farmacopea Internacional; las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM); el esquema de certificación para el control de calidad de productos farmacéuticos objeto de comercio internacional y la guías sobre requisitos para el registro de productos farmacéuticos genéricos intercambiables (6).

Mediante la publicación de guías prácticas, manuales, material de capacitación, directrices, normas internacionales, revisiones, análisis de políticas, programas de salud, investigaciones sanitarias e informes de consenso, la OMS propone apoyar estrategias sanitarias para atender las preocupaciones de salud pública prioritarias de las poblaciones en todo el mundo (5).

GENERALIDADES

Para la difusión y el conocimiento de la normativa relacionada con los procesos de globalización de la regulación farmacéutica, la OMS organiza cada dos años la Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (*International Conference of Drug Regulatory Authorities*, ICDRA), durante la cual las autoridades de regulación de medicamentos de los países miembros de la organización, tanto de países en vías de desarrollo como de países desarrollados, se abocan a la discusión de temas de interés común sobre regulación farmacéutica (5).

De acuerdo con la OMS, las actividades de mayor relevancia para el avance en la mejora de la salud están representadas por la difusión y el intercambio mundial de la información entre naciones basado en el conocimiento y experiencia de los países miembros. Por ello, esta organización asegura la amplia distribución internacional de las publicaciones que elabora, estimulando su traducción y adaptación simultáneamente (5).

De esta forma, desde su creación y mediante las actividades que realiza, la OMS ha tenido el cometido de fomentar y proteger la salud, así como también prevenir y controlar las enfermedades en todo el mundo, contribuyendo así al logro de su objetivo principal: alcanzar para todos los pueblos el grado más alto posible de salud (5).

### 3.1.2 AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA)

La EMA (*European Medicines Agency*, por sus siglas en inglés) es el organismo de la Unión Europea responsable de coordinar los recursos científicos puestos a su disposición por los Estados Miembros para la evaluación, supervisión y farmacovigilancia de los medicamentos. Su misión es fomentar la excelencia científica en la evaluación y supervisión de medicamentos, en beneficio de la salud pública. Esta agencia inició sus actividades en 1995, proporcionando una infraestructura que facilitó la adopción de criterios comunes para la autorización de medicamentos.

Dentro de las actividades desarrolladas por la EMA se encuentran las siguientes:

- Proporcionar recomendaciones con bases científicas sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos, y sobre cuestiones más generales relacionadas con la salud pública y que implican los medicamentos
- Implementar medidas para la supervisión continua de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos autorizados para garantizar que sus beneficios superen sus riesgos
- Proporcionar asesoramiento científico e incentivos para estimular el desarrollo y mejorar la disponibilidad de nuevos medicamentos innovadores
- Publicar información imparcial y comprensible sobre los medicamentos
- Desarrollar prácticas para la evaluación de medicamentos y la supervisión
- Contribuir a la armonización de las normas reglamentarias a nivel internacional

## GENERALIDADES

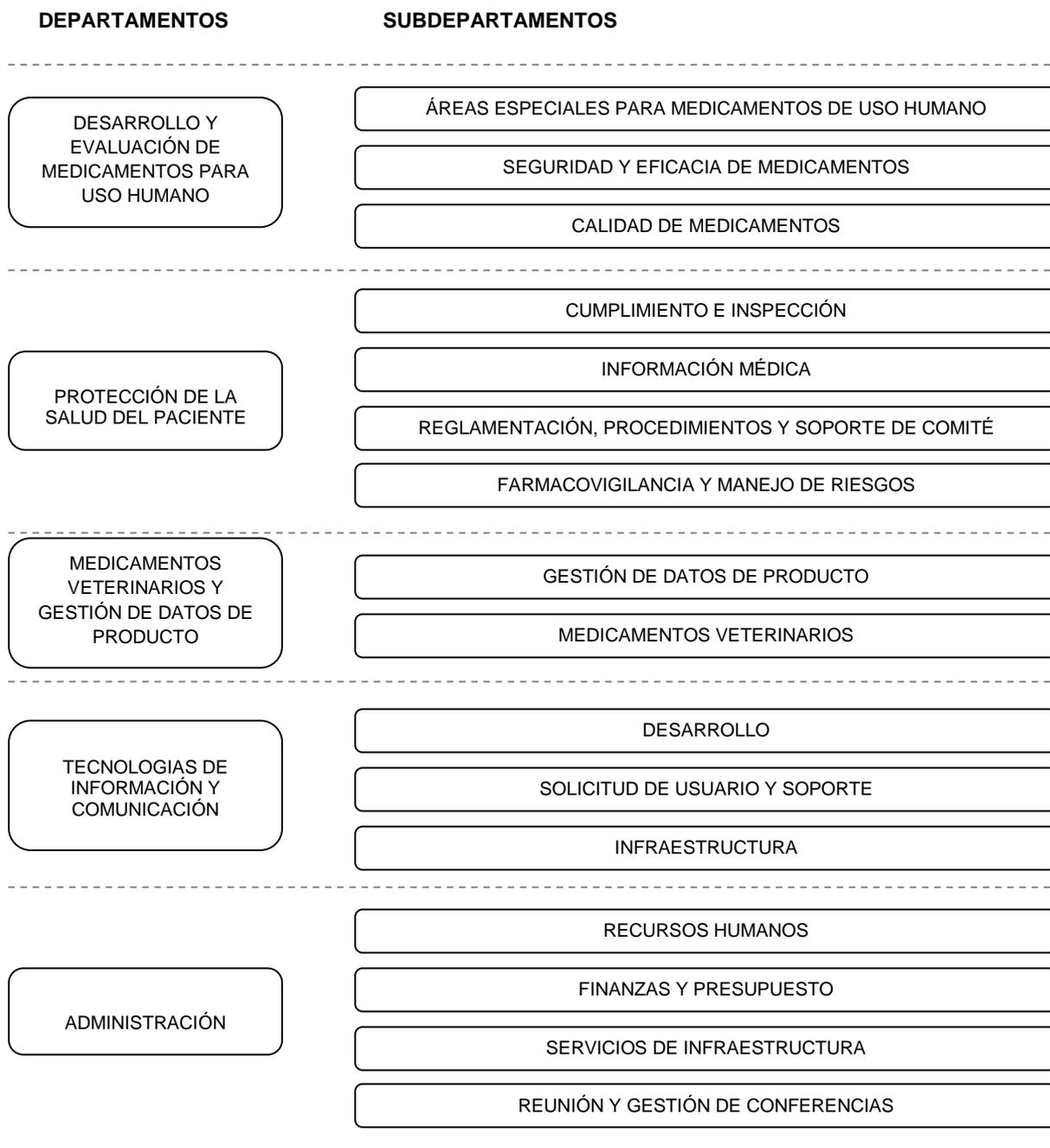
De manera general, en el Cuadro 1 se ilustra como se conforma la EMEA. Así mismo, en el Esquema 1 se enlistan los departamentos y sub-departamentos de la misma agencia (7, 8).

<b>EMEA</b>			
	<b>Consejo de Administración</b>	<b>Comités Científicos</b>	<b>Director ejecutivo</b>
<b>Función</b>	Definición y supervisión de políticas de la EMEA	Preparación de dictámenes de la agencia sobre cuestiones relativas a evaluación de medicamentos.	Dirección de Secretaría. Proporciona apoyo técnico y administrativo al trabajo de los comités y grupos de trabajo.
<b>Conformación</b>	Dos representantes de cada estado miembro, dos representantes de la Comisión y dos del Parlamento Europeo.	Expertos de los estados miembro.	

Cuadro 1. Integrantes de la EMEA.

GENERALIDADES

EMEA



Esquema 1. Estructura de la EMEA.

## GENERALIDADES

Desde su inicio, la Unión Europea (UE) cuenta con un proceso de armonización específico referente al registro de medicamentos con resultados concretos. Este sistema cuenta con un proceso centralizado para el registro de medicamentos de comercialización regional que permite a los países mantener sus propios sistemas. Por otra parte, es posible llevar a cabo el registro de un medicamento mediante el reconocimiento mutuo de la autorización entre las naciones, el cual es denominado proceso descentralizado (6).

La EMEA es el organismo responsable de la evaluación científica de las solicitudes de autorización europea para la comercialización de medicamentos. El Cuadro 2 resume los procedimientos de autorización (7).

- Procedimientos de registro europeo

<p><b>Procedimiento centralizado</b></p>	<p>Se realizan dos informes de evaluación elaborados por miembros de dos diferentes estados (ponente y co-ponente). Se distribuyen los informes a todos los miembros y posteriormente se discuten en sesión. Finalmente, se emite un reporte de evaluación el cual es remitido al solicitante. Las variaciones en las condiciones de comercialización de cualquier medicamento autorizado por este procedimiento son evaluadas por el Comité de Productos Medicinales de uso humano (CHMP, <i>Committe for Human Medicinal Products</i>).</p> <p>Este procedimiento se aplica de forma obligatoria a medicamentos biotecnológicos y opcionalmente a medicamentos que presenten algún tipo de innovación.</p>
<p><b>Procedimiento descentralizado</b></p>	<p>Se basa en el reconocimiento mutuo de autorizaciones nacionales. Permite la extensión de autorizaciones de un Estado Miembro a otro.</p> <p>En el caso en que no sea posible reconocer una autorización nacional original, se solicita a la EMEA un arbitraje para resolver las diferencias de criterio y, a continuación se pone en marcha una evaluación por parte del CHMP.</p> <p>Este procedimiento es aplicable a cualquier medicamento cuyo origen no sea biotecnológico.</p>

Cuadro 2. Procedimientos de registro de la EMEA.

### 3.1.3 CONFERENCIA INTERNACIONAL SOBRE ARMONIZACIÓN DE REQUERIMIENTOS TÉCNICOS PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO (I C H)

En 1990 se estableció la ICH como proyecto único: ICH reúne a las autoridades reguladoras de Europa, Japón y Estados Unidos así como también expertos de la industria farmacéutica en las tres regiones con el fin de discutir los aspectos técnicos del registro de los productos. Su propósito es formular recomendaciones para lograr una mayor armonización en la interpretación y la aplicación de las directrices técnicas y los requisitos para el registro, a fin de reducir la necesidad de duplicar los ensayos realizados durante la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos (9).

En ese mismo año, a la par de la conformación de la ICH, se estableció también el Comité Directivo, cuya función es determinar las políticas y procedimientos para la armonización, así como seleccionar los temas y dar seguimiento a las iniciativas de la misma. Ya desde su conformación, este comité estableció que los temas objeto de interés para la ICH, se agruparían de manera general en *calidad* (estudios de estabilidad, establecimiento de límites de impurezas, entre otros), *eficacia* (programas de evaluación clínica y monitoreo de seguridad), *seguridad* (estudios de toxicidad pre-clínicos) y *multidisciplinarios* (9).

Uno de los objetivos primordiales de la ICH fue eliminar la redundancia y la duplicación de esfuerzos en el desarrollo y el proceso de revisión, de manera que un único conjunto de datos pudiera ser generado para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento nuevo. Sin embargo, es hasta la quinta conferencia de la ICH, celebrada en el año 2000, cuando se informa de la conclusión del desarrollo de la directriz ICH M4, en el que se establece el formato armonizado del Documento Técnico Común (CTD, por sus siglas en inglés) (10, 11).

## GENERALIDADES

La ICH es una iniciativa conjunta que involucra a los reguladores y a la industria como socios por igual en debates científicos y técnicos sobre los procedimientos de prueba necesarios para asegurar y evaluar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos (9).

La ICH se compone de seis partes, tres observadores y la Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes Farmacéuticos (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association*, IFPMA). Las Seis Partes son los miembros fundadores de la ICH que representan a los organismos reguladores y a la industria farmacéutica en la Unión Europea, Japón y los EE.UU. Estas partes incluyen la de la Unión Europea (UE), Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (*European Federation of Pharmaceutical Industries Association*, EFPIA), Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Social (*Ministry of Health, Labour and Welfare*, MHLW), Asociación Japonesa de Fabricantes Farmacéuticos (*Japan Pharmaceutical Manufacturers Association*, JPMA), Administración de Medicamentos y Alimentos (*Food and Drug Administration*, FDA) e Investigadores y Fabricantes Farmacéuticos de América (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*, PhRMA) (12).

Los observadores son la OMS, la Asociación Europea de Libre Comercio (*European Free Trade Area*, EFTA), y Canadá (representada por Health Canada). Este importante grupo de miembros no votantes actúa como un vínculo entre la ICH y los países y regiones no pertenecientes a dicha conferencia (9).

### 3.1.4 ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS (F D A)

La FDA (*Food and Drug Administration*, por sus siglas en inglés) es la agencia más antigua de protección integral de los consumidores en el gobierno de los Estados Unidos de América.

Los orígenes de la FDA como institución científica se remontan alrededor de 1862, cuando Charles M. Wetherill, primer químico del nuevo Departamento de Agricultura, estableció un laboratorio en el que comenzó a analizar muestras de alimentos, suelos, fertilizantes y otras sustancias agrícolas.

La Oficina de Química, encargada del cumplimiento de la ley hasta 1927, fue reorganizada en este mismo año, separando las funciones de aplicación de la ley para alimentos y medicamentos de la investigación agrícola a fin de destacar y conseguir un mejor financiamiento para la segunda. Fue de esta forma como se formó La Administración de Alimentos, Medicamentos e Insecticidas, la cual sería renombrada en 1931 como FDA (13).

En 1938 la FDA promulgó el "*Acta Federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos*" (*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*) como consecuencia de la muerte de más de 100 personas después de haber consumido un sulfa-elixir que contenía alrededor del 70% de dietilenglicol y el cual fue introducido al mercado sin las pruebas correspondientes. Con esta acta se otorgó poder a la FDA de preaprobar todas los nuevos medicamentos introducidos en el mercado (14).

Los programas internacionales de la FDA han crecido en amplitud y profundidad, y sus expertos están llamados a dirigir, administrar y coordinar el creciente cuerpo de trabajo internacional a través de la agencia.

La FDA es una división del Departamento de Salud y Servicios Humanos, el cual es, a su vez, uno de los 15 Departamentos a nivel de gabinete del gobierno de los Estados Unidos. Actualmente, la FDA se compone de seis centros de producto, un centro de investigación y dos oficinas.

### 3.1.5 MÉXICO

En México, la regulación de los servicios de salud ha sido complicada, por un lado debido a la complejidad técnica y legal que implica el número de establecimientos relacionados con actividades que tienen que ver con la preservación o restauración de la salud y la concurrencia en ellos de los sectores público, social y privado, pero principalmente por la falta y/o el lento incremento de normatividad aplicada a estos sistemas (15).

En el año de 1831 se estableció la Facultad Médica del Distrito Federal y Territorios, la cual tenía a su cargo los asuntos sanitarios del país. Uno de los objetivos principales de este organismo era la elaboración de un Código Sanitario, sin embargo, este proyecto no fue concretado debido a problemas políticos existentes en el país (16).

En el año de 1841 se crea el Consejo Superior de Salubridad. No obstante, es hasta el año de 1869 cuando comienza sus actividades de visitas de verificación a boticas, fábricas y almacenes de medicamentos, además de la reglamentación de la venta de remedios y sustancias medicinales. Cabe mencionar que para estas últimas, la venta era únicamente permitida para los farmacéuticos.

A pesar de que el Consejo ya contaba con un reglamento específico en cuanto a los requisitos que debían ser evaluados en las verificaciones de los establecimientos dedicados a la elaboración y venta de productos medicinales, en el año de 1872 le fueron retirados los fondos económicos y las responsabilidades. Dentro de esta última disposición se determinó que este organismo actuaría únicamente como un órgano de consulta y vigilancia (16).

## GENERALIDADES

Adicional a lo anterior, una actividad que realizó el Consejo y que debe ser reconocida es su participación con el apoyo de los gastos para la elaboración de la primera farmacopea elaborada en la Academia de Farmacia, la cual era dirigida por Leopoldo Río de la Loza. De esta forma, en el año de 1846 se creó la Farmacopea Mexicana, la cual incluía además de un listado de los medicamentos, el efecto terapéutico de las plantas medicinales (16).

A principios de la década de 1870, se formó la Sociedad Farmacéutica Mexicana, la cual en el año de 1874 publicó la Nueva Farmacopea Mexicana, con la segunda edición de la misma en el año de 1884. Parece pertinente mencionar que este documento era considerado de uso obligatorio únicamente en el Distrito Federal, Tepic y Baja California, debido a que no se contaba con una homogeneidad en la aplicación de las disposiciones legales sanitarias en el territorio nacional (16).

En 1888, la Cámara de Diputados aprobó el proyecto de creación del Instituto Médico Nacional, mismo que fue establecido en 1890. El objetivo principal de este Instituto era realizar el estudio de la fauna, flora, climatología y geografía médica nacional y sus aplicaciones terapéuticas; para ello estaba dividido en cinco secciones: de Historia Natural, de Química, de Fisiología Experimental, de Terapéutica Clínica y de Climatología y Geografía Médica (17).

Este establecimiento científico difundió los avances y resultados de los estudios e investigaciones realizadas por sus científicos en una publicación periódica titulada "*Anales del Instituto Médico Nacional*", apareciendo el primer número en 1894 (17).

En el año de 1891 se expidió el primer *Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos*, el cual representó un adelanto en la estructura legal sanitaria mexicana. En los años 1894 y 1902 se publicaron las siguientes ediciones de este documento (16).

## GENERALIDADES

En 1917 se creó el Departamento de Salubridad General. La fusión de este departamento con el de Asistencia Pública, dió origen en 1943 a la Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA). En sus inicios, la regulación sanitaria en México se restringió a la realización de actividades de vigilancia y control sanitario fundamentalmente mediante el otorgamiento de autorizaciones sanitarias, a través de este organismo (15).

La SSA es el antecedente de la actual Secretaría de Salud. Corresponde a este último organismo la rectoría y coordinación del Sistema Nacional de Salud (15).

La Secretaría de Salud es el organismo que regula las industrias farmacéutica y química farmacéutica, con la finalidad de que se cumplan las características de identidad, pureza y otros atributos de calidad para los fármacos, aditivos, medicamentos y productos biológicos.

Resultado de un proceso de reformas referentes a la legislación sanitaria, la Ley General de Salud (LGS) fue promulgada en 1984. Así, la responsabilidad de esta ley es desarrollar la política de regulación sanitaria y promoción, a través del fomento sanitario y del mejoramiento continuo de los servicios de salud (15).

Desde entonces la LGS, los reglamentos de control sanitario de actividades, establecimientos, productos y servicios y de control sanitario de la publicidad, así como el cuerpo de normas constituyen el marco de la regulación sanitaria (18).

Con la finalidad de compartir la responsabilidad del ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitarios en los términos establecidos por la LGS, en el año 2001 fue creada la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) como organismo con autonomía técnica, administrativa y operativa para su funcionamiento.

## GENERALIDADES

En un inicio los resultados de la COFEPRIS fueron austeros, ya que la estructura con la que funcionaba era la misma con la que venía operando la Subsecretaría de Regulación y Fomento Sanitario. No obstante, se continuaron realizando acciones de regulación y control sanitario en los respectivos ámbitos de competencia, con diferentes criterios y visiones.

Con la finalidad de fortalecer el carácter rector de la COFEPRIS, en 2003 se publicaron diversas modificaciones a la LGS; en el Artículo 17 bis, se enuncia que la Secretaría de Salud ejercerá las atribuciones de regulación, control y fomento sanitarios a través de la COFEPRIS.

Por lo que compete a la industria farmacéutica, en las siguientes líneas se describen las actividades de la COFEPRIS referentes a lo dispuesto en el artículo reformado:

- *“Efectuar la evaluación de riesgos a la salud en las materias de su competencia, así como identificar y evaluar los riesgos para la salud humana que generen los sitios en donde se manejen residuos peligrosos” (19).*
- *“Proponer al Secretario de Salud la política nacional de protección contra riesgos sanitarios así como instrumentación en materia de (...) medicamentos y otros insumos para la salud, (...) productos biotecnológicos, suplementos alimenticios, materia prima y aditivos que intervengan en la elaboración de los anteriores (...)” (20).*
- *“Elaborar y expedir las normas oficiales mexicanas relativas a los productos, actividades, servicios y establecimientos en materia de su competencia (...)” (21).*
- *“Evaluar, expedir o revocar autorizaciones que en las materias de su competencia se requieran (...)” (22).*
- *“Expedir certificados oficiales de condición sanitaria de procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades relacionadas con las materias de su competencia” (23).*
- Imponer sanciones y aplicar medidas de seguridad (24).

GENERALIDADES

En este mismo año, se adicionaron los siguientes artículos:

- Artículo 17 bis 1; que determina que la COFEPRIS contará con autonomía administrativa, técnica y operativa. Describe la constitución de su presupuesto.
- Artículo 17 bis 2; que señala cómo se realizará la designación del titular del órgano desconcentrado (25).

Con fundamento en estas reformas a la LGS, en el año 2004, se publicó en el Diario Oficial de la Federación, el Reglamento de la Comisión Federal, que tiene por objeto establecer la organización y funcionamiento de la COFEPRIS.

Una de las premisas fundamentales que condujeron a la reforma jurídica para la creación de la COFEPRIS estableció que la política de protección contra riesgos sanitarios debería ser competencia exclusiva del Gobierno Federal. Sin embargo, debido a los niveles de desarrollo de nuestro país y a la problemática particular en materia de riesgos sanitarios, fue necesario que el ejercicio de algunas de las atribuciones en la materia se distribuyera hacia los gobiernos de los estados mediante la suscripción de Acuerdos Específicos de Coordinación para el Ejercicio de Facultades en materia de Control y Fomento Sanitario.

Es de esta manera como el Acuerdo Nacional para Descentralización de los Servicios de Salud permite llevar a cabo Acuerdos de Coordinación Específicos con los estados de la República, con la finalidad de concretar las responsabilidades respecto a la conducción y operación de los servicios de salud y establecer los términos y las condiciones de la coordinación entre el gobierno de cada uno de los estados y la Secretaría, mediante la COFEPRIS (26).

## GENERALIDADES

A través de un proceso de revisión continua, esta resolución facilita la toma de decisiones y la asignación eficaz de recursos para una protección contra riesgos sanitarios más efectiva. De esta forma, la coordinación con los diferentes órganos de gobierno es uno de los principales instrumentos para garantizar el derecho a la protección de la salud en todo el territorio nacional.

La Dirección General de Control de Insumos para la Salud es la autoridad en el rubro de la regulación de medicamentos. En México, la Secretaría de Salud es el organismo encargado de otorgar las autorizaciones para producción, venta, importación y exportación de medicamentos (Esquema 2) (27).

Así, la LGS en el artículo 376 establece que los medicamentos y otros insumos para la salud requieren autorización sanitaria para su venta o suministro. En este sentido, la autorización sanitaria (registro sanitario) de los medicamentos solo podrá ser otorgada por la Secretaría y tendrá una vigencia de cinco años. El registro sanitario podrá prorrogarse por plazos iguales, previa solicitud del interesado y de acuerdo con lo establecido en las disposiciones reglamentarias (28).



Esquema 2. Autorizaciones y certificados de acuerdo a la Secretaría.

## GENERALIDADES

El Cuadro 3 muestra las leyes, los reglamentos y las normas correspondientes al marco jurídico para el registro sanitario. Esta por demás mencionar que la versión aplicable de cada documento dependerá de la norma que se encuentre vigente al momento de realizar el registro sanitario.

<b>Marco Jurídico Para el Registro Sanitario de Medicamentos en México</b>	
<b>LEYES</b>	Ley General de Salud
	Ley de la Propiedad Industrial
	Ley Federal de Procedimiento Administrativo
<b>REGLAMENTOS</b>	Reglamento de Insumos para la Salud
	Reglamento Interior de la Secretaría de Salud
	Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Publicidad
	Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios
	Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
<b>NORMAS OFICIALES MEXICANAS</b>	<b>NOM-059-SSA1-2006</b> , Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
	<b>NOM-072-SSA1-1993</b> , Etiquetado de medicamentos.
	<b>NOM-073-SSA1-2005</b> , Estabilidad de fármacos y medicamentos.
	<b>NOM-177-SSA1-1998</b> , 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.

Cuadro 3. Marco jurídico para el registro sanitario.

### 3.2 MEDICAMENTOS HERBOLARIOS

Durante los últimos decenios el interés del público por el consumo de hierbas medicinales y productos derivados de ellas ha aumentado considerablemente. Actualmente, existe un marcado interés por regular el comercio y garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los productos derivados de plantas medicinales. El trabajo de la OMS para elaborar las normas modelo en este campo, ha sido útil para fortalecer el reconocimiento de la función de las plantas medicinales en la atención de la salud. Garantizar la seguridad y la eficacia de estos productos son desafíos para establecer una regulación sanitaria adecuada y con ello el registro de tales productos (29).

Debido a que gran parte de la población mundial acude a los consultorios médicos tradicionales en busca de tratamientos alternativos (en especial de medicina herbolaria) para curar trastornos digestivos, malestares de las vías respiratorias superiores y urinarias y enfermedades de la piel, entre otras, es necesario formular las políticas nacionales sobre las medicinas tradicionales y promover la cooperación entre los estados miembros.

Desafortunadamente, los criterios para la autorización, el expendio, la fabricación, la comercialización y los criterios para evaluar la calidad, seguridad y eficacia varían en las distintas regiones del mundo.

### 3.2.1. OMS

En 1991, las políticas de la OMS referentes a la medicina tradicional fueron presentadas en la cuadragésima cuarta Asamblea Mundial de Salud (AMS). Dichas políticas establecían la colaboración de la OMS con sus estados miembro para analizar las políticas nacionales, la legislación y las decisiones sobre la naturaleza y el grado de uso de la medicina tradicional en sus sistemas de salud. Así, en la resolución WHA42.43, se planteó la necesidad de:

- Efectuar una evaluación completa de los sistemas de medicina tradicional
- Realizar un inventario sistemático y un estudio científico detallado de las plantas medicinales más utilizadas en las prácticas médicas tradicionales
- Implantar medidas con la finalidad de reglamentar y controlar los productos elaborados a partir de plantas medicinales
- Establecer y mantener estándares adecuados de los productos
- Identificar plantas medicinales o medicamentos derivados de ellas que tengan una relación eficacia-efecto secundario satisfactorio y que por lo tanto puedan incluirse en los formularios o farmacopeas nacionales
- Realizar estudios clínicos y preclínicos

(2, 29).

El objetivo principal de la OMS fue y sigue siendo definir los criterios básicos para la evaluación de la calidad, la seguridad y la eficacia de los productos herbolarios y así, ayudar a las autoridades normativas, a las organizaciones científicas y a los fabricantes para llevar a cabo una evaluación de la documentación requerida (dossier) para regular dichos productos. Como regla general, durante la evaluación de los medicamentos herbolarios se debería considerar la experiencia tradicional en el uso de tales productos así como los antecedentes médicos, históricos y etnológicos documentados en la literatura farmacéutica o fuentes similares (2, 29).

## GENERALIDADES

En 1991, el programa de medicina tradicional de la OMS el primero de 3 volúmenes con las primeras 28 monografías de plantas. La finalidad de este documento es proporcionar la información científica sobre la calidad, seguridad y eficacia de las plantas medicinales seleccionadas, facilitando el uso adecuado de los medicamentos herbolarios y suministrando modelos adecuados para que los estados miembros elaboren las monografías de sus productos nacionales y facilitar así el intercambio de información con otros países. Cada monografía consta de dos partes: la primera contiene la información para identificar y asegurar la calidad de las plantas (aspectos botánicos, distribución geográfica, ensayos de identidad, ensayos de pureza, análisis químicos y metabolitos secundarios mayoritarios). La segunda parte, contiene una recopilación de los trabajos científicos, usos tradicionales, información farmacológica y clínica, posibles contraindicaciones, precauciones, efectos secundarios y posología (2, 29).

Las directrices publicadas por la OMS contienen además de los criterios básicos para evaluar la calidad, la seguridad y la eficacia de los productos herbolarios, los requisitos más importantes para su etiquetado y la información para los consumidores (29).

Los objetivos principales de la OMS comprenden: el reconocimiento de la medicina tradicional como parte integral de los sistemas nacionales para la atención de la salud; la cooperación entre la medicina moderna y la tradicional; la promoción del uso racional de los productos; la introducción de los sistemas de garantía de calidad; la garantía de suministros regulares; la promoción de la investigación y la elaboración de medidas normativas (29).

En el 2006 la OMS propuso una iniciativa global para formar la Cooperación Internacional en materia de Reglamentación de Medicamentos Herbolarios (IRCH).

## GENERALIDADES

El objetivo de este organismo fue crear una red de intercambio de información sobre aspectos técnicos de la regulación de medicamentos herbolarios. Dicho intercambio se llevaría a cabo mediante la comunicación electrónica diaria entre los “puntos de información focal” nominados por cada miembro de la IRCH. Para el año 2007, este organismo contaba ya con 16 miembros (30, 31).

Cada estado miembro debería desarrollar sus propias Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) nacionales para la fabricación de medicamentos herbolarios que se ajusten a la situación actual de su país, ya que uno de los criterios para seleccionar las plantas medicinales utilizadas en la elaboración de medicamentos es la disponibilidad o suministro continuo, por lo tanto, en la lista aprobada para cada país la política debe indicar claramente la forma de asegurar el suministro de dichas plantas. De manera general, el procedimiento de suministro comprende el cultivo, la recolección, las importaciones y la preservación de la flora medicinal (32).

De esta forma, dentro de las actividades que pretende desarrollar la OMS, se encuentran: impulsar un programa de monitoreo de uso y seguridad de los medicamentos herbolarios, seguir proporcionando apoyo a los estados miembro; especialmente a aquellos en vías de desarrollo, incrementar los programas de información sobre el uso adecuado de medicamentos herbolarios por parte del público y, a nivel gubernamental, proveer asesoramiento en la educación del personal sanitario. La ICDRA será el organismo encargado de coordinar la información generada en estos programas (30, 32).

La situación jurídica de los preparados herbolarios varía de un país a otro. En algunos los fitomedicamentos se encuentran bien definidos, mientras que en otros, son considerados como alimentos y no se está permitido indicar sus cualidades terapéuticas. Los países en desarrollo poseen a menudo una gran cantidad de preparados herbolarios de uso tradicional pero sin ningún criterio legislativo que permita establecer su clasificación como medicamento.

### 3.2.2 COMUNIDAD EUROPEA

Debido a que no existían criterios uniformes a nivel europeo para evaluar la seguridad y la eficacia de los medicamentos herbolarios, en 1989, se fundó la Cooperativa Científica Europea de Fitoterapia (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*, ESCOP), con la finalidad de establecer los criterios armonizados para la evaluación de las fitomedicinas, apoyar la investigación científica y contribuir a la aceptación de la fitoterapia a nivel europeo. Después de realizar una minuciosa evaluación, el CHMP publicó, en 1994, las primeras cuatro monografías sobre productos con propiedades laxantes que contenían antraquinonas. Las monografías fueron elaboradas por un Comité Científico, quién se encarga de establecer los criterios adecuados para la selección de las plantas medicinales y su inclusión ya sea en la Farmacopea Europea o bien en alguna farmacopea nacional. Cuando el Comité Científico termina de elaborar una monografía, la distribuye a una Junta de Redactores y Supervisores, integrada por científicos y profesores de universidades europeas dedicados al campo de la Farmacognosia y la Farmacología. Con la finalidad de cumplir con los requisitos establecidos en las normas europeas, el CHPM presenta un formato que contiene un resumen con las principales características del producto. Dicho resumen describe las indicaciones terapéuticas; la dosificación; estudios preclínicos sobre la inocuidad y las propiedades farmacológicas, farmacodinámicas y farmacocinéticas de la especie medicinal (29).

Cada resumen se encuentra respaldado con la lista de referencias que contiene en detalle todos los documentos necesarios para describir las propiedades de inocuidad y eficacia de la especie vegetal y sus preparados. Para el año de 1999, la ESCOP publicó seis fascículos con 10 monografías cada uno. La segunda edición de la ESCOP fue publicada en el año 2003, mientras que en el año 2009 se publicó el suplemento para la segunda edición (33).

### 3.2.3 JAPÓN

De manera general, la medicina tradicional japonesa se divide en medicina de la China antigua (medicina kampo) y medicina popular. A pesar de la dificultad que representa establecer cómo y cuándo la medicina popular ganó terreno en la vida del pueblo japonés, los registros indican que los medicamentos herbolarios se han utilizado intensamente durante los últimos 1 400 años.

El consumo *per cápita* de los medicamentos herbolarios en Japón parece ser uno de los más altos del mundo. Las drogas crudas utilizadas en la medicina tradicional se conocen como medicamentos “kampo” y constituyen mezclas de 5 a 10 hierbas diferentes. Los preparados se comercializan industrialmente como polvos o granulados para preparar una decocción.

En 1976 fueron incluidos en el arancel de precios de medicamentos del Seguro Nacional de Salud, los primeros 43 medicamentos kampo para su uso con receta médica, basándose principalmente, en la experiencia de aquellos médicos que en realidad practicaban la medicina galénica china. Desde el año 2002, 147 fórmulas de medicamentos kampo se consumen únicamente con receta. Cabe mencionar que estos productos ya fueron registrados como medicamentos por el Ministerio de Salud y Bienestar (MSB) sin que se hayan presentado los estudios clínicos que permitieran validar su uso en la terapéutica (29).

## GENERALIDADES

De manera general, los medicamentos herbolarios se registran utilizando los mismos procedimientos que se requieren para el registro de los medicamentos alopáticos occidentales. Dichos medicamentos son considerados como un medicamento combinado, por lo tanto, se deben presentar las pruebas de toxicidad crónica y de toxicidad especial (mutagénesis, carcinogénesis y teratogenicidad) y los datos de los ensayos clínicos de tres fases. Estos estudios limitan aún más su desarrollo ya que, los estudios farmacocinéticos de los medicamentos herbolarios son difíciles de realizar y los métodos de ensayo biológico son muy limitados. Cabe destacar que actualmente, el uso prolongado de las plantas medicinales en las prácticas médicas populares ya no es suficiente para probar la eficacia y la inocuidad de un medicamento (29).

A partir de los años ochenta se observó una considerable mejora en la calidad de los medicamentos kampo. En 1982 se instituyó el Comité Consultivo para Medicamentos Kampo en colaboración con la Oficina de Asuntos Farmacéuticos del MSB. Posteriormente, se creó un grupo de trabajo sobre la calidad de los medicamentos kampo y, tres años más tarde la Oficina de Asuntos Farmacéuticos publicó un nuevo reglamento dónde se establecían los requisitos generales para la fabricación y el control de calidad de dichos medicamentos (2).

La aplicación de las BPF en la elaboración de los medicamentos herbolarios aseguraba, aún más, la calidad de las materias primas utilizadas en cada fórmula original. Los reglamentos también establecían el monitoreo de la calidad de los ingredientes individuales utilizando por lo menos dos métodos químicos o físicos diferentes para su evaluación. Finalmente, el MBS tiene un programa de farmacovigilancia para el registro de los eventos adversos (29).

### 3.2.4 CHINA

El conjunto de medicamentos chinos constituye una de las fuentes más amplias y mejor documentadas con más de 7 000 especies de plantas medicinales. La Constitución de la República Popular de China estipula que la medicina moderna y la medicina tradicional deben desarrollarse de manera simultánea. Por consiguiente, desde la fundación de la República Popular de China, la medicina tradicional se ha desarrollado en forma sostenida (2).

La edición de 1990 de la Farmacopea de la República Popular de China incluía 784 artículos sobre medicamentos tradicionales y 509 artículos sobre los medicamentos chinos patentados. Los medicamentos herbolarios en China son considerados como productos medicinales con requisitos especiales para su comercialización.

Los medicamentos nuevos son evaluados y aprobados de acuerdo con la Ley de Administración de Medicamentos. Después de su aprobación se emite un certificado de Nuevo Medicamento con un número de registro lo que permite a los fabricantes colocar su producto en el mercado. Este procedimiento refleja el gran respeto con el que se trata la medicina tradicional, mientras que los conocimientos científicos son empleados para evaluar los efectos terapéuticos y la calidad de estos medicamentos contribuyendo administrativamente a la explotación de la medicina tradicional china (2).

Los ensayos clínicos o la comprobación clínica de un nuevo medicamento debe ser evaluado por el Ministerio de Salud Pública o la Oficina de Salud de la provincia, la región autónoma o el municipio. Un medicamento nuevo será aprobado para su uso clínico cuando el Ministerio de Salud Pública otorgue una licencia (2).

## GENERALIDADES

Toda la investigación sobre los medicamentos nuevos debe proporcionar datos sobre la toxicidad, las propiedades farmacológicas y la investigación clínica. También, debe documentarse la calidad del medicamento y la forma farmacéutica. Las especialidades farmacéuticas incluidas en la farmacopea nacional junto con los nuevos medicamentos aprobados por el Ministerio de Salud Pública están exentos de realizar ensayos clínicos cuando sólo se ha cambiado la forma farmacéutica (de polvo a cápsulas de gelatina o de comprimidos a forma granular para preparar una infusión con agua hirviendo) sin que se presenten cambios en las indicaciones terapéuticas o esquema de dosificación. La monografía farmacopeica también describe los requisitos técnicos para realizar los estudios de estabilidad y los elementos que tienen que verificarse de acuerdo con la forma farmacéutica (2).

Con la finalidad de globalizar su sistema tradicional y asegurar que sus políticas no cerraran el paso a las exportaciones de medicamentos herbolarios, en el año 2005 China actualizó su farmacopea bajo la supervisión de expertos europeos con el objetivo de armonizar sus normas de calidad con los parámetros occidentales. Estos últimos se caracterizan por hacer hincapié en la determinación de marcadores químicos y sustancias bioactivas.

Entre China y la UE se ha establecido un canal para la regulación de drogas vegetales utilizadas en la medicina tradicional China, con el objetivo de que se permita la importación, venta y dispensación de estas en Europa (30).

### 3.2.5 ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA

El uso de los medicamentos herbolarios en los Estados Unidos de Norteamérica es menos generalizado que en la mayoría de las naciones desarrolladas. El motivo es que su distribución se ha limitado principalmente a las tiendas naturistas que son frecuentadas solo por una pequeña proporción de la población.

## GENERALIDADES

La mayoría de los productos naturales en los Estados Unidos están reglamentados como alimentos o suplementos dietéticos. A pesar de que la Ley de Salud y Evaluación sobre Suplementos Alimenticios (1994) estableció que dichos productos son útiles para la prevención de enfermedades crónicas y, por consiguiente ayudan a disminuir los costos de atención de salud a largo plazo, las plantas medicinales, las vitaminas y los minerales se encuentran clasificados como suplementos alimenticios (2).

Las posibilidades de comercializar un producto herbolario como medicamento y de sostener que tiene efectos medicinales son escasas, debido a que la FDA no acepta pruebas bibliográficas de eficacia, sino que prefiere ensayos controlados aleatorizados como prueba (29,34,35).

Por otra parte, para asegurar la calidad, la seguridad y la eficacia de los productos medicinales, la Farmacopea Herbolaria Americana "*American Herbal Pharmacopoeia* (AHP)" ha publicado folletos, textos y monografías de plantas de amplio uso en los Estados Unidos de América. La misión primordial de estas publicaciones es promover el uso responsable de los medicamentos herbolarios. Cada monografía publicada por la AHP contiene información crítica y detallada sobre los usos populares de las especies medicinales de mayor uso (2).

Las monografías de la AHP también incluyen los estudios toxicológicos y farmacológicos, y en lo posible clínicos, que sustentan la eficacia y la seguridad de esas plantas; así como, sus principios activos, y pruebas de pureza, composición e identidad. Otro de los objetivos de la AHP es generar las muestras de referencia y los estándares primarios para realizar los ensayos de control de calidad. A la fecha, la AHP ha publicado 23 monografías disponibles para su adquisición en línea, 63 estándares botánicos de referencia y textos de control de calidad (2).

La FDA publicó en el año 2003 las guías de BPM para productos herbolarios. Este documento ha estimulado de manera notable la investigación conducente al establecimiento de los métodos de análisis para determinar la identidad, la pureza, la calidad y la potencia de las drogas crudas y productos fitofarmacéuticos derivados de éstas en los Estados Unidos (29,36,37,38).

### 3.2.6 MÉXICO

México, país con una gran tradición en el uso de hierbas con fines curativos, no está exento de la influencia de los cambios ocurridos en el desarrollo y comercialización de los fitomedicamentos. Estos remedios herbolarios se fundamentan igualmente en el uso tradicional de las mismas que en algunos casos se remonta a los tiempos prehispánicos. De acuerdo a un inventario realizado por investigadores del Instituto Nacional Indigenista, en México existen más de tres mil quinientas especies medicinales, las cuales son utilizadas por un gran sector de la población para tratar la sintomatología de los padecimientos más comunes. Sin embargo, el porcentaje de especies botánicas estudiadas desde un punto de vista farmacológico es relativamente bajo.

El estudio organizado y sistemático de la flora medicinal del país fue iniciado por el farmacéutico Alfonso Herrera quién junto con otros naturalistas formó la Comisión Científica Mexicana con el fin de estudiar la flora del Valle de México, su sede fue la Escuela Nacional Preparatoria. Sin embargo desde los años de la República Restaurada se realizaron diversos proyectos para estudiar la flora nacional. Para ampliar el conocimiento sobre las riquezas naturales del país, en 1868, fue creada la Sociedad Mexicana de Historia Natural.

Si bien es cierto que durante las últimas décadas la investigación científica de las plantas medicinales en México se ha destacado por un notable avance en los estudios químicos, el nivel de conocimiento de los recursos herbolarios nacionales es insuficiente en comparación con lo logrado en otros países.

## GENERALIDADES

Las plantas medicinales que han podido cursar por las diferentes etapas del proceso de investigación que permiten la validación farmacológica de su uso tradicional, su inocuidad y la calidad de las mismas son escasas a pesar de que son productos destinados a procurar la salud humana (39, 40).

La mayoría de las plantas que se emplean para la elaboración de preparados herbolarios se recolectan en su ámbito natural puesto que son escasas las plantas medicinales cultivadas con fines industriales. De ahí que la calidad de los productos sea precaria (39).

Derivado del interés del público por consumir plantas medicinales, las empresas nacionales procuran proveer productos novedosos que tengan una repercusión comercial; estos productos generalmente se elaboran con base en las recetas de las farmacopeas mexicanas de tiempos pasados.

Estas circunstancias determinan el cuadro general que tiene el consumo de las plantas medicinales en el México actual y que va desde el ancestral puesto de hierbas frescas en miles de mercados del país, hasta el consumo de productos procesados industrialmente con diversos niveles de calidad que se distribuyen en los mercados y tianguis urbanos, donde la población busca productos vegetales medicinales como formas curativas alternas (39).

Debido al incremento general que ha tenido el consumo de productos herbolarios en México, en 1997 se modificó el Artículo 224 de la LGS para incluir la definición de un medicamento herbolario. Posteriormente en el mes de febrero de 1998 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Reglamento de Insumos para la Salud, RIS, cuyo objetivo es “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”.

## GENERALIDADES

Dicho reglamento consideró por primera vez en sus Artículos 66-71, 88-98 y 129-130 las condiciones que para su registro, autorización y venta debían cumplir dichos productos. Asimismo, en el mes de diciembre de 1999, se publicó en el mismo documento una lista de plantas prohibidas para la elaboración de tisanas, infusiones y aceites vegetales comestibles.

Cabe mencionar que, la LGS no contempla ninguna definición de remedio herbolario, sin embargo, estos productos sí son mencionados en los Artículos 257, 310 y 414-Bis. En contraste con la LGS, el RIS clasifica a los productos herbolarios como medicamentos y remedios herbolarios.

De esta forma, los medicamentos herbolarios se definen como: “Los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional” (41).

Por otro lado, un remedio herbolario es un preparado de plantas medicinales, o sus partes, individuales o combinadas y sus derivados, presentado en forma farmacéutica, al cual se le atribuye por conocimiento popular o tradicional, el alivio para algunos síntomas participantes o aislados de una enfermedad (42).

En el año 2001, la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Permanente de la Farmacopea, publicó la primera edición de la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos (FHEUM), como una respuesta ante la creciente necesidad de referentes respecto a los recursos herbolarios y como una repercusión de la propuesta de la OMS. La FHEUM tiene como objetivo establecer los métodos de análisis y especificaciones técnicas que deben cumplir las plantas y sus derivados, que se utilicen en la elaboración de medicamentos y remedios herbolarios, para contribuir al mejoramiento de la calidad de estos productos y a su uso racional.

GENERALIDADES

Sin embargo, a pesar de la reconocida riqueza herbolaria de nuestro país, las monografías de especies autóctonas o introducidas pero de uso médico tradicional resultaron muy limitadas en cantidad y calidad, por el simple hecho de que no se dispone de la información suficiente para integrarlas.

Por ello se creó el apartado *Relación de especies de uso etnobotánico*, que recopila la información empírica que se tiene sobre estas especies y que permitiría trabajar para obtener la información científica que sustente su eficacia y seguridad (43, 44).

Es importante destacar que la mayoría de las monografías que conforman esta edición de la Farmacopea pertenecen a especies europeas que fueron introducidas a América durante la Conquista, y están basadas en información recabada de fuentes internacionales (publicaciones o monografías de otras farmacopeas).

### 3.3 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS

La investigación, el desarrollo y la producción de medicamentos biológicos y biotecnológicos ha tenido un avance vertiginoso dentro de la industria farmacéutica. Tan sólo para el año 2003 existían 324 medicamentos biotecnológicos en desarrollo, los cuales incluían 154 medicinas para el cáncer, 43 para enfermedades infecciosas, 26 para enfermedades autoinmunes y 17 para SIDA/VIH (45).

Debido a que este sector evoluciona rápidamente, tanto en los países desarrollados como en aquellos países en vías de desarrollo, es importante apoyar y fortalecer las actividades en este campo mediante la aplicación de las directrices mundiales para evaluar la calidad, la seguridad y la eficacia a estos productos (46).

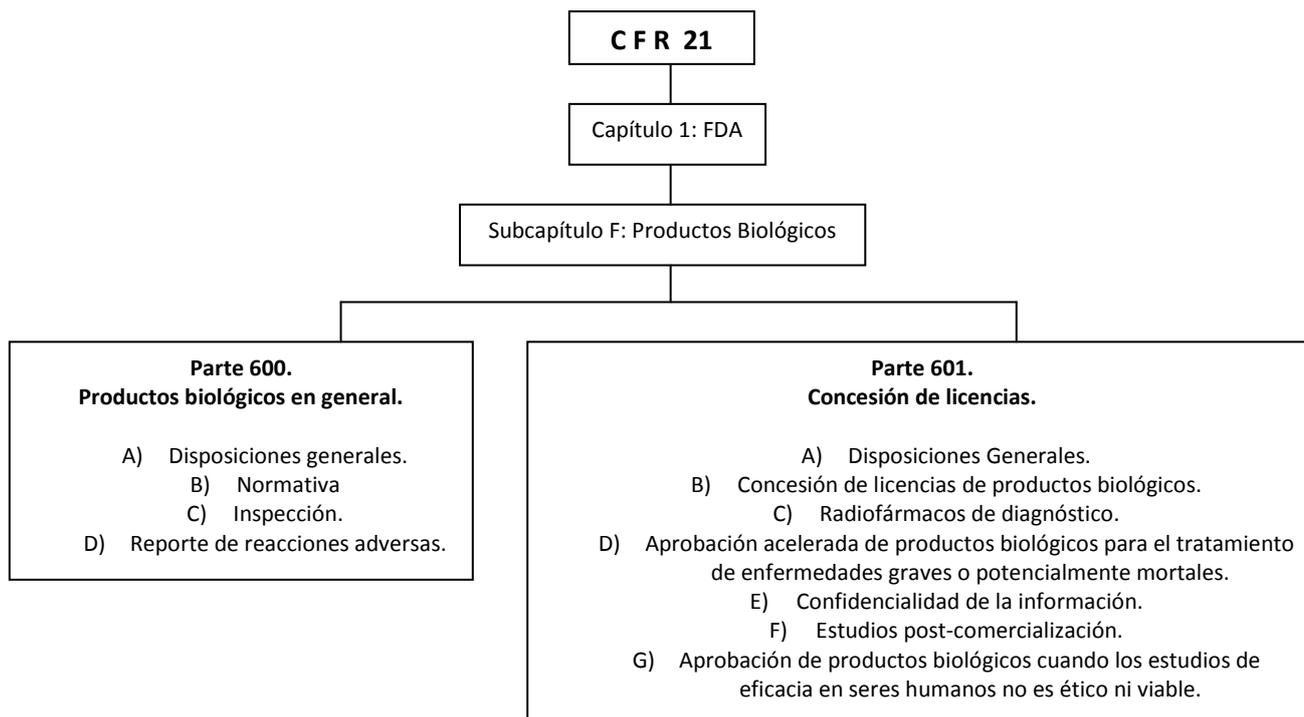
En comparación con los productos obtenidos mediante síntesis química, los medicamentos de origen biológico o biotecnológico son más difíciles de caracterizar. Parámetros como la estructura tridimensional o los sitios de glucosilación pueden alterarse de manera significativa por modificaciones consideradas como menores en los procesos de fabricación (47).

Para garantizar la consistencia en las características de los productos finales y los perfiles de seguridad y eficacia, la fuente del material, los procesos de manufactura, la formulación y las condiciones de almacenamiento deben ser cuidadosamente controladas para cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura específicas para estos productos (45).

En los Estados Unidos de Norteamérica la regulación referente a los productos biológicos se encuentra establecida en el Título 42 del Código de Regulaciones Federales, CFR por sus siglas en inglés, parte 600 y 601 (Esquema 3). Este documento establece los requisitos necesarios para obtener la autorización de comercializar estos productos. También, los productos biotecnológicos se encuentran regulados por este documento (48).

## GENERALIDADES

Por otra parte, la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de los Estados Unidos (FD&C) es un conjunto de leyes que otorgan autoridad a la FDA para supervisar la seguridad de los alimentos, medicamentos y cosméticos. Algunos productos de la biotecnología están regulados bajo esta ley (48).



Esquema 3. Normativa para productos biológicos.

La ICH cuenta con otras guías que contribuyen a proporcionar lineamientos para la regulación de medicamentos biotecnológicos. En el Cuadro 4 se resumen los títulos de las mismas.

## GENERALIDADES

CALIDAD DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS	<b>Q5A (R1)</b>	Evaluación de la seguridad viral para productos biotecnológicos derivados de líneas celulares de origen humano o animal.
	<b>Q5B</b>	Calidad de productos biotecnológicos: Análisis de la expresión de células utilizadas para la producción de derivados de proteínas generadas por ADN recombinante.
	<b>Q5C</b>	Calidad de productos biotecnológicos: Evaluación de la estabilidad de productos biotecnológicos.
	<b>Q5D</b>	Origen y caracterización de sustratos de células utilizados para generar productos biotecnológicos.
	<b>Q5E</b>	Comparabilidad de productos biotecnológicos sujetos a cambios en el proceso de producción.
ESPECIFICACIONES	<b>Q6B</b>	Especificaciones: Procedimientos de evaluación y criterios de aceptación para productos biotecnológicos.

Cuadro 4. Guías ICH para regulación de productos biotecnológicos.

Con el objetivo de proporcionar mayor información respecto al contenido de las guías ICH, a continuación se describe de forma general el contenido de las guías ICH Q6B, Q5B y Q5D ([49](#), [50](#), [51](#)).

## 3.3.1 ICH

<b>Q6B</b>	
<b>ESPECIFICACIONES: PROCEDIMIENTOS DE EVALUACIÓN Y CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS Y BIOLÓGICOS.</b>	
<b>Campo de Aplicación</b>	
<b>Proteínas y polipéptidos. Incluyendo componentes y derivados.</b>	
<u>Producción:</u> Sistemas de expresión de cultivos celulares recombinantes o no recombinantes.	<u>Características:</u> Compuestos altamente purificados y caracterizados mediante procedimientos analíticos.

<b>PRINCIPIOS A CONSIDERAR EN EL ESTABLECIMIENTO DE ESPECIFICACIONES</b>	
<b>CARACTERIZACIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Propiedades fisicoquímicas</li> <li>• Actividad biológica</li> <li>• Propiedades inmunoquímicas</li> <li>• Purezas, impurezas y contaminantes</li> <li>• Cuantificación</li> </ul>
<b>CONSIDERACIONES ANALÍTICAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estándar de referencia</li> <li>• Materiales de referencia</li> <li>• Validación de procedimientos analíticos</li> </ul>
<b>PROCESOS DE CONTROL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño adecuado de proceso para su capacidad y reproducibilidad</li> <li>• Criterios de aceptación y límites</li> <li>• Especificaciones para materias primas y excipientes</li> </ul>
<b>ESPECIFICACIONES FARMACOPEICAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esterilidad</li> <li>• Endotoxinas</li> <li>• Límites microbianos</li> <li>• Uniformidad de dosis</li> </ul>

Cuadro 5. ICH Q6B.

## GENERALIDADES

FÁRMACO BIOLÓGICO O BIOTECNOLÓGICO		
ESPECIFICACIONES	GENERALIDADES	MÉTODOS
APARIENCIA Y DESCRIPCIÓN	Estado físico y color	Descripción cualitativa
IDENTIDAD	<p>Basado en estructura molecular</p> <p>Utilizar más de un método, ya sea fisicoquímico, biológico o inmunoquímico</p>	<p>Caracterización estructural:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Secuencia de aminoácidos</li> <li>-Composición de aminoácidos</li> <li>-Secuencia terminal de aminoácidos</li> <li>-Mapa de péptidos</li> <li>-Grupos sulfhidrilo y enlaces disulfuro</li> <li>-Estructura de carbohidratos</li> </ul>
PUREZAS E IMPUREZAS	<p><i>Impurezas asociadas al proceso</i> (medios de cultivo celular, proteínas celulares, ADN, cuerpos monoclonales, residuos cromatográficos, disolventes o amortiguadores)</p>	<p>HPLC</p> <p>SDS-PAGE</p> <p>Electroforesis capilar</p>
	<p><i>Impurezas asociadas al producto</i> (variantes moleculares con propiedades distintas al producto deseado)</p>	<p>Espectroscopia de masas</p>
POTENCIA	Propuesto por el fabricante	Ensayo de potencia validado.
CUANTIFICACIÓN	Se basa en el contenido de proteína expresado en masa.	

Cuadro 5. ICH Q6B (continuación).

## GENERALIDADES

MEDICAMENTO BIOLÓGICO O BIOTECNOLÓGICO		
ESPECIFICACIONES	GENERALIDADES	MÉTODOS
<b>APARIENCIA Y DESCRIPCIÓN</b>	Estado físico, color y claridad.	Descripción cualitativa
<b>IDENTIDAD</b>	Basado en estructura molecular  Utilizar más de un método; físicoquímico, biológico o inmunoquímico	Caracterización estructural: -Secuencia de aminoácidos -Composición de aminoácidos -Secuencia terminal de aminoácidos -Mapa de péptidos -Grupos sulfhidrilo y enlaces disulfuro -Estructura de carbohidratos
<b>PUREZAS E IMPUREZAS</b>	Los criterios de aceptación y procedimientos analíticos deberán ser desarrollados de acuerdo a la experiencia previa con el medicamento.  El procedimiento analítico se deberá enfocar en la separación entre el producto deseado y las impurezas. Se deberá incluir los productos de degradación de los excipientes.	
<b>POTENCIA</b>	Propuesto por el fabricante	Ensayo de potencia validado
<b>CUANTIFICACIÓN</b>	Se basa en el contenido de proteína expresado en masa.	Independiente del estándar de referencia.

Cuadro 5. ICH Q6B (continuación).

<p><b>Q5B</b></p> <p><b>CALIDAD DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS: ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE CÉLULAS UTILIZADAS PARA LA PRODUCCIÓN DE DERIVADOS DE PROTEÍNAS GENERADAS POR ADN RECOMBINANTE</b></p>
<p><b>Campo de Aplicación</b></p>
<p><b>Derivados proteínicos generados por ADN recombinante en células procariontes y eucariontes.</b></p>

CARACTERIZACIÓN DE LOS SISTEMAS DE EXPRESIÓN		
<p><b>A.</b></p> <p><b>Construcción de la expresión y clonación celular para el desarrollo del banco de células maestro.</b></p>	<p><b>B.</b></p> <p><b>Sistema de banco celular.</b></p>	<p><b>C.</b></p> <p><b>Límite de tiempo para células in vitro utilizadas en producción.</b></p>
<p>Origen de la secuencia codificadora de nucleótidos para la proteína: debe ser descrita por el fabricante y debe incluir identificación y fuente de obtención</p> <p>Método de preparación del DNA</p> <p>Función de las partes componentes del sistema de expresión: orígenes de replicación, genes de resistencia a antibióticos, promotores, entre otros</p> <p>Método de transferencia a la célula.</p> <p>Métodos de amplificación de la expresión.</p> <p>Criterios utilizados para la selección de células para la producción.</p>	<p>Producción de proteínas basadas en Banco de células maestro y Banco de células de trabajo</p> <p>Historia de la línea celular y producción</p> <p>Métodos y reactivos usados durante la producción</p> <p>Edad del cultivo celular <i>in vitro</i>.</p> <p>Condiciones de almacenamiento</p> <p>Caracterización de fenotipo y genotipo</p> <p>Verificación de la secuencia codificadora de proteína</p> <p>Verificación de la secuencia codificadora de ácido nucleico</p>	<p>Basado en datos derivados de la producción de células bajo escala piloto.</p>

Cuadro 6. ICH Q5B.

GENERALIDADES

<b>Q5D</b>		
<b>DERIVACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE SUSTRATOS CELULARES UTILIZADOS PARA LA PRODUCCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS</b>		
<b>Campo de Aplicación</b>		
<b>Sustratos celulares que provienen de bancos celulares.</b>		
<b>Por sustrato celular se consideran todas aquellas células microbianas o líneas celulares provenientes de fuentes animales o humanas, las cuales tienen el potencial de generar productos biológicos o biotecnológicos.</b>		
ORIGEN, FUENTE E HISTORIA DE LAS CÉLULAS	LÍNEAS CELULARES HUMANAS	Origen del órgano o tejido. Origen étnico y geográfico del donador. Edad, sexo y condición fisiológica general del donador.
	LÍNEAS CELULARES ANIMALES	Especie. Condiciones de alimentación. Origen del órgano o tejido. Origen geográfico. Edad y sexo. Resultados de pruebas de patogenicidad. Condición fisiológica general.
	LÍNEAS CELULARES MICROBIANAS	Especie. Cepa. Genotipo y fenotipo. Patogenicidad. Producción de toxinas. Historia del cultivo. Método original de aislamiento. Manipulaciones o selecciones genéticas. Exposición a agentes infecciosos. Fuente, método de preparación y control, resultados de pruebas y aseguramiento de la calidad.
GENERACIÓN DE LOS SUSTRATOS CELULARES	Fusión celular. Transfección. Selección. Aislamiento de colonias. Clonación. Amplificación de genes. Adaptación a condiciones específicas de cultivo o del medio.	

Cuadro 7. ICH Q5D.

BANCO CELULAR	SISTEMA DE BANCO CELULAR	<p>El fabricante debe describir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Estrategia utilizada para la producción continua de su banco celular.</li> <li>*Intervalos de generación de nuevos bancos celulares</li> <li>*Criterios para establecer la calidad de los mismos.</li> </ul>
	PROCEDIMIENTOS DE GENERACIÓN DE BANCOS CELULARES	<p>El fabricante debe describir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Tipo y tamaño del sistema de banco celular que utiliza.</li> <li>*Método utilizado para la producción.</li> <li>*Contenedores (viales, ampulas)</li> <li>*Sistema contenedor cierre utilizado.</li> <li>*Crioprotectores y medios utilizados.</li> <li>*Condiciones empleadas para la criopreservación y almacenamiento.</li> <li>*Procedimientos para eliminar contaminación microbiana y contaminación cruzada.</li> <li>*Descripción del sistema de documentación.</li> <li>*Sistema de etiquetado.</li> </ul>

Cuadro 7. ICH Q5D (continuación).

### 3.3.2 MEDICAMENTOS BIOCAMPARABLES

En 1996 la FDA publicó un documento sobre la *Demostración de Comparabilidad de Productos Biológicos Humanos*, como una iniciativa para orientar a los fabricantes sobre los lineamientos que serían evaluados para permitirles realizar cambios industriales en el proceso de su producto sin que se realizaran los estudios clínicos adicionales para demostrar seguridad y eficacia. Este documento incluye la comparabilidad de productos terapéuticos regulados por el Centro para Investigación y Evaluación de Productos biológicos (*Center for Biologics Evaluation and Research, CBER*) y el Centro para Investigación y Evaluación de Medicamentos (*Center for Drug Evaluation and Research, CDER*) (52).

El objetivo de la comparabilidad es garantizar la calidad, seguridad y eficacia de un fármaco producido por un proceso de fabricación que ha sido modificado mediante la recopilación y evaluación de los datos pertinentes para determinar si podría generar algún impacto negativo en el fármaco debido a los cambios en el proceso de fabricación (53).

Los fabricantes deberán proporcionar a la FDA comparaciones exhaustivas respecto a las evaluaciones químicas, físicas y de bioactividad entre el producto obtenido por el proceso que fue modificado y el producto obtenido después de la modificación. Dentro de las categorías que pueden ser utilizadas por los fabricantes se encuentran:

- Pruebas analíticas
- Bioensayos
- Estudios preclínicos
- Estudios clínicos

Los programas de evaluación de comparabilidad pueden incluir una combinación de los ensayos analíticos, los ensayos biológicos (*in vitro* o *in vivo*), la evaluación de la farmacocinética y/o la farmacodinamia, la toxicidad en los animales y los ensayos clínicos (farmacología clínica, la seguridad, la eficacia). Sin embargo, la comparabilidad de las pruebas no es simplemente un sistema jerárquico en el que un resultado particular requiere del siguiente nivel de la prueba. De hecho, en algunas ocasiones, varias de las pruebas realizadas son complementarias (52).

En el año 2004 la ICH, publicó el documento titulado *Comparabilidad de los productos Biológicos/Biotecnológicos sujetos a cambios durante el proceso de fabricación, Q5E*. La finalidad de este documento es proporcionar las bases para la evaluación de la comparabilidad entre productos biológicos/biotecnológicos una vez que el proceso de fabricación de los mismos ha sido modificado. Debe mencionarse que este documento no establece estrategias analíticas, clínicas o no clínicas, sino que más bien se enfoca en aspectos de calidad. El alcance de esta guía únicamente abarca cambios en el proceso realizado por el mismo fabricante. El Cuadro 8 muestra las consideraciones que toma en cuenta este documento (53).

GENERALIDADES

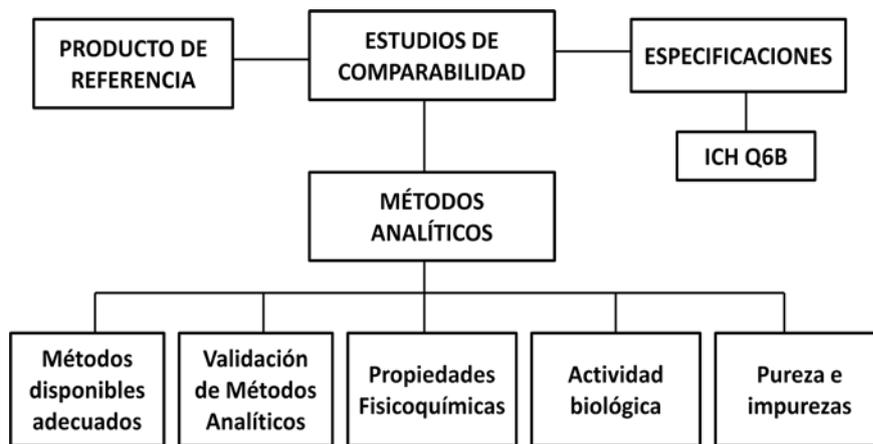
<b>Consideraciones de calidad</b>	<b>Técnicas Analíticas</b>	
	<b>Caracterización</b>	<b>Propiedades fisicoquímicas</b>
		<b>Actividad Biológica</b>
		<b>Propiedades inmunoquímicas</b>
		<b>Impurezas</b>
	<b>Especificaciones</b>	
<b>Estabilidad</b>		
<b>Consideraciones de manufactura</b>		
<b>Demostración de comparabilidad en el desarrollo</b>		
<b>Consideraciones clínicas y no clínicas</b>		

Cuadro 8. Consideraciones para la evaluación de los productos biológicos/biotecnológicos cuando existen cambios en el proceso de fabricación.

La EMEA también publicó una guía sobre los productos biológicos no innovadores la cual tiene el propósito de introducir el concepto de medicamentos biológicos no innovadores así como dar a conocer los principios básicos acerca de estos. Es en este documento en donde se especifica claramente que el éxito del enfoque de desarrollo de los productos no innovadores dependerá de la capacidad para caracterizar el producto y por lo tanto, de la capacidad para demostrar la similitud entre los mismos (47).

En el año 2006 esta agencia publicó una guía sobre productos biológicos/biotecnológicos sujetos a cambios en su proceso de fabricación. La finalidad de dicha guía es comparar los productos obtenidos a lo largo de los procesos de manufactura y evaluar el impacto de las diferencias observadas en los atributos de calidad causados por el cambio en el proceso. Cabe mencionar que los lineamientos anteriores no son aplicables cuando se trata de procesos entre diferentes fabricantes o a productos biosimilares, al igual que la guía publicada por ICH.

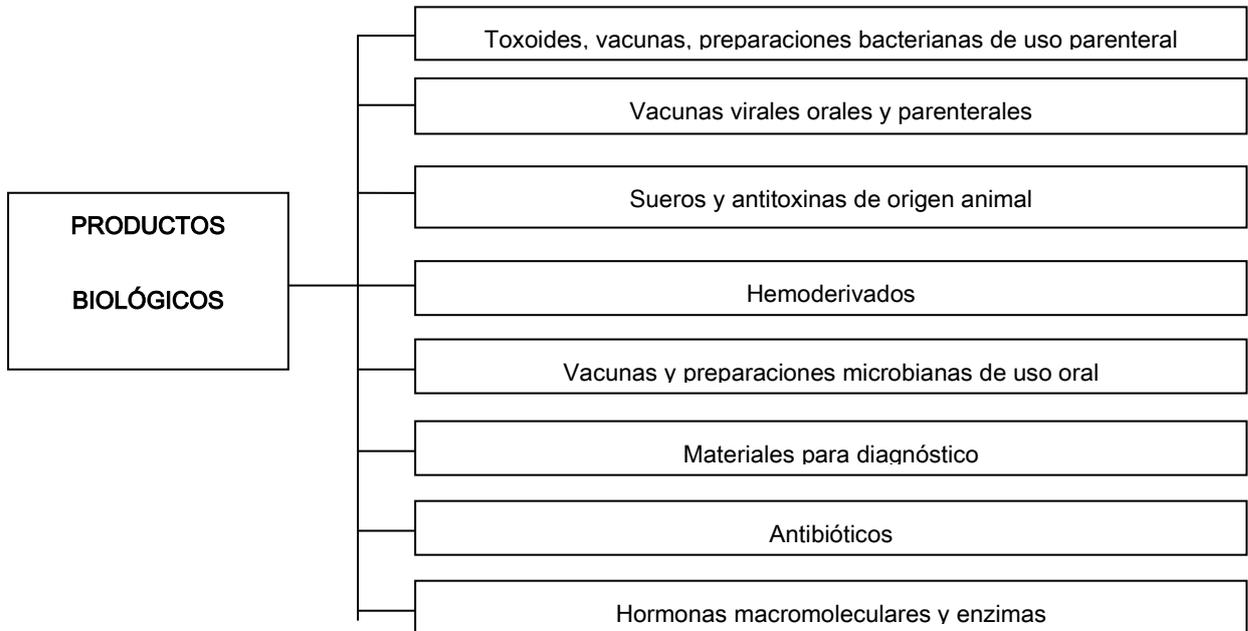
El alcance de ésta guía es únicamente para proteínas derivadas de DNA recombinante, y en ningún caso podrá ser utilizada para los caso en los que el proceso de fabricación implique cambios. En el esquema 4 se muestra de manera general las consideraciones para la evaluación de comparabilidad de productos biológicos/biotecnológicos enunciados en este documento (54).



Esquema 4. Consideraciones para la evaluación de comparabilidad de productos biológicos/biotecnológicos.

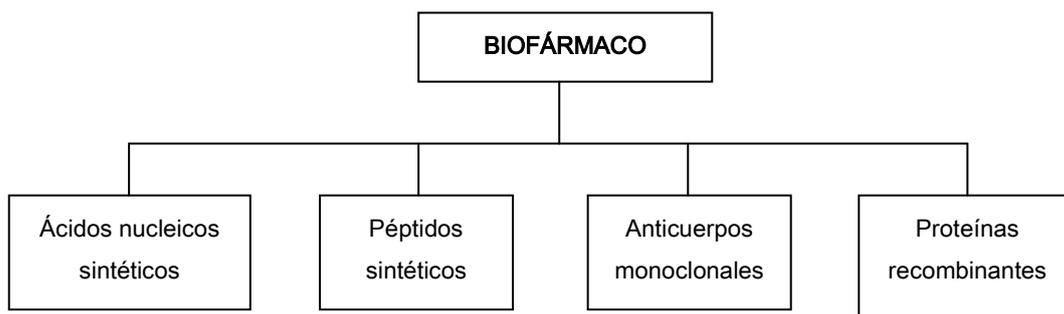
### 3.3.3. MÉXICO

El Esquema 5 describe la clasificación de los productos biológicos de acuerdo con la LGS (55).



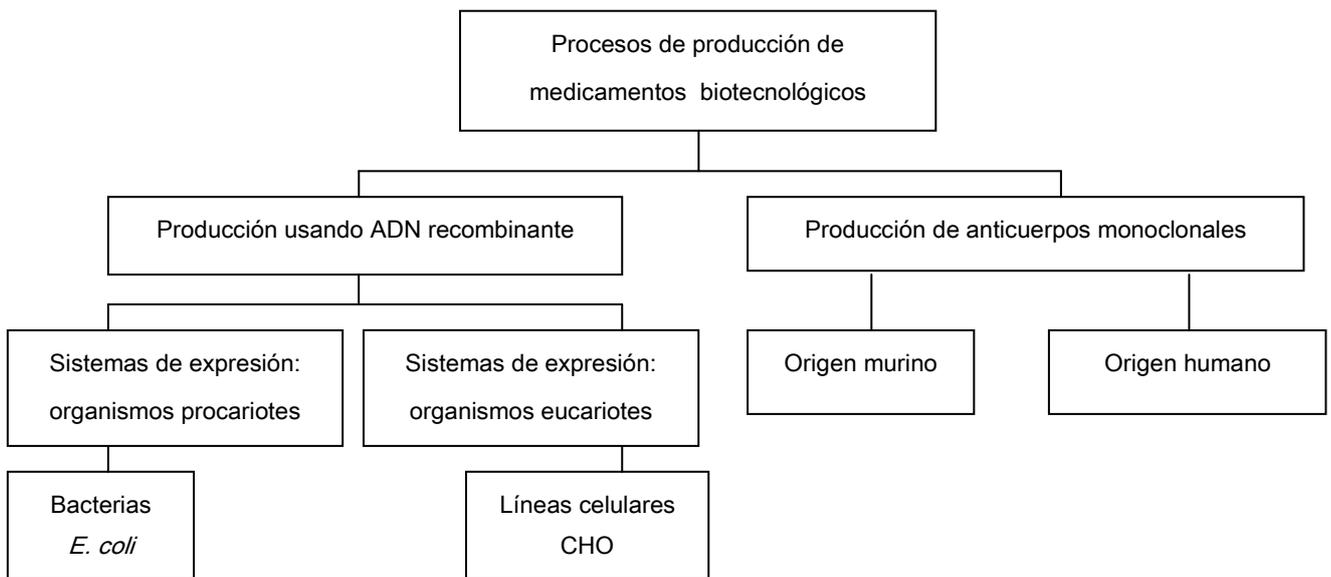
Esquema 5. Clasificación de productos biológicos de acuerdo con el RIS.

El Esquema 6 ilustra los productos que son considerados biofármacos de acuerdo al RIS (56).



Esquema 6. Clasificación de biofármacos.

Los productos biotecnológicos se obtienen de diversas fuentes, entre ellas se pueden mencionar los cultivos de líneas celulares, microorganismos, hibridomas, animales o plantas transgénicas y modificación de proteínas. El Esquema 7 describe los procesos de producción característicos para estos productos (57).



Esquema 7. Proceso de producción para medicamentos biotecnológicos.

En el Cuadro 9 se enlistan algunos métodos de evaluación aplicables a productos biológicos contenidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

De forma general en el Cuadro 10 se muestran los parámetros para la caracterización y evaluación de hemoderivados, contenidos en la FEUM. Se muestra también algunos de los métodos empleados, tanto métodos generales de análisis (MGA) como métodos específicos para productos biológicos (MBP) (58).

GENERALIDADES

Parámetro	Método de Producto Biológico (MPB)	Producto Biológico para el que aplica
Identidad de origen	<u>MPB 135</u> Identidad serológica	Antitoxina diftérica Antitoxina tetánica Suero antialacrán Sueros hiperinmunes de origen animal Vacuna antineumococcica de 23 serotipos Vacuna antitifoídica capsular Vacuna conjugada de <i>H. Influenza</i> Tipo B
Identidad específica / Potencia	<u>MPB 050</u> Potencia de sueros antiponzoñosos	Suero antialacrán Suero antiaraña viuda negra Suero antiviperino
Inocuidad	<u>MPB 335</u> Prueba de inocuidad general para productos bilógico	Eritropoyetina Humana Recombinante Estreptoquinasa FEC-GM Filgrastim Histoplasmina Somatropina Toxoide tetánico y diftérico Coccidioidina Gonadotropina coriónica humana Vacuna anticolérica Vacuna antihepatitis B recombinante Vacuna DPT Vacuna conjugada de <i>H. Influenza</i> Tipo B
Adyuvante	<u>MPB 390</u> Determinación de aluminio o calcio (adyuvante) en vacunas	Toxoide tetánico adsorbido Vacuna antihepatitis A inactivada Vacuna antihepatitis B recombinante Vacuna DPT
Proteínas	<u>MPB 076</u> Determinación de proteínas	Sueros hiperinmunes de origen animal Vacuna antiinfluenza de virus completos

Cuadro 9. Métodos para evaluación de productos biológicos.

GENERALIDADES

Parámetro	Método de Producto Biológico		Ejemplo de Producto Biológico para el que aplica
Identidad	<u>MPB 135</u>	Identidad serológica	Antitrombina III
Esterilidad	<u>MGA 0381</u>	Prueba de esterilidad	Complejo de protrombina humana liofilizado
Pirógenos	<u>MGA 0711</u>	Prueba de pirógenos	Factor VIII de la coagulación sanguínea humano liofilizado
pH	<u>MGA 0701</u>	Determinación de pH	Factor VIII Recombinante (RVIII)
Humedad	<u>MGA 0041</u>	Determinación de Agua por Karl Fisher	Fibrinógeno Humano Liofilizado Inmunoglobulina Humana Normal
Osmolaridad	<u>MGA 0621</u>	Osmolaridad	Antitrombina III Complejo de protrombina humana liofilizado Factor VIII de la coagulación sanguínea humano liofilizado Fibrinógeno Humano Liofilizado Inmunoglobulina Humana Normal Endovenosa
Potencia	<u>MPB 100</u>	Cuantificación del factor VIII coagulante	Factor VIII Recombinante (RVIII)
Proteínas	<u>MPB 076</u>	Determinación de proteínas	Antitrombina III Complejo de protrombina humana liofilizado Factor VIII de la coagulación sanguínea humano liofilizado Fibrinógeno Humano Liofilizado Inmunoglobulina Humana Normal Plasma desprovisto de factores lábiles
Heparina	<u>MPB 415</u>	Determinación de heparina en los factores de coagulación	Antitrombina III Complejo de protrombina humana liofilizado
Actividad	<u>MPB 100</u>	Cuantificación del factor VIII coagulante	Factor VIII de la coagulación sanguínea humano liofilizado
Fibrinógeno	<u>MPB 076</u>	Determinación de proteínas	Factor VIII de la coagulación sanguínea humano liofilizado
Pureza electroforética	<u>MPB 320</u>	Pureza electroforética en productos biológicos	Inmunoglobulina Humana Normal Solución de albúmina humana Solución de proteínas plasmáticas
Agregados moleculares	<u>MPB 360</u>	Agregados moleculares	Inmunoglobulina Humana Normal Inmunoglobulina Humana Normal Endovenosa

Cuadro 10. Características y métodos generales para la evaluación de hemoderivados.

La NOM-033-SSA2-1993 contiene requisitos y especificaciones detalladas respecto a disposiciones comunes para transfusión, hemocompatibilidad, análisis y uso de sangre y sus componentes, entre otros. Sin embargo, en este trabajo sólo se describirán de forma muy general algunas de las principales especificaciones contenidas en la misma. En el Cuadro 11 se describen los métodos de recolección para sangre y componentes sanguíneos que establece esta norma dentro de las disposiciones generales (59).

MÉTODOS DE RECOLECCIÓN	
Sangre	Extracción simple. Aféresis. Técnicas de rescate perioperatorio.
Componentes sanguíneos	Sedimentación por gravedad. Centrifugación a temperatura controlada. Aféresis

Cuadro 11. Métodos de recolección de sangre y componentes.

De acuerdo con dicha norma, los establecimientos dedicados a servicios de transfusión, puestos de sangrado y bancos de sangre deben contar con los registros y la documentación correspondiente a los actos de disposición que realizan, en el entendido de que dichos actos han sido autorizados previamente por la Secretaría de Salud. En el Cuadro 12 se describen de manera general los requisitos normativos referentes a este rubro y que deben cumplir los establecimientos (59).

GENERALIDADES

<b>Bancos de sangre y servicios de transfusión</b>	Informe mensual de los ingresos y egresos de las unidades de sangre y de sus componentes. Este informe deberá realizarse dentro de los primeros 5 días al mes que se reporta, en un formato que para el efecto expide la Secretaría.
	Se debe contar con un libro, autorizado por la Secretaría, para el registro de ingresos y egresos de sangre y de sus componentes, con el fin de permitir el seguimiento de las unidades desde su obtención hasta su transfusión o su destino final. Este libro se deberá conservar disponible por cinco años en archivo activo y cinco en archivo muerto. Debe mantenerse actualizado y seguir las buenas prácticas de documentación.
	Debe realizarse una historia clínica de carácter confidencial a todos los candidatos a ser donantes.
	Debe contar con un registro relativo a las pruebas de detección de enfermedades transmisibles por transfusión.
	Debe contar con un registro de las pruebas de hemocompatibilidad que efectúe.
	Debe contar con registro del control de calidad realizado a sus reactivos, equipos y técnicas.
	Debe utilizar una etiqueta o formato para el reporte de reacciones transfusionales.
<b>Puestos de sangrado</b>	Contar con un documento impreso que en el que conste el envío de unidades de sangre al banco del cual dependen.

Cuadro 12. Requisitos para establecimientos dedicados a servicios de transfusión, puestos de sangrado y banco de sangre.

La NOM-033-SSA2-1993 también establece las especificaciones detalladas para el control de calidad de los equipos y reactivos utilizados en los establecimientos que realizan actos de disposición de sangre y sus componentes. El Cuadro 13 enuncia, de forma general, algunas de estas especificaciones.

GENERALIDADES

<b>Control de calidad de equipos.</b>	Ubicación que facilite su orden, su limpieza y su mantenimiento.
	Se deberán respetar las especificaciones técnicas, eléctricas, sanitarias y de seguridad.
	Evaluación de funcionamiento y análisis de resultados después de cada calibración o ajuste.
	Se deberá contar con un programa de mantenimiento preventivo que incluya limpieza, reemplazo de partes y recalibración.
	Registro de temperatura de refrigeradores y congeladores al menos cada ocho horas, a menos que el equipo cuente con otro sistema de registro.
	El equipo para esterilizar deberá garantizar la destrucción de microorganismos contaminantes.
	Los equipos para recolección, transfusión y toma de muestras sanguíneas deberán ser desechables, vigentes y registrados en la Secretaría.
<b>Control de calidad de reactivos</b>	Deberán ser almacenados en forma ordenada, segura, en condiciones sanitarias adecuadas y utilizarse de acuerdo al sistema de primeras entradas primeras salidas.
	Deberán ser utilizados de manera uniforme, siguiendo las indicaciones e instrucciones proporcionadas por el fabricante.
	Deberán ser probados en forma regular, empleando muestras representativas de cada lote y con determinada periodicidad.

Cuadro 13. Especificaciones de calidad para equipos y reactivos.

El Cuadro 14 muestra las pruebas para el análisis de sangre y componentes sanguíneos que se deben realizar.

<b>Análisis de sangre y componentes sanguíneos alogénicos</b>	Determinación grupo sanguíneo ABO
	Identificación del antígeno eritrocítico Rho (D) mediante prueba de aglutinación directa.
	Prueba serológica para identificación de reagentes contra sífilis
	Prueba serológica para el antígeno de superficie del virus B de la hepatitis
	Investigación de anticuerpos contra el virus C de la hepatitis
	Prueba serológica para identificación de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana

Cuadro 14. Pruebas para el análisis de sangre y componentes sanguíneos.

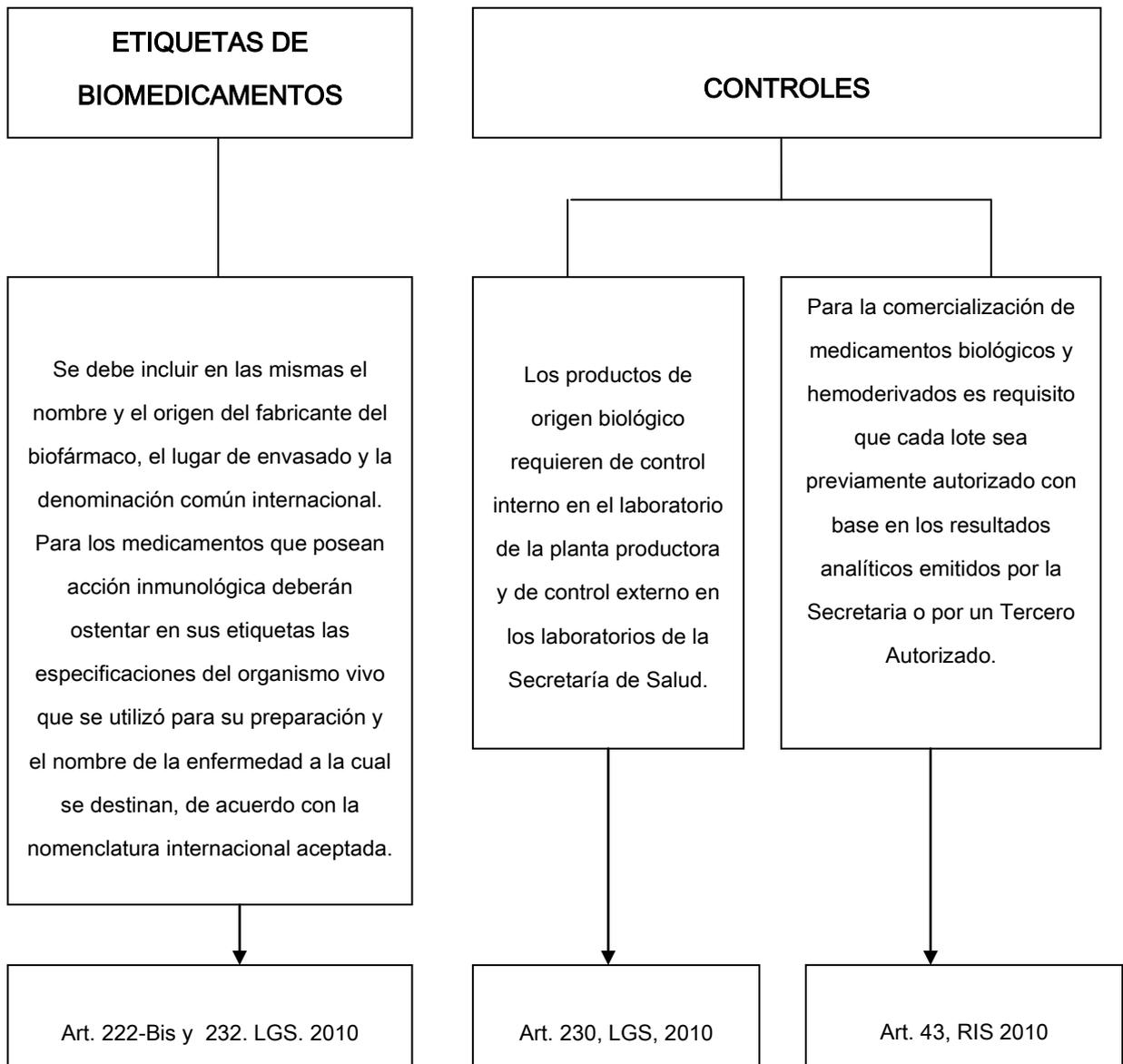
Finalmente, el Cuadro 15 describe los requisitos necesarios para la conservación y el control de calidad de las unidades de sangre y de sus componentes.

## GENERALIDADES

		Volumen	Conservación	Vigencia	
Unidades de sangre fresca para uso en transfusión alogénica		450 mL, más o menos un 10 %	+1° y +6° C	Después de la recolección, será de seis horas	
Unidades de sangre total para uso en transfusión alogénica				Dependerá del anticoagulante empleado	
Unidades de concentrados eritrocitarios	Concentrado de eritrocitos	Volumen	Temperatura de conservación (°C)	Vigencia máxima	
		180 a 350 mL	+1° a +6° C.	Según el anticoagulante	
	Concentrado de eritrocitos pobre en leucocitos	180 a 350 mL	+1° a +6° C	Según el anticoagulante	
	Concentrado de eritrocitos lavados (con solución salina, al 0.9 %)	180 a 350 mL	+1° a +6° C	4 a 24 horas, a partir de su preparación	
	Concentrado de eritrocitos congelados (preparados con glicerol)	180 a 350 mL	65° C o menor	6 a 10 años (dependiendo de la concentración de glicerol)	
Unidades de concentrados de leucocitos y de plaquetas	Concentrado de leucocitos (neutrófilos)	Fuente de obtención	Volumen	Temperatura de conservación:	Vigencia máxima:
		Aféresis	Variable	20° a 40° C.	24 horas
	Concentrado de plaquetas	Fraccionamiento	45 a 60 mL	20° a 24° C.	24 a 72 horas
Unidades de plasma y crioprecipitado	Plasma fresco	Volumen		Temperatura de conservación	Vigencia máxima
		Por centrifugación: 150 a 180 mL Por aféresis: 450 a 750 mL		-18° C. o menor	12 meses
	Plasma envejecido	Por fraccionamiento: 150 a 180 mL		-18° C. o menor	5 años
		Por aféresis: 450 a 750 mL			
Crioprecipitado	10 a 25 mL		-18° C. o menor	Depende del anticoagulante.	

Cuadro 15. Conservación y control de calidad de las unidades de sangre y de componentes sanguíneos alogénicos.

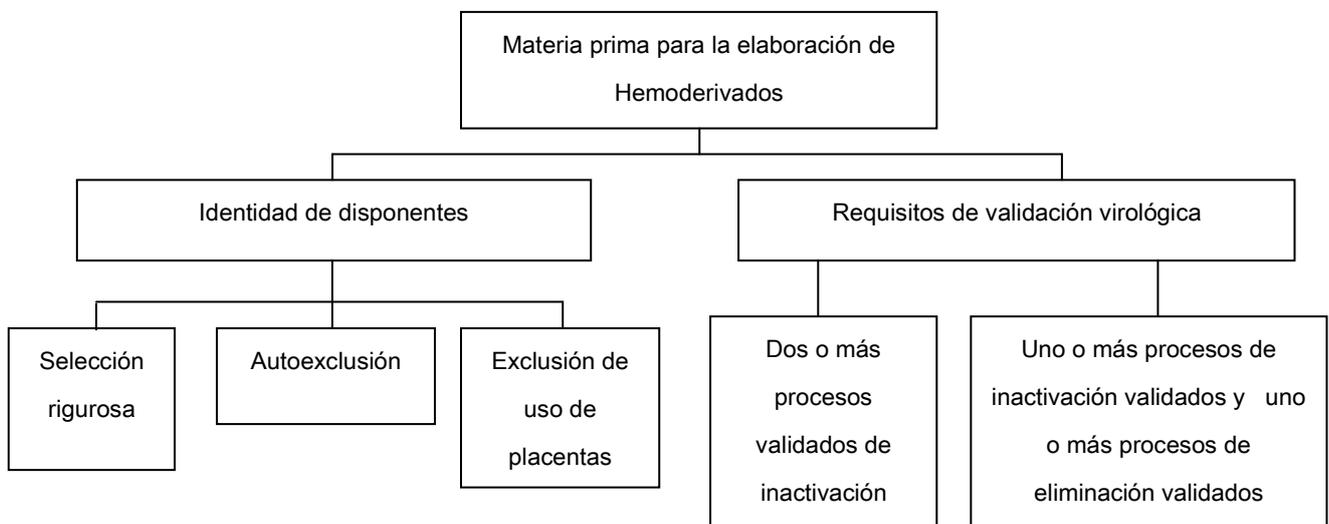
Otras observaciones pertinentes respecto al marco regulatorio de la LGS y RIS aplicable a los medicamentos biotecnológicos se describen en el Esquema 8.



Esquema 8. Etiquetas y controles de biomedicamentos.

### 3.3.4 HEMODERIVADOS

Los productos derivados de la sangre humana que poseen efecto terapéutico y son obtenidos mediante el fraccionamiento del plasma son llamados hemoderivados. Debido a la naturaleza de estos productos, resulta indispensable cuidar de forma estricta la caracterización de la materia prima para su elaboración. El Esquema 9 muestra de forma breve algunos aspectos de la caracterización de materia prima para hemoderivados.



Esquema 9. Caracterización de materia prima para hemoderivados.

Dentro del marco regulatorio de los hemoderivados resultan fundamentales los lineamientos establecidos en la LGS, el RIS y la NOM-003-SSA2-1993. Las monografías y métodos de análisis descritos en la FEUM y sus suplementos representan una parte indispensable para la caracterización de estos productos (57, 58).

Sumado a lo anterior, el panorama de los medicamentos biotecnológicos no parece ser muy alentador al considerar que a partir del año 2008 ya no se requiere contar con una planta farmacéutica para la importación de medicamentos biotecnológicos. El gobierno mexicano ha eliminado este requisito ya que considera que de esta forma se contara con mayor disponibilidad de medicamentos con calidad, seguridad y eficacia terapéutica a precios accesibles, sin contar que se mejorará la competitividad en el sector farmacéutico.

Dada la importancia que han adquirido estos productos como resultado de su respuesta eficaz en tratamientos de ciertas enfermedades, es necesario y urgente adoptar lineamientos que establezcan la regulación de este tipo de productos, ya que por las razones que se han descrito, representan un riesgo para la salud de los consumidores.

## **4.- RESULTADOS**

**RESULTADOS – MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS**

Previo a la comercialización de los medicamentos la Secretaría debe otorgar el registro sanitario de los mismos. De acuerdo con el Artículo 367-Bis de la LGS, el registro sanitario deberá ajustarse a lo siguiente:

- Para medicamentos, estupefacientes y psicotrópicos la clave de registro es única, es decir, no puede aplicarse a dos productos que únicamente se diferencien en su denominación genérica o distintiva o en su formulación.
- El titular de un registro no podrá serlo de dos registros que ostenten el mismo principio activo, forma farmacéutica o formulación, excepto cuando uno de ellos se destine a comercialización de genéricos.

El solicitante deberá conformar un expediente que incluya los requisitos que a continuación se describen para cada tipo de medicamento. De manera general, para la obtención del registro sanitario de un medicamento alopático de fabricación nacional se requiere lo indicado en lo Cuadro 16 (60).

<b>REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS</b>
1.- Formato de Solicitud
2.- Comprobante de pago de derechos
3.- Licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos para uso humano.
4.- Documentación que demuestre que el solicitante es el titular de la patente de la sustancia o ingrediente activo, o que cuenta con la licencia correspondiente, ambas inscritas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.
5.- Información técnica y científica que demuestre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identidad y pureza de sus componentes de acuerdo a lo establecido en la FEUM y sus suplementos.</li> <li>• Estabilidad del producto terminado conforme a las normas correspondientes.</li> <li>• Eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda.</li> </ul>
6.- Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.
7.- Proyectos de etiqueta.
8.- Identificación de origen y certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco expedido por la autoridad competente, es decir, la Secretaría en caso de medicamentos de fabricación nacional o, en el caso de medicamentos de exportación, certificado del país de origen.

Cuadro 16. Requisitos para el registro sanitario de medicamentos alopáticos.

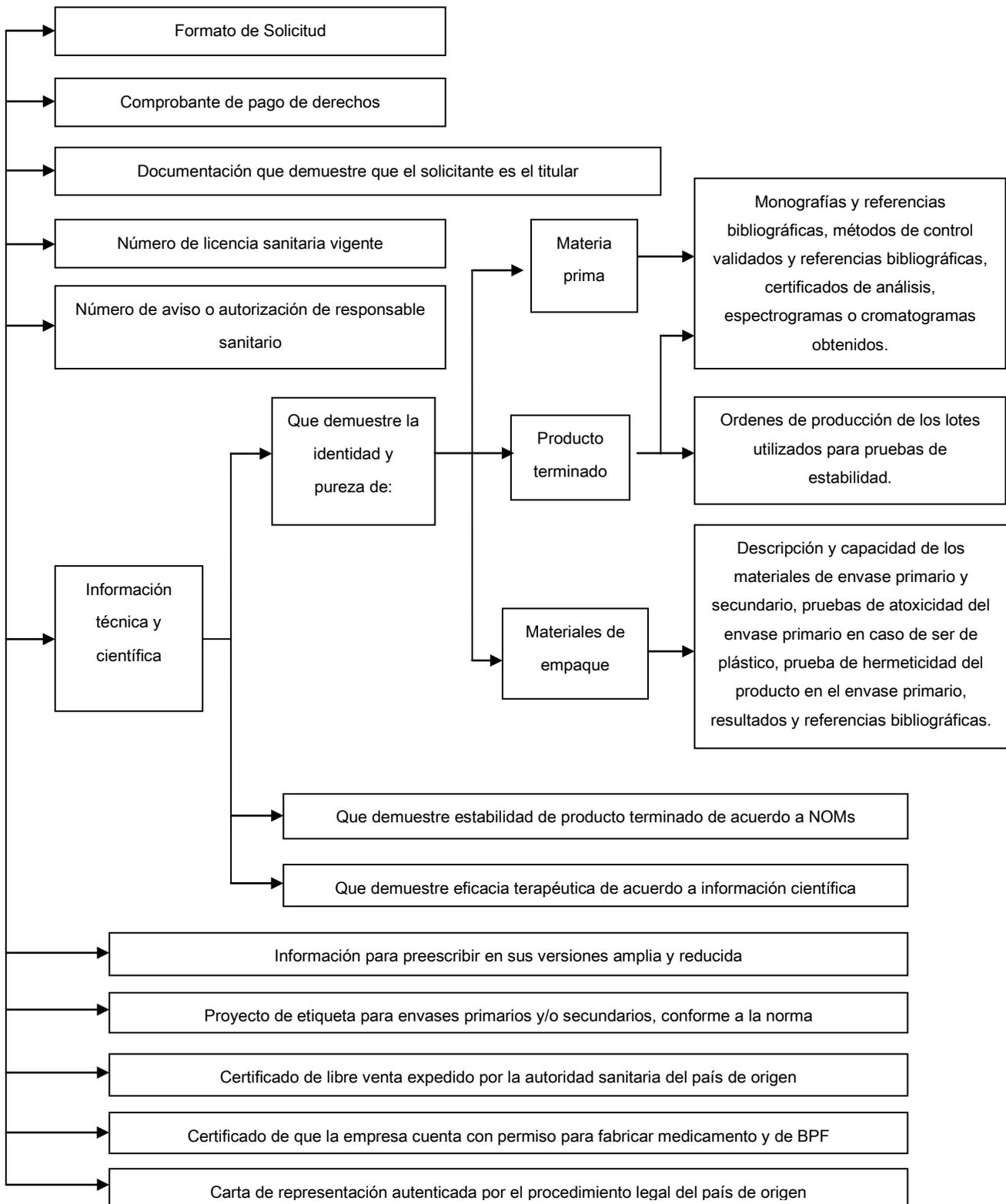
Los requisitos mencionados se complementan con lo enunciado en el RFTE:

- Documentos que acrediten la existencia de la persona moral o la personalidad del representante legal.
- Órgano a quien se dirige el trámite, lugar y fecha de emisión del escrito.
- Número de licencia sanitaria.
- Número de aviso o autorización de Responsable Sanitario.
- Composición cualitativa y cuantitativa.
- Materias primas y referencias bibliográficas.
- Envase primario (material, especificaciones, capacidad).
- Envase secundario (material y capacidad).
- Identificación de presentaciones.
- Indicaciones terapéuticas y dosis.
- Contraindicaciones.
- Reacciones secundarias y adversas, uso durante el embarazo y lactancia.
- Toxicidad aguda y crónica.
- Interacciones medicamentosas y alimentarias.
- Leyenda de advertencia y precauciones.

El Esquema 10 muestra de forma conjunta los requisitos generales contenidos en el RIS y en el RFTE (61).

RESULTADOS

REGISTRO DE MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS



Esquema 10. Requisitos para el registro sanitario de medicamentos alopáticos.

RESULTADOS

Para la obtención del registro sanitario de un medicamento de fabricación extranjera se requiere, además de los requisitos para medicamentos de fabricación nacional, los siguientes documentos:

- (A) Certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen.
- (B) Certificado de que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos y constancia de BPF expedida por la autoridad competente del país de origen,
- (C) Carta de representación, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro (62).

De manera general, para la obtención de registro sanitario de medicamentos alopáticos deberá presentarse la documentación completa acompañada de un resumen que indique los efectos terapéuticos del medicamento. Posterior a la entrega de la solicitud de registro, la Secretaría dará respuesta de acuerdo con los plazos indicados en el Artículo 166 del RIS. En caso de que el solicitante presente dictamen técnico favorable expedido por un laboratorio Tercero Autorizado los plazos se reducen a la mitad (63).

Por otra parte, el Artículo 171 del RIS establece que las fórmulas para alimentación enteral especializada requieren de registro sanitario, para lo cual se deberán presentar los documentos que se muestran en el Cuadro 17 (64).

RESULTADOS

<b>REGISTRO SANITARIO DE FORMULAS PARA ALIMENTACIÓN ENTERAL ESPECIALIZADA</b>
1.- Formato de Solicitud
2.- Comprobante de pago de derechos
3.- Descripción del producto
4.- Fórmula cualitativa y cuantitativa
5.- Proyecto de etiqueta con leyendas precautorias y condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.
6.- Instructivo de uso
7.- Pruebas de estabilidad
8.- Certificado de análisis de materias primas y producto terminado, métodos de control y referencias bibliográficas.
9.- Especificaciones de producto terminado.
10.- Certificado de libre venta emitido por la autoridad sanitaria.
11.- Carta de presentación del producto, en su caso.

Cuadro 17. Requisitos para el registro sanitario de fórmulas para alimentación enteral especializada.

Los medicamentos vitamínicos requieren registro sanitario, de acuerdo con el Artículo 172 del RIS. El Cuadro 18 indica los documentos a presentar para su solicitud (65).

<b>REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS VITAMÍNICOS</b>
1.- Formato de Solicitud
2.- Comprobante de pago de derechos
3.- Monografía del producto terminado con métodos de control, cualitativo y cuantitativo de todos los componentes.
4.- Condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.
5.- Descripción de envases primario y secundario, así como pruebas de atoxicidad.
6.- Proyectos de etiqueta con leyendas precautorias.
7.- Instructivo de uso.
8.- Pruebas de estabilidad, de acuerdo a la norma.
9.- Certificado de análisis de materia prima y producto terminado, con especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas.
10.- Certificado de libre venta o equivalente, es decir, para el caso de los medicamentos de fabricación extranjera el certificado debe ser emitido por la autoridad sanitaria correspondiente.

Cuadro 18. Requisitos para el registro sanitario de medicamentos vitamínicos.

## RESULTADOS

Posterior al registro sanitario, cualquier modificación que se pretenda efectuar a las condiciones bajo las cuales fue registrado un medicamento deberá ser autorizada por la Secretaría. De forma general, el Cuadro 19 describe los principales requerimientos enunciados en el RIS (66).

<b>LINEAMIENTOS PARA EL TRÁMITE DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO</b>
1.- Formato de Solicitudes
2.- Comprobante de pago de derechos
3.- Copia simple del Registro Sanitario
4.- Justificación técnica por escrito que avale la necesidad o conveniencia de cambiar envase primario.
5.- Copia de monografías de aditivos, excipientes con respectivas referencias bibliográficas para cambio de dichos ingredientes.
6.- Pruebas de estabilidad en los casos que aplique (cambios en proceso de fabricación, material de envases, plazo de caducidad y de aditivos).
7.- Método de control y especificaciones de fármacos, aditivos y producto terminado firmado por el responsable sanitario del establecimiento
8.- Proyectos de etiqueta, y en su caso, los proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

Cuadro 19. Requisitos para modificaciones al registro sanitario de medicamentos alopáticos.

De manera adicional, el RFTE indica que la documentación arriba mencionada debe complementarse con lo siguiente:

- Documentos que acrediten la existencia de la persona moral.
- Comprobante de pago de derechos o aprovechamientos correspondientes.
- Órgano a quien se dirige el trámite, lugar y fecha de emisión del escrito.
- Licencia sanitaria – número de licencia sanitaria.
- Aviso o autorización de Responsable Sanitario – Número de aviso o autorización.
- Número de expediente.
- Número de registro sanitario.
- Modificaciones que se solicitan.

RESULTADOS

Para cambios en la forma farmacéutica y cambios en la formulación, es necesario realizar un nuevo registro excepto, en el caso de que la reformulación propuesta para el cambio sea acordada con la Secretaría.

Para casos en los que se requiera cambiar el registro sanitario de medicamentos de fabricación nacional a extranjera o de fabricación extranjera a nacional, es necesario presentar los documentos descritos para la obtención del registro sanitario mencionados anteriormente, junto con los siguientes:

1. Certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen.
2. Certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento en papel membretado y avalado por los responsables sanitarios de las empresas extranjera y nacional.
3. Carta de representación del fabricante, en caso de que el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio que solicita el registro.

Finalmente, el Cuadro 20 resume de manera específica los requisitos para cada modificación posible (66, 67).

**MODIFICACIONES A LAS CONDICIONES DEL REGISTRO-MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS**

Presentar:	Modificaciones*															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Formato de solicitud de modificación	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Comprobante de pago de derechos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Copia simple del Registro Sanitario	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Licencia sanitaria y aviso de responsable sanitario	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Proyecto de texto de las versiones amplia y reducida de información para prescribir, en su caso	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Registro sanitario que establezca la condición actual del medicamento	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Últimos marbetes autorizados	X	X	X	-	X	X	-	-	-	-	X	-	X	-	-	-
Aviso que avale el cambio de nombre y/o domicilio	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Última versión de información para prescribir	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Información bibliográfica que fundamente la modificación	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Certificado de libre venta del país de origen	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-
Justificación farmacológica del esquema terapéutico	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Registro sanitario original	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pruebas de estabilidad de acuerdo a la norma	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	-	-	-
Monografías de aditivos y excipientes, referencia bibliográfica	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	X	-	-	-
Método de control y especificaciones y su validación	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	-	X	-	-	-
Certificado de análisis	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-	-	X	-	-	-
Justificación técnica que avale el cambio solicitado	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	-	-	-	-	-	-
Certificado de análisis emitido por el fabricante	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-
Carta de representación del fabricante autenticada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-
Información técnica y científica que demuestre identidad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
Información técnica y científica que demuestre pureza	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
Información técnica y científica que demuestre estabilidad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
Información técnica y científica que demuestre eficacia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
Información técnica y científica que demuestre seguridad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
Aviso de maquila de medicamentos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Información o resultados finales que demuestren la seguridad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-
Información o resultados finales que demuestren la eficacia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-
Pruebas correspondientes a intercambiabilidad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
Escritura pública donde conste la cesión	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Registro sanitario de cada producto	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Licencia sanitaria del cesionario y del cedente	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X

\***Modificaciones:** 1) Nombre y/o domicilio del titular del registro maquilador nacional sin cambio en el proceso de producción, 2) Nombre comercial del medicamento, 3) Envase secundario, 4) Textos de la información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida, 5) Condiciones de venta y suministro al público, 6) Presentación y contenido de los envases, 7) Revocación del registro, 8) Cambios de aditivos o excipientes sin cambio en forma farmacéutica o principios activos, 9) Envase primario, 10) Plazo de caducidad, 11) Fabricación nacional a extranjera, 12) Fabricación extranjera a nacional, 13) Procesos de fabricación, 14) Indicación terapéutica, 15) Por modificación a medicamentos genéricos intercambiables, 16) Por cesión de derechos.

Cuadro 20. Modificaciones a las condiciones del registro de medicamentos alopáticos.

R E S U L T A D O S

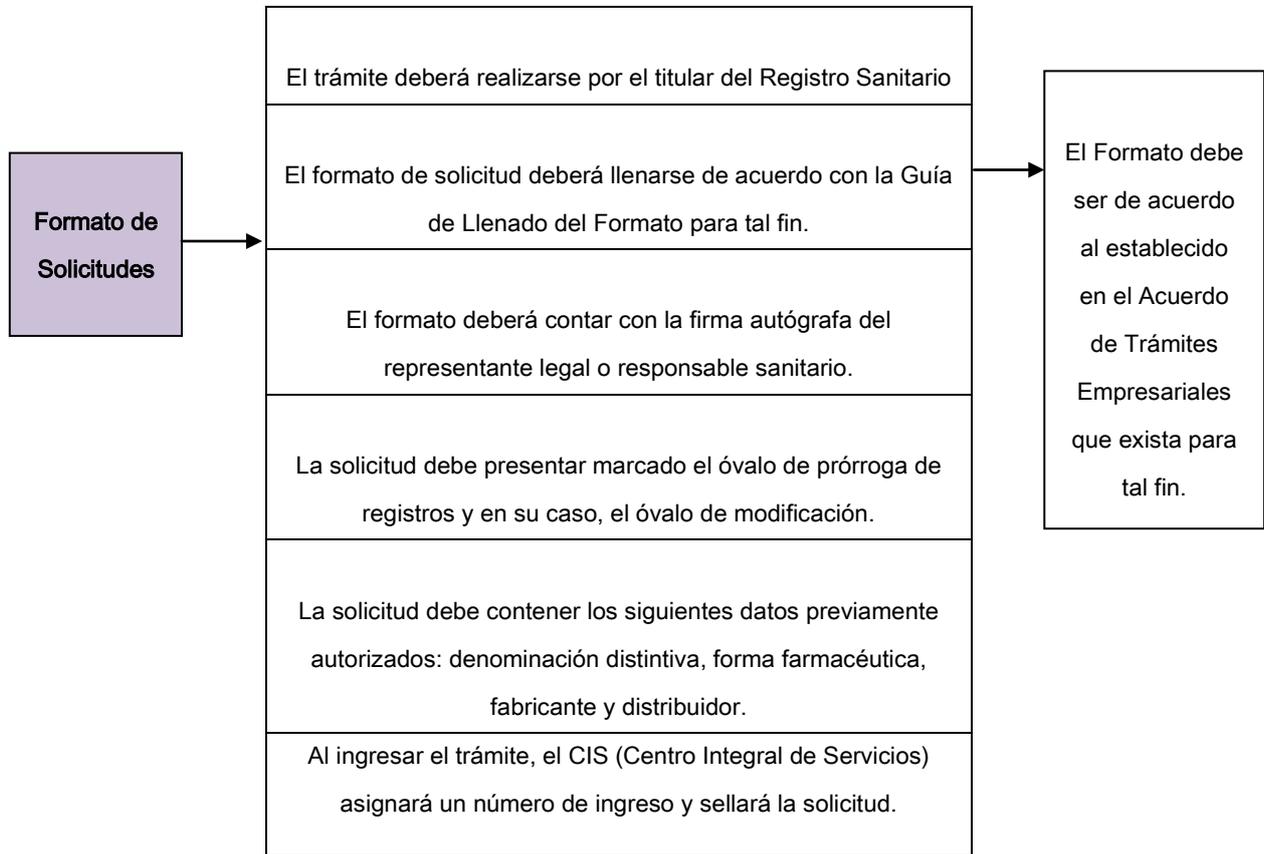
En el año 2008 la COFEPRIS publicó en su página de internet los lineamientos del trámite para la prórroga del registro sanitario de medicamentos:

1. Formato de Solicitudes
2. Comprobante de pago de derechos
3. Número o copia simple del Registro Sanitario
4. Informe de la Prueba de Intercambiabilidad
5. Etiquetas en uso; instructivo e información para Prescribir Amplia y Reducida, previamente autorizados
6. Informe de Farmacovigilancia
7. BPF del Fármaco y Certificado de BPF del Medicamento
8. Documento que acredite a un Representante Legal
9. Modificaciones, en su caso

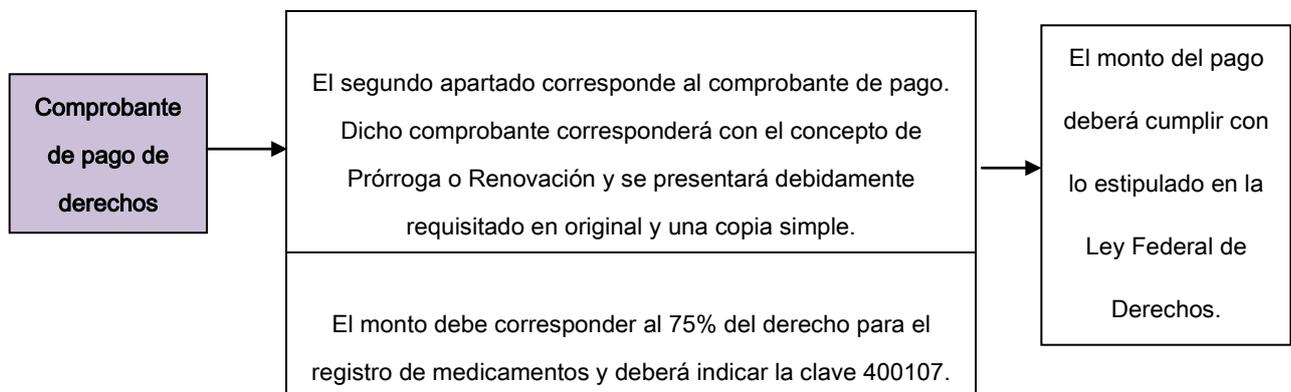
Con la finalidad de optimizar el tiempo de respuesta y evitar un oficio de prevención por parte de la Secretaría, el solicitante deberá considerar lo contenido en los Esquema 11 – 18.

R E S U L T A D O S

**LINEAMIENTOS PARA EL TRÁMITE DE PRÓRROGA DE REGISTRO SANITARIO**

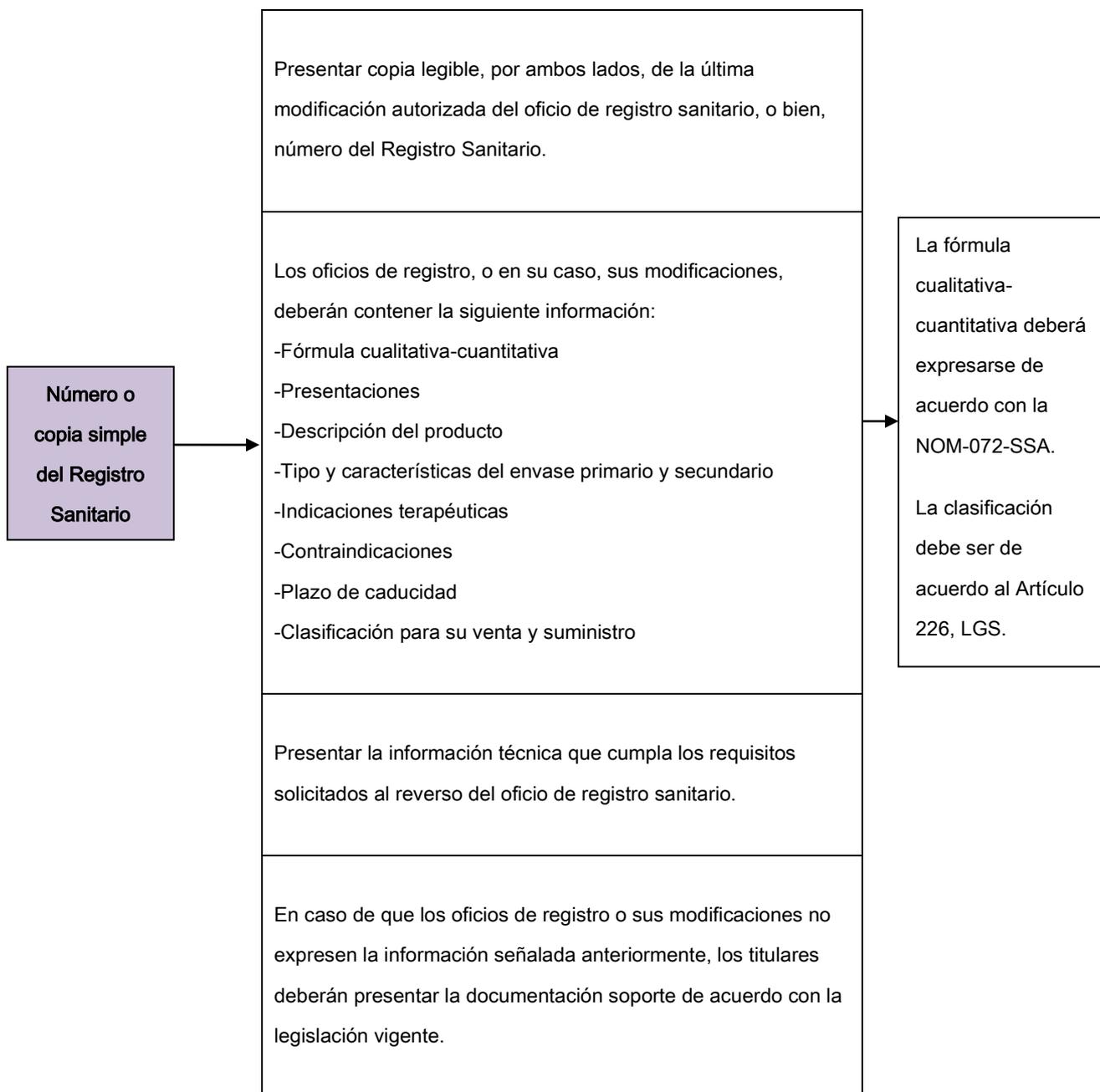


Esquema 11. Formato de solicitudes para medicamentos alopáticos.

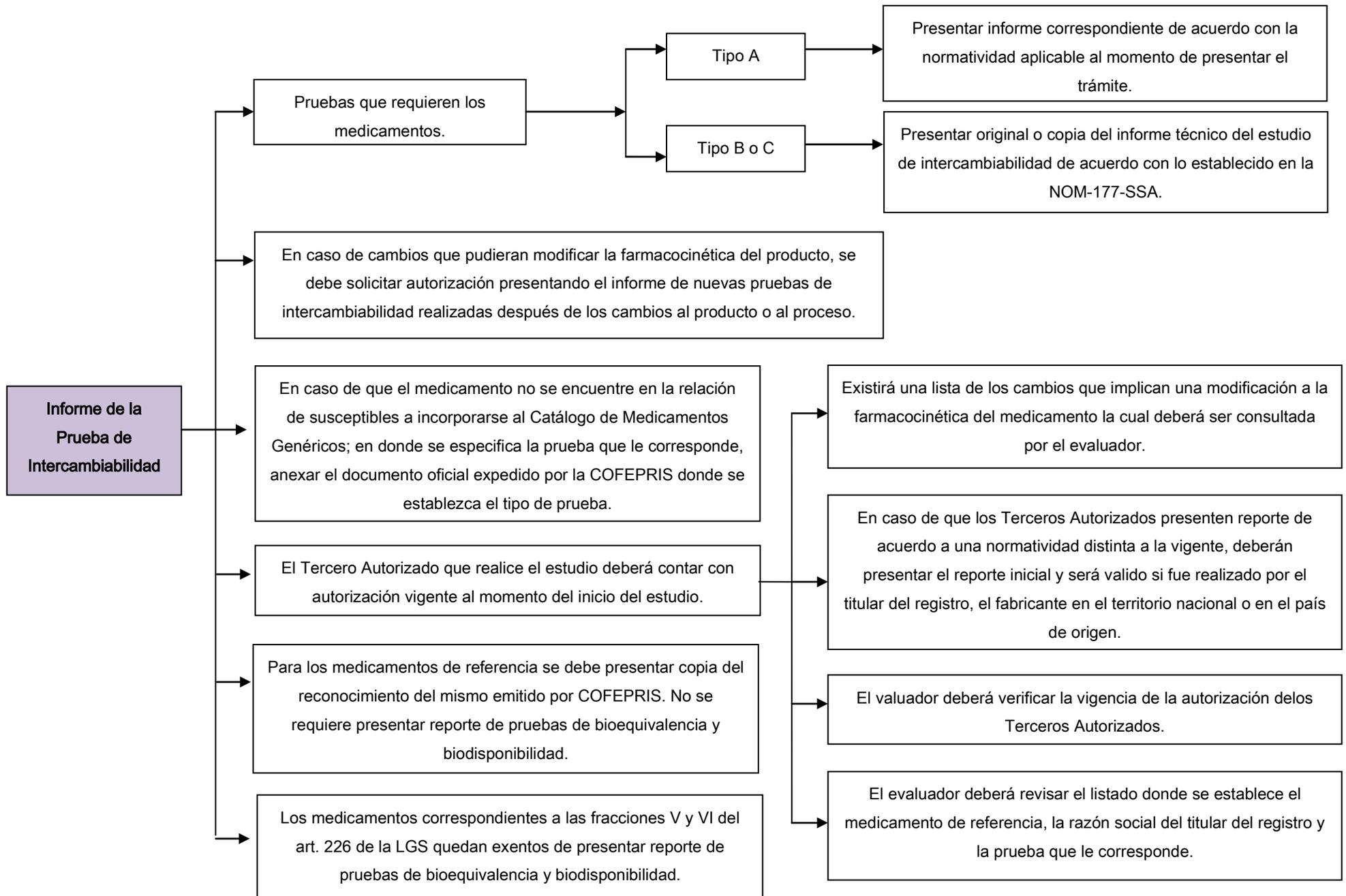


Esquema 12. Comprobante de pago de derechos para medicamentos alopáticos.

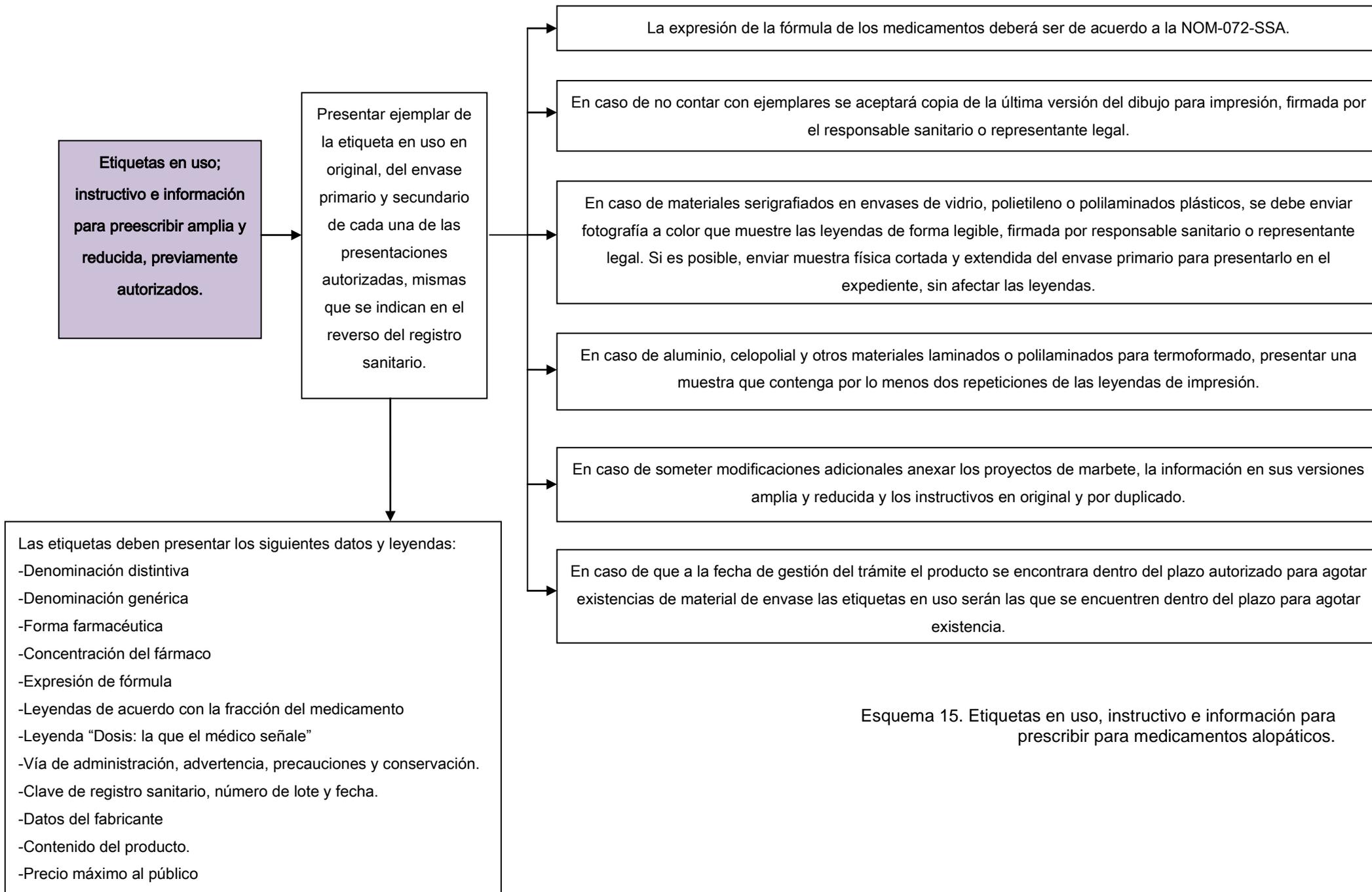
R E S U L T A D O S



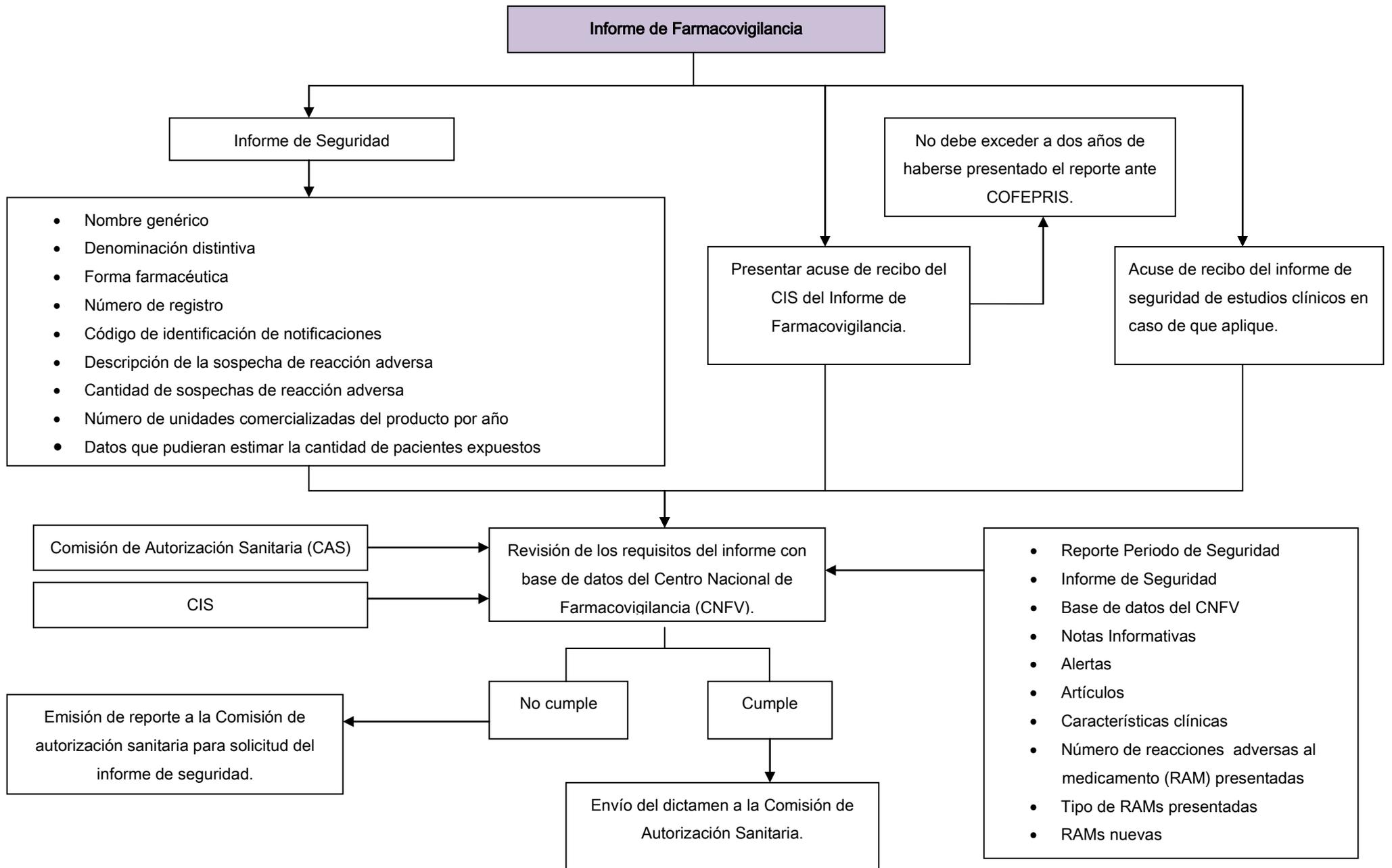
Esquema 13. Número o copia simple del Registro Sanitario para medicamentos alopáticos.



Esquema 14. Informe de la prueba de intercambiabilidad para medicamentos alopáticos.

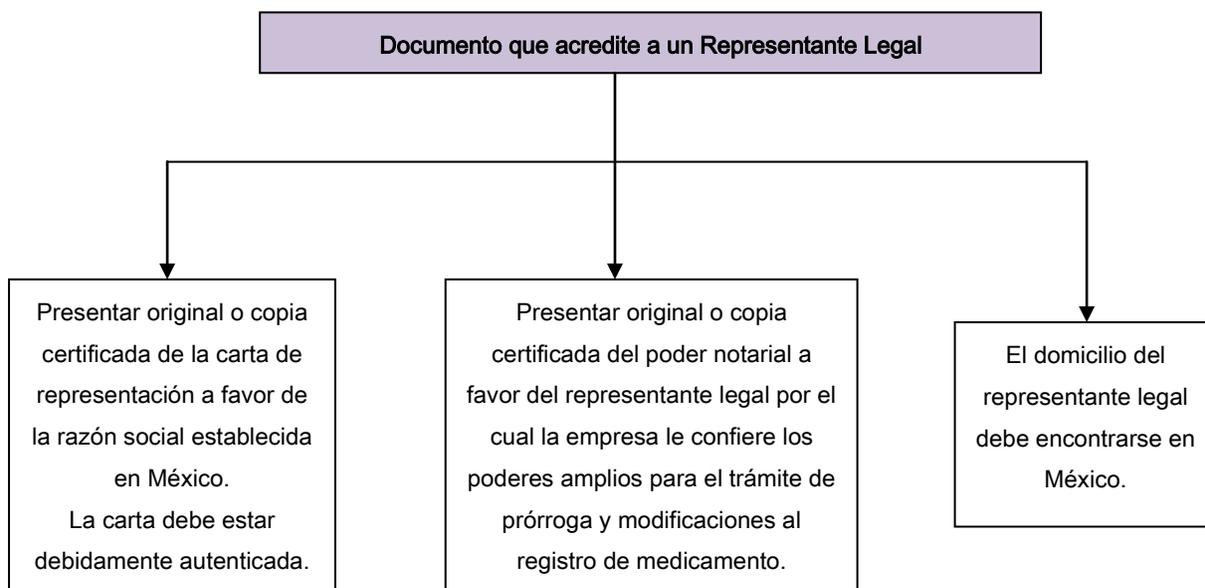


Esquema 15. Etiquetas en uso, instructivo e información para prescribir para medicamentos alopáticos.



Esquema 16. Informe de farmacovigilancia para medicamentos alopáticos.





Esquema 18. Representante legal para medicamentos alopáticos.

Cabe mencionar que si se solicita una modificación al registro sanitario junto con el trámite de prórroga el solicitante deberá considerar lo descrito en el Cuadro 20.

Por último, el Cuadro 21 resume los requisitos contenidos en la *NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable*. Esta información complementa lo descrito en el Esquema 14 del trámite de prórroga al registro sanitario (68).

**IINFORME DE LAS PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD**

<b>Protocolo Clínico</b>	Voluntarios participantes	Periodo de internamiento			Valores normales de las pruebas realizadas indicando cualquier valor fuera de los valores especificados	
		Selección y disposición	Criterios de inclusión	Número de voluntarios incluidos		
			Criterios de exclusión	Número de voluntarios excluidos		
		Verificación estado de salud	Pruebas de laboratorio			
			Informe clínico o médico	Lista de pruebas utilizadas		
				Lista de criterios utilizados		
	Historia clínica					
	Medicamentos evaluados	Descripción de medicamento de prueba	DCI, denominación genérica, denominación distintiva, forma farmacéutica, dosis, número y tamaño de lote, fecha de fabricación, caducidad, condiciones de almacenamiento y fabricante			
		Descripción de medicamento de referencia	DCI, denominación genérica, denominación distintiva, forma farmacéutica, dosis, número de lote, fecha de caducidad y fabricante			
			Nombre del medicamento y fabricante, número y tamaño del lote, fecha de fabricación, caducidad y condiciones de almacenamiento, resultados de perfil de disolución, valoración y uniformidad de dosis, certificado de análisis.			
	Administración del medicamento	Dosis				
		Intervalo entre dosis				
		Especificación	Condiciones de ayuno antes y después de la administración, a menos que exista algún impedimento; caso que deberá ser científicamente sustentado en el protocolo y en el reporte final			
	Cuantificación de metabolito o principio activo		Concentración plasmática vs. tiempo de todos los voluntarios participantes después de la administración de ambos productos			
	Muestras de fluidos biológicos		Muestra empleada			
			Número de muestras recolectadas	Método de recolección establecido en protocolos		
			Tamaño de la muestra	Volumen de fluido recolectado		
				Volumen total de fluido por voluntario en cada fase		
			Tiempos de muestreo			
	Desviaciones al protocolo		Manejo, procesamiento y almacenamiento de muestras de acuerdo al protocolo.			
	Desviaciones al protocolo		Eventos adversos (reporte de efectos adversos)			
	Presentación de datos	Tablas de concentraciones	Valores promedio de concentración plasmática +/- desviación estándar para producto de prueba y de referencia			
			Datos de concentración plasmática vs tiempo de todos los sujetos después de la administración.			
Gráficas		Gráfica comparativa de los niveles promedio de concentración vs tiempo				
		Gráficas individuales comparativas de concentración vs tiempo de todos los sujetos				
Parámetros farmacocinéticos		Relación $ABC_7/ABC_i$				
Análisis estadístico		Software utilizado, estadística demográfica, estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos				
	Diferencia, cociente, logaritmo en base diez del cociente de los parámetros farmacocinéticos, ANADEV					
	Cmax y ABC del medicamento de prueba y referencia, evaluación de valores extremos					

Cuadro 21. Informe de las pruebas de bioequivalencia

<b>Cuantificación del activo y/o metabolito en el fluido biológico</b>	Método analítico	Intervalo de trabajo en el que se validó el método analítico		
		Referencia bibliográfica		
	Análisis de muestras	Criterios de aceptación de una corrida analítica durante el análisis de muestras		
		Fechas de análisis de muestras de los sujetos		
		Condiciones de almacenamiento de las muestras	Periodo de almacenamiento mas largo de las muestras	
	Curvas estándar	Número y concentración de los estándares de calibración utilizados		
		Número de corridas de las curvas durante el estudio		
		Resumen de datos descriptivos que incluyan pendiente, intercepto y coeficientes de correlación		
	Límite de cuantificación	Control de calidad de las muestras	Concentraciones de las muestras	
			Fecha de preparación	
			Condiciones de almacenamiento antes del análisis	
		Criterios de aceptación de una corrida analítica durante el análisis de muestras		
	Reanálisis de muestras biológicas	Justificación y documentación de muestras reanalizadas	Resultado inicial y reanálisis	
			Identificación de la corrida analítica	
			Razón de la petición	
			Valores repetidos y valor aceptado	
			Razón para aceptación de valores	
			Autorización del responsable de aseguramiento de calidad para llevar a cabo el reanálisis	
			Reporte del número de repeticiones como porcentaje del número total de muestras analizadas	
	Validación previa y durante el análisis de muestras	Cromatogramas representativos de la validación del método		
Cromatogramas representativos de la validación del análisis de muestras plasmáticas de dos sujetos				
Precisión y exactitud		Resumen de la exactitud inter-día e intra-día durante el ensayo de la validación		
		Resumen de la exactitud inter-día e intra-día durante el ensayo de re-validación		
		Resumen de la precisión durante el ensayo de re-validación		
Estabilidad	Resumen de los datos de estabilidad a largo plazo			
	Resumen de los datos de estabilidad de congelamiento			
Especificidad				
Recobro				
<b>Conclusiones</b>				

Cuadro 21. Informe de las pruebas de Bioequivalencia (continuación).

## RESULTADOS

**RESULTADOS – MEDICAMENTOS HERBOLARIOS**

El RIS en sus Artículos 174 y 175 describe los requisitos para el registro sanitario de medicamentos herbolarios de fabricación nacional y extranjera. Los Cuadros 22 y 23 muestran el contenido de estos artículos (69).

<b>REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS HERBOLARIOS FABRICACIÓN NACIONAL</b>
1.- Formato de Solicitud
2.- Comprobante de pago de derechos
3.- Información técnica y científica que demuestre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identidad y pureza de sus componentes de acuerdo a lo establecido en las farmacopeas especiales o, en su defecto, las fuentes de información científica internacional. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estabilidad del producto terminado. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación taxonómica.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
4.- Indicaciones terapéuticas.
5.- Proyectos de etiqueta.
6.- Instructivo para su uso.
7.- Descripción del proceso de fabricación del medicamento.

Cuadro 22. Registro de medicamentos herbolarios de fabricación nacional.

<b>REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS HERBOLARIOS FABRICACIÓN EXTRANJERA</b>
1.- Formato de Solicitud
2.- Comprobante de pago de derechos
3.- Información técnica y científica que demuestre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identidad y pureza de sus componentes de acuerdo a lo establecido en las farmacopeas especiales o, en su defecto, las fuentes de información científica internacional. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estabilidad del producto terminado. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación taxonómica.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
4.- Indicaciones terapéuticas.
5.- Proyectos de etiqueta.
6.- Instructivo para su uso.
7.- Descripción del proceso de fabricación del medicamento.
8.- Certificado de libre venta expedido por el país de origen.
9.- Certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, avalado por los responsables sanitarios de las empresas nacional y extranjera.
10.- Carta de representación del fabricante, en caso de que el laboratorio de fabricación no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante.

Cuadro 23. Registro de medicamentos herbolarios de fabricación extranjera.

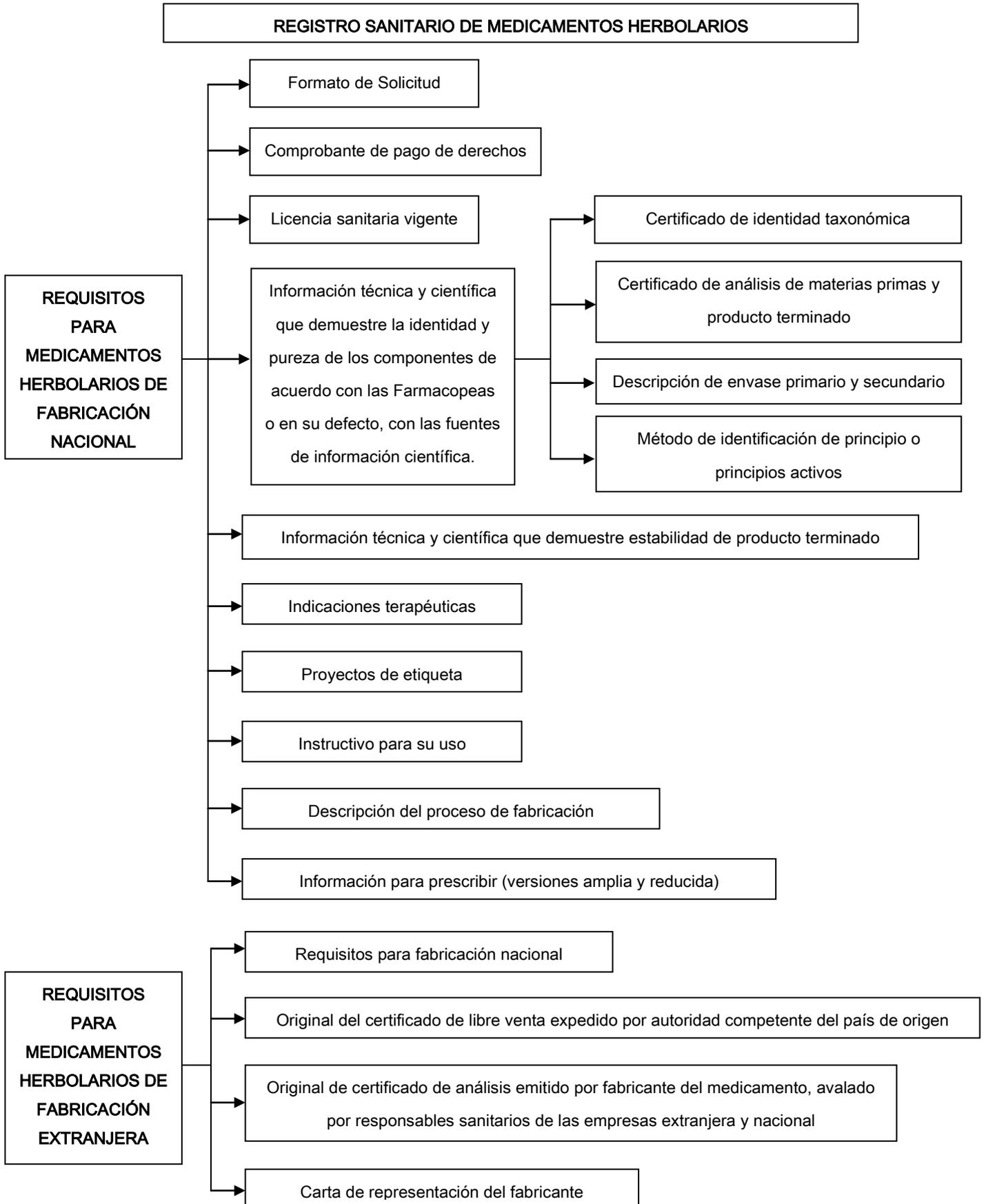
RESULTADOS

Adicional a lo anterior, el RFTE describe los siguientes requisitos que complementan los mencionados en los Cuadros 22 y 23 .

- Documentos que acrediten la existencia de las personas autorizadas para recibir notificaciones.
- Órgano a quien se dirige el trámite, lugar y fecha de emisión del escrito.
- Número de licencia sanitaria.
- Número de aviso o autorización de Responsable Sanitario.
- Composición cualitativa y cuantitativa.
- Materias primas y referencias bibliográficas.
- Envase primario (material, especificaciones, capacidad).
- Envase secundario (material y capacidad).
- Identificación de presentaciones (venta en el país, venta exportación, sector salud, clave del cuadro básico de medicamentos del sector salud o exclusiva exportación).
- Contraindicaciones.
- Reacciones secundarias y adversas, uso durante el embarazo y lactancia.
- Toxicidad aguda y crónica.
- Interacciones medicamentosas y alimentarias.
- Leyenda de advertencia y precauciones.

En el Esquema 19 se resumen los requisitos para el registro sanitario de medicamentos herbolarios contenidos en el RIS y en RFTE (61, 69).

RESULTADOS



Esquema 19. Requisitos para registro sanitario de medicamentos herbolarios.

RESULTADOS

El Cuadro 24 presenta los requisitos solicitados para la obtención de la clave alfanumérica para remedios herbolarios, de acuerdo con el RFTE (70).

<b>REQUISITOS PARA REMEDIOS HERBOLARIOS DE FABRICACIÓN NACIONAL</b>	Formato	Solicitud de autorización clave alfanumérica de remedios herbolarios	
	Aviso de funcionamiento con el giro de fabrica o laboratorio de remedios herbolarios	Debe contar con laboratorio de control interno y externo	
	Autorización de responsable sanitario		
	Datos del producto	Nombre de producto	
		Nombre científico	
		Forma farmacéutica	
		Usos medicinales	
		Procesos utilizados	
	Datos de fabricante	Nombre del fabricante	
		Domicilio	
		País	
		Teléfono y fax	
	Nombre y firma de responsable sanitario		
	Notificación por producto (fórmula)		
	Certificado de análisis microbiológico		
	Certificado de ausencia de residuos tóxicos		
	Descripción de proceso	Debe cumplir con BPF	
	Información sobre la identidad de los componentes		
	Denominación científica y popular de la(s) planta(s) empleada(s)		
	Indicaciones para tiempo y uso		
Proyectos de marbete o etiqueta			
<b>REQUISITOS PARA REMEDIOS HERBOLARIOS DE FABRICACIÓN EXTRANJERA</b>	Datos del fabricante: nombre, domicilio, país de origen, teléfono y fax		
	Certificado de libre venta expedido por autoridad sanitaria del país de origen		
	Certificado de análisis emitido por la empresa que fabrica el remedio herbolario		
	Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (CBP)		
	Carta de representación		
	Proyectos de etiqueta y contraetiqueta en español		

Cuadro 24. Requisitos para el trámite de obtención clave alfanumérica de para remedios herbolarios.

RESULTADOS

El Cuadro 25 describe los requisitos generales a presentar por el solicitante para realizar modificaciones al registro sanitario de medicamentos herbolarios. Por otra parte, el Cuadro 26 muestra de manera específica los requisitos para dichas modificaciones (67).

**MODIFICACIONES A LAS CONDICIONES DEL REGISTRO SANITARIO DE  
MEDICAMENTOS HERBOLARIOS**

<b>REQUISITOS</b>
Nombre, denominación o razón social del solicitante
Registro federal de contribuyentes del solicitante
Domicilio y nombre de las personas autorizadas para recibir notificaciones
Documentos que acrediten la existencia de la persona moral, la personalidad del representante legal
Comprobante de pago de derechos o aprovechamientos correspondientes
Órgano a quien se dirige el trámite, lugar y fecha de emisión del escrito
Formato: solicitud de modificaciones a las condiciones de registro de medicamentos
Número de licencia sanitaria
Número de aviso o autorización de responsable sanitario
Número de expediente
Número de registro sanitario
Naturaleza del producto: herbolario
Denominación distintiva
Forma farmacéutica
Registro sanitario que establezca las condiciones actuales autorizadas
Modificaciones que se solicitan (Cuadro 28)
Proyectos de etiquetas conforme a la norma correspondiente
Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para preescribir

Cuadro 25. Requisitos para realizar modificaciones al registro sanitario de medicamentos herbolarios.

**MODIFICACIONES A LAS CONDICIONES DEL REGISTRO-MEDICAMENTOS HERBOLARIOS**

Presentar:	Modificaciones*														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Formato de solicitud	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Comprobante de pago de derechos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Licencia sanitaria y aviso de responsable sanitario	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Proyecto de texto de las versiones amplia y reducida de información para prescribir, en su caso	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Registro sanitario que establezca la condición actual del medicamento	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Últimos marbetes autorizados	X	X	X	-	X	X	-	-	-	-	X	-	X	-	-
Aviso que avale el cambio de nombre y/o domicilio	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-
Última versión de información para prescribir	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Información bibliográfica que fundamente la modificación	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Certificado de libre venta del país de origen, en su caso	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
Justificación farmacológica del esquema terapéutico	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Registro sanitario original	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Pruebas de estabilidad de acuerdo a la norma	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	-	-
Monografías de los fármacos y aditivos con sus referencia bibliográfica	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	X	-	-
Métodos de control validados y especificaciones de los fármacos, aditivos y del producto terminado	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	-	X	-	-
Certificado de análisis	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-	-	X	-	-
Justificación técnica que avale el cambio solicitado	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	-	-	-	-	-
Certificado de análisis emitido por el fabricante	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
Carta de representación del fabricante autenticada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
Información técnica y científica que demuestre identidad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Información técnica y científica que demuestre pureza	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Indicaciones terapéuticas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Descripción del proceso de fabricación	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Aviso de maquila de medicamentos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-
Información o resultados finales que demuestren la seguridad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
Información o resultados finales que demuestren la eficacia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
Identificación taxonómica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Escritura pública donde conste la cesión	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Registro sanitario de cada producto	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Licencia sanitaria del cesionario y cedente	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Instructivo para su uso	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-

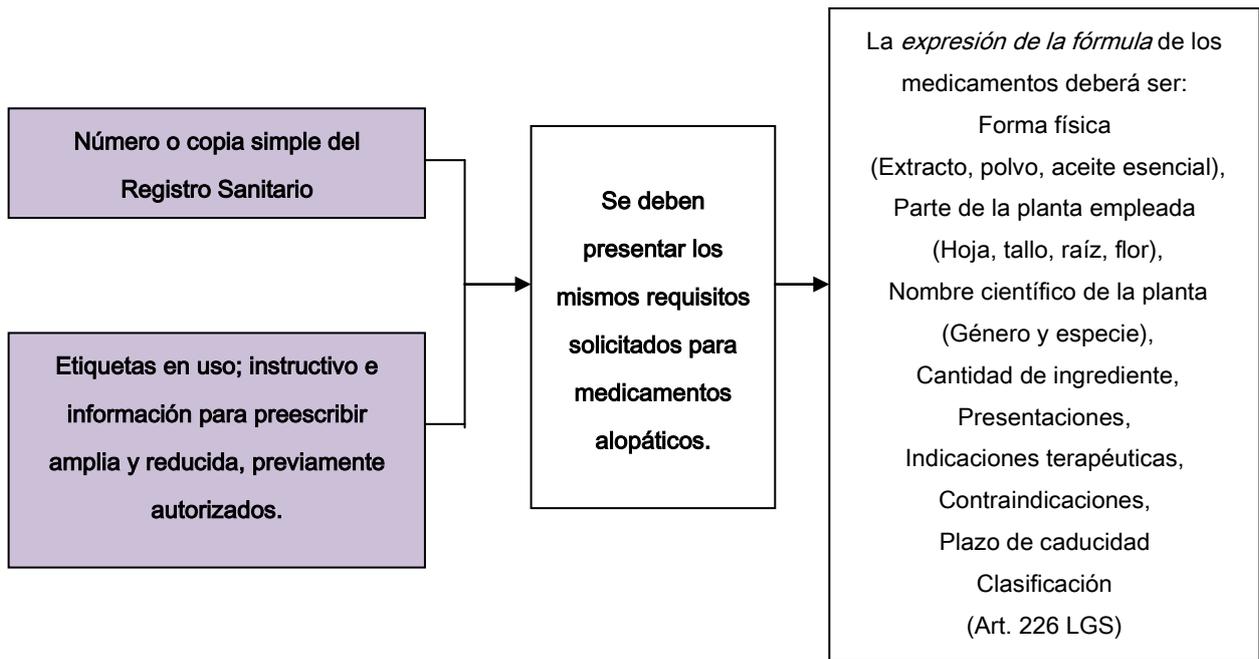
\***Modificaciones:** 1) Nombre y/o domicilio del titular del registro maquilador nacional sin cambio en el proceso de producción, 2) Nombre comercial del medicamento, 3) Envase secundario, 4) Textos de la información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida, 5) Condiciones de venta y suministro al público, 6) Presentación y contenido de los envases, 7) Revocación del registro, 8) Cambios de aditivos o excipientes sin cambio en forma farmacéutica o principios activos, 9) Envase primario, 10) Plazo de caducidad, 11) Fabricación nacional a extranjera, 12) Fabricación extranjera a nacional, 13) Procesos de fabricación, 14) Indicación terapéutica, 15) Por cesión de derechos.

Cuadro 26. Requisitos específicos para realizar modificaciones al registro sanitario de medicamentos herbolarios.

RESULTADOS

**LINEAMIENTOS PARA EL TRÁMITE DE PRÓRROGA DE REGISTRO SANITARIO  
PARA MEDICAMENTOS HERBOLARIOS**

El trámite de prórroga para el registro sanitario de medicamentos herbolarios, en general, consta de los mismos requerimientos que para el caso de medicamentos alopáticos. El Esquema 20 ilustra la diferencia entre ambos tipos de medicamentos.



Esquema 20. Número de registro sanitario y etiquetas en uso para medicamentos herbolarios.

## RESULTADOS – MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

El Artículo 177 del RIS comprende el marco regulatorio para los medicamentos de origen biológico y biotecnológico. En El Cuadro 27 se mencionan los requisitos para el registro sanitario de este tipo de medicamentos (71).

<b>REGISTRO SANITARIO DE BIOMEDICAMENTOS</b>
1.- Formato de Solicitud
2.- Comprobante de pago de derechos
3.- Monografía del biofármaco, composición y fórmula
4.- Origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo.
5.- Resumen del proceso de fabricación: cepa, o línea celular, fermentación, separación y purificación.
6.- Métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos.
7.- Validación del fabricante de que el producto final cumple con las especificaciones predeterminadas.
8.- Monografía del medicamento: forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas.
9.- Proceso de fabricación: formulación, llenado y acondicionamiento.
10.- Proyectos de etiqueta y de instructivo.
11.- Especificaciones de envase primario y secundario.
12.- Estudios in-vitro o clínicos que señale la Secretaría.

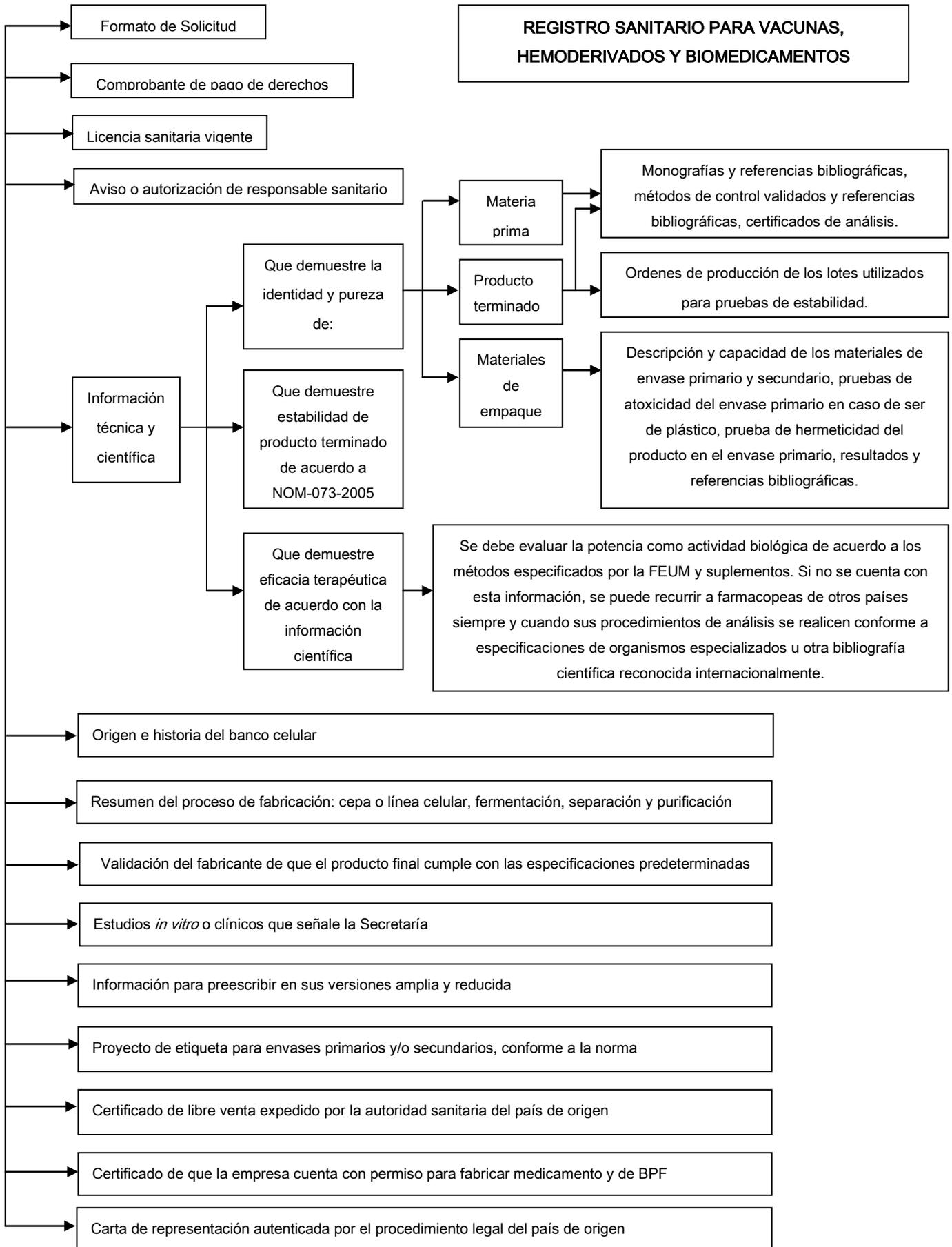
Cuadro 27. Documentos para el registro sanitario de biomedicamentos.

Por otra parte, el RFTE complementa los requisitos solicitados por el RIS con los siguientes:

- Documentos que acrediten la existencia de la persona moral.
- Órgano a quien se dirige el trámite, lugar y fecha de emisión del escrito.
- Número de licencia sanitaria.
- Número de aviso o autorización de Responsable Sanitario.
- Fórmula: cantidad o potencia de las presentaciones.
- Identificación de presentaciones: venta en el país, venta exportación, sector salud, clave de cuadro básico, exclusiva para exportación.
- Indicaciones terapéuticas y dosis.
- Contraindicaciones.
- Nombre y domicilio de fabricante, en caso de ser importado o de maquila nacional.
- Reacciones secundarias y adversas, uso en embarazo y lactancia.
- Toxicidad aguda y crónica.
- Indicaciones medicamentosas y alimentarias.
- Leyendas de advertencia y precauciones.

El Esquema 21 describe de forma conjunta los requisitos solicitados para el registro sanitario de vacunas, hemoderivados y producto biotecnológicos de acuerdo a lo contenido en el RIS y en el RFTE (61, 71).

RESULTADOS



Esquema 21. Requisitos para el registro sanitario de vacunas, hemoderivados y biomedicamentos.

R E S U L T A D O S

El Cuadro 28 describe los requisitos solicitados por la Secretaría para realizar modificaciones a las condiciones de registro de medicamentos de origen biotecnológicos.

<b>MODIFICACIONES A LAS CONDICIONES DEL REGISTRO SANITARIO</b>
<b>REQUISITOS</b>
Formato de solicitud: Nombre, denominación o razón social del solicitante Registro federal de contribuyentes del solicitante Domicilio y nombre de las personas autorizadas para recibir notificaciones
Documentos que acrediten la existencia de la persona moral, la personalidad del representante legal
Comprobante de pago de derechos o aprovechamientos correspondientes
Órgano a quien se dirige el trámite, lugar y fecha de emisión del escrito
Formato: solicitud de modificaciones a las condiciones de registro de medicamentos
Licencia sanitaria- Número de licencia sanitaria
Aviso o autorización de Responsable Sanitario -Número de aviso o autorización
Número de expediente
Número de registro sanitario
Naturaleza del producto: vacuna, hemoderivado, biomedicamento
Denominación distintiva
Forma farmacéutica
Registro sanitario que establezca las condiciones actuales autorizadas
Modificaciones que se solicitan
Proyectos de etiquetas conforme a la norma correspondiente
Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para preescribir

Cuadro 28. Requisitos para realizar modificaciones al registro sanitario de vacunas, hemoderivados y biomedicamentos.

Así mismo, el Cuadro 29 presenta de forma específica los requisitos solicitados para realizar modificaciones sobre el registro sanitario de vacunas, hemoderivados y biomedicamentos (67).

**MODIFICACIONES A LAS CONDICIONES DEL REGISTRO-VACUNAS, HEMODERIVADOS, BIOMEDICAMENTOS**

<b>Presentar:</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>
Formato de solicitud	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Comprobante de pago de derechos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Licencia sanitaria y aviso de responsable sanitario	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Proyecto de texto de las versiones amplia y reducida de información para prescribir, en su caso	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Registro sanitario que establezca la condición actual del medicamento	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Últimos marbetes autorizados	X	X	X	-	X	X	-	-	-	-	X	-	X	-	-
Aviso que avale el cambio de nombre y/o domicilio	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-
Última versión de información para prescribir	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Información bibliográfica que fundamente la modificación	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Certificado de libre venta del país de origen	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
Justificación farmacológica del esquema terapéutico	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Registro sanitario original	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Pruebas de estabilidad de acuerdo a la norma	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	-	X	-	-
Monografías de aditivos y excipientes, referencia bibliográfica	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	X	-	-
Método de control y especificaciones y su validación	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	-	X	-	-
Certificado de análisis	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-	-	X	-	-
Justificación técnica que avale el cambio solicitado	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	-	-	-	-	-
Certificado de análisis emitido por el fabricante	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
Carta de representación del fabricante autenticada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
Información técnica y científica que demuestre identidad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Información técnica y científica que demuestre pureza	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Información técnica y científica que demuestre estabilidad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Información técnica y científica que demuestre eficacia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Información técnica y científica que demuestre seguridad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Aviso de maquila de medicamentos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-
Información o resultados finales que demuestren la seguridad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
Información o resultados finales que demuestren la eficacia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
Escritura pública donde conste la cesión	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Registro sanitario de cada producto	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Licencia sanitaria el cesionario y cedente	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X

\***Modificaciones:** 1) Nombre y/o domicilio del titular del registro maquilador nacional sin cambio en el proceso de producción, 2) Nombre comercial del medicamento, 3) Envase secundario, 4) Textos de la información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida, 5) Condiciones de venta y suministro al público, 6) Presentación y contenido de los envases, 7) Revocación del registro, 8) Cambios de aditivos o excipientes sin cambio en forma farmacéutica o principios activos, 9) Envase primario, 10) Plazo de caducidad, 11) Fabricación nacional a extranjera, 12) Fabricación extranjera a nacional, 13) Procesos de fabricación, 14) Indicación terapéutica, 15) Por cesión de derechos

Cuadro 29. Modificaciones a las condiciones de registro sanitario de vacunas, hemoderivados y biomedicamentos.

## 5.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La discusión de resultados que a continuación se presenta se basa en el estudio comparativo entre lo establecido en la LGS, el RIS y el RFTE, ya que estos documentos son los principales que conforman la sección de resultados.

En el RFTE es posible encontrar una gran cantidad de requisitos de carácter administrativo que no se mencionan en la LGS o RIS. Sin embargo, vale la pena considerar dichos requisitos ya que forman parte de los trámites necesarios para llevar a cabo el registro sanitario de los medicamentos o bien, las modificaciones del mismo. Dichos requisitos fueron incluidos en este trabajo ya que proporcionan un panorama normativo de los trámites necesarios para obtener el registro de un medicamento, particularmente para los profesionales que inician en este campo.

Referente a la información técnica y científica, los requisitos citados en el RFTE son más específicos que los solicitados en la LGS ya que, este documento considera de forma más detallada las características que debe cumplir la materia prima, el producto terminado y los materiales de empaque (Esquema 10).

El siguiente cuadro presenta de forma general una comparación entre los requisitos solicitados para el registro de medicamentos alopáticos, herbolarios y biotecnológicos.

	<b>MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS</b>	<b>MEDICAMENTOS HERBOLARIOS</b>	<b>MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS</b>
Formato de Solicitud	☆	☆	☆
Comprobante de pago de derechos	☆	☆	☆
Licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos para uso humano.	☆	☆	☆
Información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes de acuerdo a lo establecido en la FEUM y sus suplementos.	☆		
Información técnica y científica que demuestre la estabilidad del producto terminado conforme a las normas correspondientes.	☆	☆	☆
Información técnica y científica que demuestre la eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda.	☆		
Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.	☆	☆	☆
Proyectos de etiqueta	☆	☆	☆
Identificación taxonómica		☆	
Indicaciones terapéuticas		☆	
Instructivo para su uso		☆	
Identificación de origen y certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco expedido por la autoridad competente, es decir, la Secretaría en caso de medicamentos de fabricación nacional o, en el caso de medicamentos de exportación, certificado del país de origen.	☆	☆	☆
Descripción del proceso de fabricación del medicamento		☆	☆
Monografía del biofármaco, composición y fórmula			☆
Origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo.			☆
Especificaciones de envase primario y secundario	☆	☆	☆
Estudios in-vitro o clínicos que señale la Secretaría			☆

Cuadro 30. Comparación de requisitos para la obtención de registro sanitario para medicamentos alopáticos, herbolarios y biotecnológicos.

Para el registro sanitario de medicamentos herbolarios se puede observar que el RIS trata de conservar los mismos lineamientos que son aplicables para medicamentos alopáticos, sin embargo existen ciertas diferencias debido a su naturaleza. La principal diferencia se refiere a que para el registro no se solicita información técnica y científica que demuestre la eficacia terapéutica y la seguridad, en su lugar, únicamente se solicita la información técnica y científica que demuestre la identidad y la pureza de los componentes del medicamento herbolario.

Otra diferencia importante radica en las referencias bibliográficas solicitadas. En el caso del registro de medicamentos herbolarios se sugiere el uso de farmacopeas especiales o, en su defecto, fuentes de información científica internacional en contraste, las referencias bibliográficas solicitadas para medicamentos alopáticos se fundamentan en la FEUM y sus suplementos. Esta situación es el resultado de la escasa información que presenta la FHEUM. Como se ha comentado en secciones anteriores la primera edición (y al momento única) incluye solamente monografías y métodos de análisis para materia prima, pero no para medicamentos. Por lo anterior, es de esperarse que al no contar con sustento científico para medicamentos herbolarios en la FHEUM, sea necesario recurrir a fuentes internacionales de información. En este aspecto, aún falta conseguir avances para poder sustentar la información científica con base en referencias farmacopeicas nacionales.

A pesar de que en el RIS no se menciona el requisito de licencia sanitaria para la producción de medicamentos herbolarios, el RFTE menciona como documento obligatorio la licencia sanitaria vigente del establecimiento donde se fabrican los medicamentos herbolarios. Adicionalmente, el RFTE establece como requisito especificar la composición cualitativa y cuantitativa, así como también reacciones secundarias, toxicidad e interacciones medicamentosas.

En cierta forma el cumplimiento de estos últimos requerimientos puede resultar complicado si se considera que se requerirían estudios especializados, lo cual lamentablemente no es aplicable para la mayoría de medicamentos herbolarios (Esquema 19).

En este trabajo se realiza también una breve revisión de los métodos incluidos en la FHEUM, con la única finalidad de proporcionar un panorama sobre los parámetros que sugiere evaluar. Se puede observar que dichos ensayos incluyen métodos generales de análisis específicos para materia prima que no necesariamente coinciden con aquellos utilizados para evaluar la calidad de los fármacos alopáticos (Cuadro 31 y 32). Para finalizar los comentarios respecto a estos productos es importante destacar que toda la materia prima de la cual se cuenta con monografías no son especies originarias de México.

Parámetro	Método de producto de Farmacopea Herbolaria		Ejemplo de insumo al que aplica
Ensayo de identidad	MGA-FH 0050	Cromatografía en capa fina	Aloe Anís estrella Árnica, flores Cáscara Sagrada
Pérdida por secado	MGA-FH 0080	Agua y material volátil	Hierbabuena, Hojas
Materia extraña	MGA-FH 0030	Materia extraña	Belladona, Hojas Manzanilla
Cenizas totales	MGA-FH 0060	Determinación de cenizas	Cardamomo
Índice de amargor	MGA-FH 0100	Índice de amargor	Ajenjo, Hierba
Aceites esenciales	MGA-FH 0090	Aceites esenciales	Eucalipto Hierbabuena Cardamomo
Plaguicidas	MGA-FH 0150	Residuos de plaguicidas	Ginkgo, Hojas
Pruebas Microbiológicas	MGA-FH 0170	Determinación de microorganismos	Ginkgo, Hojas

Cuadro 31. Métodos de análisis para medicamentos herbolarios.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Métodos de evaluación	Aceite esencial al que aplica
Descripción	Aceite de almendras
Solubilidad	
Índice de acidez	
Índice de yodo	Aceite de maíz
Índice de saponificación	Aceite de olivo
Densidad relativa	Aceite esencial de canela
Metales pesados	
Índice de refracción	
Rotación óptica	Aceite esencial de eucalipto
Índice de peróxido	Aceite de almendras
Materia insaponificable	Aceite de maíz

Cuadro 32. Métodos de análisis para aceites esenciales.

Con referencia a la autorización de clave alfanumérica para remedios herbolarios, el RFTE y el RIS señalan que se debe de contar con aviso de funcionamiento con el giro de fábrica o laboratorio de remedios herbolarios, aún más, el RFTE especifica que se debe de contar con laboratorio de control interno y externo (Cuadro 24).

Referente a las modificaciones, lo que se puede observar es que el RFTE menciona diversos requerimientos administrativos, sin embargo, en este caso el RIS cuenta con la mayor parte de los requerimientos técnicos y científicos.

El RFTE describe exactamente los mismos requisitos para realizar modificaciones a las condiciones del registro sanitario de medicamentos herbolarios y medicamentos alopáticos. Las diferencias nuevamente residen en los requerimientos de eficacia y seguridad ya que, para el caso de medicamentos alopáticos es necesaria la información o los resultados finales que demuestren la seguridad y la eficacia, en tanto que para los medicamentos herbolarios se requiere la descripción del proceso de fabricación

Finalmente, para medicamentos herbolarios se requiere la identificación taxonómica de la especie medicinal utilizada para su manufactura.

Por otro lado, para el registro sanitario de los biomedicamentos, en el RIS se encuentran inscritos ciertos requisitos específicos para este tipo de medicamentos, como es la información correspondiente a la fuente origen del biofármaco, las monografías del biofármaco y del producto terminado, los métodos analíticos y la validación por parte del fabricante de que el producto final cumple con las especificaciones predeterminadas. Se solicita también dentro de los requisitos los estudios *in vitro* o estudios clínicos que sean señalados por la Secretaría (Esquema 21).

Los requisitos inscritos en el RFTE para biomedicamentos se presentan igual que para los medicamentos alopáticos, la diferencia es marcada únicamente para la expresión de la fórmula, la cantidad y/o la potencia. De hecho, no se encuentra alguna consideración específica para los biomedicamentos, además de las ya consideradas (Esquema 21).

Como es de observarse, en cuanto a la regulación de biomedicamentos aún quedan muchos lineamientos para establecer. Lo anterior adquiere mayor importancia ya que desde hace algunos años se liberaron las patentes de varios medicamentos innovadores que ahora son susceptibles de ser elaborados por otros fabricantes. Cabe mencionar que para los biomedicamentos, no existen formas genéricas y en caso que se desee hacer referencia a cierto producto, se debe denominar este último como biocomparable ya que, para los biomedicamentos no son aplicables las pruebas de intercambiabilidad, sino de biocomparabilidad.

Como se ha descrito en la sección de generalidades de este trabajo, el organismo internacional que cuenta con mayor información para la regulación de estos productos es la ICH. Este organismo internacional ha publicado diversas guías encaminadas a la evaluación de este grupo de productos. Sin embargo, es importante mencionar que las consideraciones de biocomparabilidad generalmente aplican para biomedicamentos que deben de pasar por un cambio en el proceso de manufactura aunque sean producidos por el mismo fabricante.

Debido a las características de los productos biológicos los métodos de análisis que se emplean para evaluarlos son más complejos. Sin embargo, la eficacia terapéutica obtenida con estos productos representa un alto grado de aplicación, por lo que es urgente el establecimiento de una normativa adecuada para la regulación de este grupo de medicamentos.

En la sección correspondiente a los medicamentos biológicos, se realiza también una breve revisión de las condiciones sanitarias con las que deben contar los bancos de sangre y los puestos de sangrado. Se ha incluido esta sección para proporcionar un panorama general en cuanto a la regulación de hemoderivados ya que, son poco conocidos los requisitos para los establecimientos dedicados a estos productos, y por su naturaleza es necesario llevar a cabo la recolección y procesamiento con un estricto control. Sobre mencionar que estos productos deben pasar por una serie de pruebas que garanticen de manera confiable su calidad.

Finalmente, se puede decir que el RFTE es un documento que establece diversas medidas de mejora regulatoria, en el se encuentran inscritos la mayoría de los requisitos establecidos en el RIS. Sin embargo, en varias secciones del RFTE se pueden encontrar también ciertas especificaciones y lineamientos los cuales resultan complementarios a lo establecido en el RIS.

Por las razones anteriormente expuestas, se puede decir que debe realizarse la revisión simultánea de ambos documentos para establecer con mayor precisión el marco regulatorio, en México, con respecto al registro de medicamentos alopáticos, herbolarios y biotecnológicos.

Como se ha visto a lo largo de esta sección, el marco regulatorio para el registro de medicamentos alopáticos cuenta con lineamientos claramente establecidos, sin embargo el marco regulatorio para los medicamentos herbolarios y biotecnológicos aún presenta ciertas deficiencias.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Probablemente para el caso de los medicamentos herbolarios, la falta de interés y apoyo en la investigación de estos productos sea la determinante principal que detiene su avance, mientras que en el caso de los biomedicamentos la falta de establecimiento de lineamientos aplicables para la correcta regulación de estos productos sea el principal problema para superar.

## 6.- CONCLUSIONES

Se realizó una investigación bibliográfica sobre la regulación sanitaria de los medicamentos alopáticos, herbolarios y biotecnológicos en México con la finalidad de elaborar una guía que reúne los requisitos y los trámites solicitados para obtener el registro sanitario de los medicamentos mencionados anteriormente. Dicho documento reúne la información contenida en la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y el Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites inscritos en el Registro Federal de Trámites Empresariales que aplica la Secretaría de Salud. Adicionalmente, se llevó a cabo una investigación retrospectiva sobre los principales organismos reguladores en el campo farmacéutico.

La información recabada se analizó estableciendo una comparación entre los requisitos contenidos en los distintos documentos regulatorios y los requisitos solicitados dependiendo de la naturaleza de cada tipo de medicamento. Debido a que el mayor número de medicamentos registrados corresponden a la categoría de alopático los requisitos solicitados para llevar a cabo su registro son más conocidos. Cabe mencionar que dichos requisitos representan las bases sobre las cuales se realiza el registro de medicamentos herbolarios y de origen biotecnológico. Sin embargo, es de gran importancia conocer las diferencias que presenta cada tipo de medicamento para que estas sean consideradas en los lineamientos a evaluar para obtener el registro sanitario.

Considerando que una cifra significativa de trámites para solicitud del registro sanitario reciben un oficio de prevención, este trabajo proporciona una guía sobre todos los documentos necesarios para evitar en la medida de lo posible dicho oficio. Cabe destacar que empresas que no consideran los requisitos inscritos en el Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites inscritos en el Registro Federal de Trámites Empresariales originan la prevención o cancelación del trámite requerido.

## 7.- BIBLIOGRAFÍA

1. *Hacia una política farmacéutica integral para México*. Secretaría de Salud. Primera edición México 2005.
2. *Como desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional*. Organización Mundial de la Salud. Segunda edición. Ginebra, 2002.
3. *Falsificación de Productos Médicos*. 63ª Asamblea Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 2010.
4. *Effective Drug Regulation. A multicountry study*. World Health Organization. 2002.
5. *Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 35º informe*. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1999.
6. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Grupo de Trabajo en registro de Medicamentos. Pág. 2. 2005.
7. ICB Digital. *La Agencia Europea de Evaluación del Medicamento*. 2004.
8. European Medicines Agency. *Organisation Chart of the European Medicines Agency*. Science Medicine Health. 2009.
9. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use. *The value of Benefits of ICH to Industry*, 2000.
10. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use. *ICH 5*. 2000.
11. ICH M4 Guideline. *Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use Organisation CTD*.
12. Harman, Robin. *Why the international harmonisation process is increasingly important*. The Pharmaceutical Journal. Vol. 273. 2004
13. Wallace F. Jansen. *FDA Historian*. FDA Consumer, 1981.
14. FDA Consumer magazine. *Sulfanilamide Disaster*. 1981
15. León Ramírez, Sergio. *Legislación sanitaria aplicada al laboratorio clínico...hacia un sistema de calidad*. Salud en Tabasco, Vol 8, Núm. 3. 2002.
16. *La reglamentación del ejercicio farmacéutico en México*. Parte I. Revista Mexicana de ciencias Farmacéuticas. Vol. 39, Núm. 001. Asociación Farmacéutica Mexicana, 2008.
17. Fragmentos de una historia del Instituto Médico Nacional. Ciencias No. 83. 2006.
18. Mercedes Juan-López, M.C. *La regulación Sanitaria en México y el Tratado de Libre Comercio*. Salud Pública Mex. Vol 36, no. 6, 1994.
19. Ley General de Salud. Artículo 17-Bis: Fracción I. 2010.
20. Ley General de Salud. Artículo 17-Bis: Fracción II. 2010.
21. Ley General de Salud. Artículo 17-Bis: Fracción III. 2010.

22. Ley General de Salud. Artículo 17-Bis: Fracción IV. 2010.
23. Ley General de Salud. Artículo 17-Bis: Fracción V. 2010.
24. Ley General de Salud. Artículo 17-Bis: Fracción X. 2010.
25. Ley General de Salud. Artículo 17-Bis 1, 17-Bis 2. 2010.
26. Acuerdo Específico de Coordinación para el ejercicio de facultades en materia de control y fomento sanitarios, que celebran la Secretaría de Salud y el Estado de Guerrero. Diario Oficial de la Federación. 2008.
27. Programa de Industrias. *La industria farmacéutica en México*. KPMG, 2006.
28. Ley General de Salud. Artículo 376. 2010
29. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. OMS 2002.
30. J. Prieto; 2007
31. *El panorama farmacéutico en 2006-2007. Medicamentos esenciales. Informe bienal 2006-2007*. Organización Mundial de la Salud. 2008.
32. World Health Organization. *Quality assurance of pharmaceuticals: A compendium or guidelines and related materials*. 2a Ed. Vol 2. WHO, 2007.
33. Committee of Herbal Medicinal Product. *Presentation ESCOP*. EMEA. 2009.
34. Engel L.W., Straus, S.E. *Development of therapeutics: Opportunities within complementary and alternative medicine*. Nature Reviews Drug Discovery Volume 1, Issue 3, March 2002, Pages 229-236.
35. Gail B. Mahady. *Global Harmonization of Herbal Health Claims*. Journal of Nutrition Volume 131, Issue 3 SUPPL., 2001, Pages 1120S-1123S
36. Flaster, T. y Lassiter, J. *Quality control herbal preparations: using botanical references standards for proper identification*. HerbalGram, 2004.
37. Reif, K., Sievers, H. y Steffen, J. P. *The role of chemical reference standards as analytical tools in the quality assessment of botanical materials. A European perspective*. Herbal Gram, 2004.
38. Sharpless, K. E., Sander, L. C., Wise, S. A., NguyenPho, A. Lyon, R.C., Ziobro, G. C. and Betz, J. M. *Development of standard reference materials for the analysis of dietary supplements*. HerbalGram, 2004.
39. Lozoya, Xavier; et al. *Two Decades of Mexican Ethnobotany and Research in Plant Drugs*.
40. Bye, S.N., Dutton, M.F. *The inappropriate use of traditional medicines in South Africa*. *Journal of Ethnopharmacology* Volume 34, Issue 2-3, 1991, Pages 253-259
41. Ley General de Salud. Artículo 224. 2010
42. Reglamento de Insumos para la Salud. Artículo 88. 2010
43. Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 1a Ed. 2001.

44. Gómez Castellanos, J. Ruén. *El ambiente regulatorio de los medicamentos herbolarios en México. Antecedentes, situación actual y perspectivas al año 2025.* boletín Latinoamericano y del Caribe de plantas Medicinales y Aromáticas. 2009
45. *Biofármacos: La posición de FIFARMA.* FIFARMA, 2006
46. Revista Panamericana de Salud Pública. Organización Panamericana de Salud. 1997.
47. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. EMEA, 2005
48. Code of Federal Regulations. Title 21 Food and Drugs. Chapter 1, Subchapter F, Biological Products. Part 600, 601.
49. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use. *ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products.* ICH, 1999
50. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use. *ICH Q5B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Using for Production of r-DNA Derivated Protein Products.* ICH 1995.
51. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use. *ICH Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of biotechnological and Biological Products.* ICH 1997.
52. Food and Drug Administration. *Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products.* FDA 1996.
53. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use. *ICH Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process.* ICH 2004.
54. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues. EMEA, 2006
55. Ley General de Salud. Artículo 229. 2010
56. Reglamento de Insumos para la Salud. Artículo 81, 2010
57. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Segundo Suplemento. 9ª Edición. 2005.
58. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª Edición. 2008.
59. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-003-SSA2-1993, "Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos".
60. Reglamento de Insumos para la Salud. Artículos 167, 167-bis, 168. 2010.

61. Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites inscritos en el Registro Federal de Trámites Empresariales que aplica la Secretaría de Salud y se establecen medidas de mejora regulatoria. SSA-003-004 Registro sanitario de medicamentos alopáticos, de alimentación enteral terapéutica, vacunas, hemoderivados, biomedicamentos, herbolarios, homeopáticos y vitamínicos. Modalidad SSA-03-004-A Registro.
62. Reglamento de Insumos para la Salud. Artículo 170. 2010
63. Reglamento de Insumos para la Salud. Artículo 166. 2010
64. Reglamento de Insumos para la Salud. Artículo 171. 2010
65. Reglamento de Insumos para la Salud. Artículo 172. 2010
66. Reglamento de Insumos para la Salud. Artículo 185. 2010
67. Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites inscritos en el Registro Federal de Trámites Empresariales que aplica la Secretaría de Salud y se establecen medidas de mejora regulatoria. SSA-003-004 Registro sanitario de medicamentos alopáticos, de alimentación enteral terapéutica, vacunas, hemoderivados, biomedicamentos, herbolarios, homeopáticos y vitamínicos. Modalidad SSA-03-004-B Modificaciones a las condiciones de registro.
68. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.
69. Reglamento de Insumos para la Salud. Artículo 174, 175. 2010
70. Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites inscritos en el Registro Federal de Trámites Empresariales que aplica la Secretaría de Salud y se establecen medidas de mejora regulatoria. SSA-003-006 Autorización de la clave alfanumérica de remedios herbolarios.
71. Reglamento de Insumos para la Salud. Artículo 177. 2010