



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**ASPECTOS GENERALES DE LA REGULACIÓN MEXICANA
PARA MEDICAMENTOS DE LIBRE VENTA, COSMÉTICOS Y
DISPOSITIVOS MÉDICOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.
TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
INGENIERO QUÍMICO**

**PRESENTA:
CARLOS ANDRÉS MOLINA SOTO**

**ASESOR:
DR. JOSÉ DE JESÚS PÉREZ SAAVEDRA**

CUATITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUELLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Aspectos generales de la regulación mexicana para medicamentos de libre venta, cosméticos y dispositivos médicos en la industria farmacéutica

Que presenta el pasante: Carlos Andrés Molina Soto
Con número de cuenta: 410005547 para obtener el Título de: Ingeniero Químico

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 28 de agosto de 2014.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. José de Jesús Pérez Saavedra	
VOCAL	Dr. Ricardo Paramont Hernández García	
SECRETARIO	M. en C. Gilberto Atilano Amaya Ventura	
1er. SUPLENTE	Q. Sonia Rincón Arce	
2do. SUPLENTE	M. en E. María Teresa Ylizaliturri Gómez Palacio	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

HMI/iac

Agradecimientos

A mis padres por darme el apoyo, el tiempo, la paciencia, los medios y el cariño sin los cuales no estaría en el lugar en el que estoy.

A mis amigos Mónica Ponce, Karen, Laura, Ana Paola, Néstor, Miriam, Cynthia, Claudia, Eric, Ariana, Sayde, Zyanya, Amine y Julio por ser un apoyo y siempre estar en los momentos más difíciles de este proceso.

A Alejandra, Gonzalo, Fanny, Martha, Mónica García, Hugo, Luz, Marlene y Citlalli por compartir los buenos y malos momentos durante la carrera y ser un apoyo incondicional sin el cual no hubiera sido posible llegar a este punto.

A Laura Fofana, Sergio, Taher, Paul, Shayoni, Manuella, Julian, Michael, Ewerton, Antoine, Donatello, Morgan, Marie y Jessica por ser mi familia y hacerme sentir en casa a miles de kilómetros de mi hogar.

A José Luis Benítez, Georgina Espinosa, María Eugenia Castell, Martha Cravioto, Adelina Díaz, Patricia Parga, Jesús Pérez Saavedra y todos los profesores de la carrera de Ingeniería Química de la Facultad de Estudios Superiores de Cuautitlán y de la Facultad de Química con lo que compartí aulas quienes gracias a su apoyo, paciencia y soporte pude lograr mis objetivos académicos y profesionales.

A Aurora Mendoza porque ha sido la hermana que siempre quise tener, porque durante estos 8 años hemos crecido juntos y me ayudó a salir de mis momentos más oscuros para lograr mis metas y objetivos.

A todas aquellas personas que me dijeron que no podría hacer las cosas, las que me pusieron trabas, las que hicieron más difícil el camino porque sin ellas no habría descubierto la fuerza que había en mí y de que soy capaz de hacer cualquier cosa que me proponga.

Tabla de contenido

Objetivo General.....	7
Objetivos Particulares.....	7
Introducción.....	7
Marco teórico.....	8
Industria farmacéutica en México.....	8
Hipótesis.....	9
Metodología.....	9
Capítulo 1: Clasificación de productos de libre venta, COFEPRIS y el área de asuntos regulatorios.....	10
Clasificación de los productos de libre venta.....	10
Medicamentos de libre venta (OTC).....	10
Dispositivo Médico.....	11
Cosmético.....	13
¿Quién es COFEPRIS y cuál es su función?.....	14
Área de Asuntos Regulatorios.....	15
Descripción de las actividades regulatorias generales en una industria farmacéutica en México.....	16
Evaluación de controles de cambio.....	16
Evaluación de Technical Terms of Supply (TTS).....	17
Actualización de marbetes (etiquetas) e información para prescribir de acuerdo a actualizaciones globales.....	18
Revisión de los claims propuestos por el área de marketing para ser usados en la promoción de los diferentes productos de área de consumo.....	18
Nuevos registros, modificaciones, renovaciones y prevenciones de medicamentos OTC, dispositivos médicos y cosméticos.....	19
Capítulo 2: Documentos más importantes en la conformación de un dossier para modificaciones, nuevos registros, prórrogas y prevenciones para Medicamentos, dispositivos médicos y cosméticos en México.....	20
¿Qué es un dossier?.....	20
Partes críticas en la conformación de un dossier.....	20
Principio activo/ fármaco (Active ingredient/ drug).....	20
Excipiente.....	21
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).....	21

Validación del proceso	22
Formula cuali-cuantitativa.....	22
Información de la Fabricación	23
Estabilidades.....	23
Estabilidades para un Medicamento nuevo.....	24
Estabilidades para un Medicamento conocido	25
Parámetros a evaluar y metodología analítica.	25
Consideraciones generales	26
Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (CBPF) / Good Manufacturing Practices Certificate (GMPc).....	28
Características que debe tener un Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación .	29
Certificado de Libre Venta	30
Certificado de Análisis/Certificado Analítico	30
Ejemplo de un certificado de análisis.	31
Marbetes (etiquetas) e Información para Prescribir en su Versión Amplia y Reducida (IPPs).....	32
Marbetes/Etiquetas/Proyecto de Etiqueta/Texto Rótulo	32
Información para Prescribir en su Versión Amplia y Reducida.	33
Control de cambios/modificaciones	34
Capítulo 3: Principales requisitos para realizar un nuevo registro, modificación o prórroga para un dispositivo médico o un medicamento de libre venta.	35
Sometimientos a COFEPRIS	35
Nuevo registro de un medicamento OTC (Libre venta).....	35
Medicamento de Referencia	35
Nueva molécula	36
Comité de Moléculas Nuevas (CMN)	36
Medicamento Genérico.....	37
Requisitos para el registro de medicamentos alopáticos de fabricación extranjera (molécula nueva) y motivos para el rechazo de la información	37
Requisitos para el registro de medicamentos alopáticos de fabricación extranjera (genérico) y motivos para el rechazo de la información	40
Nuevo Registro de un Dispositivo Médico Clase I y Clase II.....	44
Documentos administrativos	44
Documentos Legales: Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (CBPF), certificado de Libre venta (CLV) y Poder de representación legal.....	44

Dispositivos médico que usan fuentes de radiación	45
Nuevo Registro de un cosmético	50
Modificación a las condiciones de registro	51
Medicamentos de libre venta OTC.....	51
Dispositivo Médico	52
Cosmético.....	53
Renovación del registro de Medicamentos de Libre Venta y Dispositivos Médicos	53
Requisitos para la renovación del registro de Medicamentos.....	53
Requisitos para la renovación del registro de dispositivos médicos	54
Análisis y discusión de resultados.....	55
Conclusiones	57
Bibliografía.....	58

Objetivo General

Determinar si los requisitos que la regulación mexicana indica son suficientes para garantizar que los medicamentos de libre venta, dispositivos médicos y cosméticos que se comercializan en México cumplen con los requerimientos mínimos de seguridad, eficacia y calidad para no generar un riesgo sanitario para la población mexicana por medio de la evaluación de la regulación vigente en México.

Objetivos Particulares

- i. Analizar la importancia de los aspectos regulatorios para industrias farmacéuticas con el fin del lanzamiento, comercialización, renovación, y modificaciones a las licencias de medicamentos, dispositivos médicos y cosméticos.
- ii. Explicar de manera general los requisitos técnicos, médicos y legales para el registro de un nuevo medicamento de libre venta genérica o molécula nueva, dispositivo médico y cosmético de fabricación nacional o extranjera ante COFEPRIS y de esta forma entender su importancia para garantizar la seguridad y calidad al consumidor de dichos insumos
- iii. Analizar la documentación más importante para la conformación de un dossier que permita llevar a cabo una modificación, nuevo registro o prórroga para un medicamento de libre venta, dispositivo médico o cosmético.
- iv. Explicar qué es un sistema de controles de cambios y su impacto en la industria farmacéutica para mantener la calidad y seguridad de los medicamentos, dispositivos médicos y cosméticos.

Introducción

La creación de medicamentos es tan antigua como el ser humano, ya que desde que el hombre comenzó a padecer enfermedades buscó maneras de sanar y recuperar su salud para continuar con sus actividades cotidianas. Al principio se usaba la religión como un método de sanación y conforme pasaron los años y siglos, y tal vez por accidente, descubrió que algunas plantas tenían propiedades curativas.

Los medicamentos han evolucionado en los últimos 300 años de una manera impresionante; pasaron de ser elaborados por boticarios, químicos y herbolarios sin cuidados en su elaboración y desde luego sin controles de calidad, a ser elaborados en grandes plantas con altos controles de calidad y cuidados extremos en su proceso.

A la par del desarrollo de la industria farmacéutica en los países, surgió la necesidad de la creación de un organismo, por parte de los gobiernos de cada país que regulara los productos que eran vendidos a la población, para evitar que dichos medicamentos o remedios tuvieran efecto adversos o que no tuvieran ningún efecto sobre los males que afirmaban curar.

La agencia de protección contra riesgo sanitario en México, es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y toda empresa o persona que desee comercializar un producto ya sea un medicamento, dispositivo médico, alimento o cosmético debe tener autorización de esta instancia gubernamental para hacerlo.

El propósito de este trabajo de tesis es determinar si con la regulación actual y los requisitos que son exigidos a las farmacéuticas que pretenden comercializar medicamentos, dispositivos médicos y cosméticos, se garantiza la seguridad y eficacia para el consumidor.

Primero se explora el área de asuntos regulatorios sobre su importancia y su relación con COFEPRIS, ya que es el puente entre el investigador que encuentra un nuevo medicamento y el consumidor que necesita sanar algún padecimiento, corregir algún aspecto de su físico o mejorar su imagen personal.

A continuación se revisan los documentos más importantes que son necesarios en el dossier (expediente) para llevar a cabo nuevos registros, modificaciones, renovaciones o respuestas a prevención para medicamentos de libre venta, dispositivos médicos y cosméticos.

Por último, serán mencionados los principales requisitos para nuevos registros, modificaciones, renovaciones o respuestas a prevención para medicamentos de libre venta, dispositivos médicos y cosméticos de acuerdo a la regulación mexicana (Entre los más importantes se encuentran; Reglamento de Insumos para la Salud, NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos, NORMA Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios, NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, Acuerdo de trámites empresariales 2013, Lineamientos para obtener el registro sanitario de un dispositivo médico así como

La autorización para la modificación a las condiciones de registro)

.

Por medio de este trabajo bibliográfico de tesis pretendo aplicar los conocimientos adquiridos durante el transcurso de la carrera de Ingeniería Química en las asignaturas de Química Orgánica, Química Inorgánica, Química Analítica, Química de los procesos industriales y Polímeros, ya que la mayor parte de la documentación que la planta de manufactura provee al área de asuntos regulatorios contiene información relacionada con estas asignaturas.

Marco teórico

Industria farmacéutica en México

La industria farmacéutica se dedica a la investigación, fabricación y comercialización de productos químicos medicinales para el tratamiento (o prevención) de afecciones para los seres humanos.

La industria farmacéutica mundialmente es uno de los negocios más redituables, donde las transnacionales dominan el mercado en consecuencia a la alta inversión que se necesita para la investigación, producción y el proceso de patentar un medicamento. Para el lanzamiento de un medicamento, se requiere de aproximadamente 600 millones de dólares y 10 años de investigación, con márgenes de utilidad altísimos.

La industria farmacéutica en México para el año 2012 cuenta con 130 plantas, siendo de las industrias altamente concentrada y dominada por grandes laboratorios transnacionales. Dicha industria en el país genera 80 mil empleos directos y 300 mil puestos de trabajo indirecto, esto la hace ser la primera potencia en esta industria en América Latina. De acuerdo a la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA), las empresas farmacéuticas invirtieron en el país 34 mil 198 millones de dólares en 2012. En Latinoamérica México, junto con Brasil cuentan con los mercados de medicamentos con mayor valor en la región.

México es uno de los principales mercados de insumos para la salud en el mundo y la Industria Farmacéutica establecida en el país, es considerada sólida y competitiva a nivel regional.

Así, en la industria manufacturera de acuerdo con los Censos Económicos de 2009 del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en la clasificación de las 10 clases de actividad más importantes según la producción bruta total, la fabricación de preparaciones farmacéuticas es la novena actividad más importante de la economía mexicana y es la cuarta más destacada en el sector manufacturero.

La fabricación de preparaciones farmacéuticas se encuentra sólo por debajo de la refinación del petróleo, fabricación de petroquímicos básicos así como de la fabricación de automóviles y camionetas, lo cual la constituye, si se exceptúan las actividades que realizan las empresas paraestatales, en la segunda actividad industrial del país del sector privado. Sin embargo la balanza comercial de la industria mexicana de los medicamentos es deficitaria, debido a que el 90 por ciento de los insumos son importados, pues se ha descuidado la fármaco-química, siendo que hace 20 años, México no era tan deficitario en este rubro.

Hipótesis

La regulación farmacéutica actual en México garantiza que no haya medicamento de libre venta, dispositivo médico o cosmético que ponga en riesgo al consumidor mexicano, ya que dicha regulación requiere a la industria farmacéutica la suficiente evidencia química, médica y legal que garantice que no habrá ningún riesgo sanitario para el consumidor.

Metodología

La metodología usada para determinar si la regulación mexicana actual protege al consumidor mexicano de riesgos sanitarios, fue hacer una investigación bibliográfica de

las Normas mexicanas y lineamientos aplicables a las diferentes categorías de productos para los trámites de nuevo registro, renovación y modificación a las condiciones de registro.

Por otro lado se realizó una investigación bibliográfica de los requisitos químicos, médicos y legales que aplican a cada caso, para de esta forma determinar si la autoridad local COFEPRIS tiene la suficiente evidencia proporcionada por las farmacéuticas y la industria en general para soportar la seguridad y eficacia de los productos que comercializan dichas entidades.

Capítulo 1: Clasificación de productos de libre venta, COFEPRIS y el área de asuntos regulatorios.

Clasificación de los productos de libre venta

Los productos de libre venta se clasifican en tres: Medicamento de Libre Venta (Clasificados de acuerdo a COFEPRIS en la Fracción VI del Reglamento de Insumos para la Salud en el caso de Medicamentos), Dispositivo Médico y Cosmético. A continuación se describen las características de cada uno:

Medicamentos de libre venta (OTC)

El medicamento de venta libre, también llamado Over The Counter (OTC, por sus siglas en inglés) o medicamento de venta directa o medicamento sin prescripción, es aquel que no requiere una prescripción o receta médica para su adquisición. Se trata de una categoría de medicamentos producidos, distribuidos y vendidos a los consumidores/usuarios para que los utilicen por su propia iniciativa.

Los medicamentos de venta libre pueden ayudar a sentirse mejor por su acción como coadyuvante en el tratamiento o prevención de problemas de salud, como alergias, estreñimiento, resfriado, gripe (influenza) o náusea. Sin embargo, algunas veces los medicamentos de venta libre pueden causar efectos desagradables (también conocidos como efectos adversos). Estos efectos adversos incluyen efectos secundarios, interacciones entre medicamentos, interacciones del medicamento con los alimentos y reacciones alérgicas. Es mejor que los consumidores/pacientes estén enterados de los riesgos para saber cómo evitarlos.

Los medicamentos de venta libre generalmente tienen las siguientes características:

1. Sus beneficios son mayores que sus riesgos potenciales.
2. Poseen bajo potencial de uso indebido y abuso.

3. Los consumidores/usuarios pueden utilizarlos para afecciones que pueden reconocer en sí mismos(as).
4. Pueden etiquetarse adecuadamente (poseen información del producto en sus estuches o en el interior a través del prospecto).
5. No es necesaria la intervención de profesionales de la salud para su uso seguro y eficaz.

Dentro de los principios activos más comunes que utilizan este tipo de medicamentos se encuentran:

- a) Paracetamol
- b) Cafeína
- c) Ácido acetilsalicílico
- d) Ibuprofeno
- e) Nicotina
- f) Fenilefrina
- g) Carbonato de Calcio
- h) Salicilato de Bismuto

Las formas farmacéuticas más comunes son las que se enlistan a continuación:

- a) Solución
- b) Emulsión
- c) Tableta
- d) Cápsula
- e) Crema
- f) Jarabe

Dispositivo Médico

Son aquellas sustancias, mezcla de sustancias, material, aparato o instrumento (incluyendo el programa de informática necesario para su apropiado uso o aplicación), usados solo o en combinación, en el diagnóstico, monitoreo o prevención de enfermedades en humanos o auxiliares en el tratamiento de las mismas y de la discapacidad, así como los empleados en el reemplazo, corrección, restauración o modificación de la anatomía o procesos fisiológicos humanos. Para la correcta aplicación de los criterios para la clasificación de los dispositivos médicos con base a su nivel de riesgo, estos productos se dividen en:

- a) Dispositivo Médico Implantable.
- b) Dispositivo Médico Activo.
- c) Dispositivo Médico Activo para Diagnóstico.
- d) Dispositivo Médico Activo Terapéutico.
- e) Dispositivo Médico Invasivo.
- f) Dispositivo Médico Invasivo de Tipo Quirúrgico.

A continuación se describen cada uno

- a) **Dispositivo Médico Implantable.** Dispositivo médico diseñado para ser implantado totalmente en el cuerpo humano o para sustituir una superficie epitelial o la superficie ocular mediante intervención quirúrgica, destinado a permanecer allí después de la intervención. Se considera también dispositivo médico implantable cualquier dispositivo médico destinado a ser introducido parcialmente en el cuerpo humano mediante intervención quirúrgica y a permanecer allí después de dicha intervención durante un período de al menos treinta días.
- b) **Dispositivo Médico Activo.** Dispositivo médico cuyo funcionamiento depende de una fuente de energía eléctrica o de cualquier otra fuente de energía distinta de la generada directamente por el cuerpo humano o por la gravedad, y que actúe mediante conversión de dicha energía.
- c) **Dispositivo Médico Activo para Diagnóstico.** Dispositivo médico activo utilizado solo o en combinación con otros dispositivos médicos, destinado a proporcionar información para la detección, diagnóstico, control o tratamiento de estados fisiológicos, estados de salud, enfermedades o malformaciones congénitas en humanos.
- d) **Dispositivo Médico Activo Terapéutico.** Dispositivo médico activo utilizado solo o en combinación de otros dispositivos médicos destinado a sostener, modificar, sustituir o restaurar funciones o estructuras biológicas en el contexto de la prevención, tratamiento, alivio o rehabilitación de una enfermedad, lesión o deficiencia en humanos.
- e) **Dispositivo Médico Invasivo.** Dispositivo médico que penetra parcial o totalmente en el interior del cuerpo por un orificio corporal o bien a través de la superficie corporal, entendiéndose como orificio corporal cualquier abertura natural del cuerpo, la superficie externa del globo ocular o una abertura artificial creada de forma permanente, como un estoma.
- f) **Dispositivo Médico Invasivo de Tipo Quirúrgico.** Dispositivo médico invasivo que penetra en el interior del cuerpo, a través de la superficie corporal por medio de una intervención quirúrgica o en el contexto del mismo. Se consideran también dispositivos médicos invasivos de tipo quirúrgico aquellos productos cuya penetración al interior del cuerpo no se produce a través de uno de los orificios corporales reconocidos.

Clasificación por su duración en el cuerpo humano.

Se refiere al tiempo de permanencia o contacto del dispositivo médico con el cuerpo humano.

- a) Uso pasajero. Destinado normalmente a utilizarse de forma continúa por un período menor a sesenta minutos.
- b) Uso a corto plazo. Destinado normalmente a ser utilizado por un período no mayor de treinta días.
- c) Uso prolongado. Destinado a utilizarse de forma continúa por un período mayor a 30 días.

Clasificación de los dispositivos médicos de acuerdo al riesgo sanitario:

Clase I

Aquellos insumos conocidos en la práctica médica cuya seguridad & eficacia están comprobadas, generalmente, no se introducen al organismo.

Clase II

Aquellos insumos conocidos en la práctica médica y que pueden tener variaciones en el material con el que están elaborados o en su concentración y, generalmente, se introducen al organismo permaneciendo menos de treinta días.

Clase III

Aquellos insumos recientemente aceptados en la práctica médica, o bien que se introducen al organismo y permanecen en él, por más de treinta días.

Dentro de los dispositivos médicos más comunes se pueden encontrar:

- a) Pastas de dientes
- b) Enjuagues bucales
- c) Fijadores de prótesis dentales
- d) Condones
- e) Agujas esterilizadas
- f) Materiales de Curación

Cosmético

Se consideran productos cosméticos las sustancias o formulaciones destinadas a ser puestas en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos, o con los dientes y mucosas bucales con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, ayudar a modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales o atenuar o prevenir deficiencias o alteraciones en el funcionamiento de la piel sana. No se considerará producto cosmético una sustancia o mezcla destinada a ser ingerida, inhalada, inyectada o implantada en el cuerpo humano.

No podrán atribuirse a los productos cosméticos acciones propias de los medicamentos, tales como curar o ser una solución definitiva de enfermedades, regular el peso o combatir la obesidad ya sea en el nombre, indicaciones, instrucciones para su empleo o publicidad.

Los fabricantes, importadores y comercializadores de productos cosméticos deben contar con los estudios de seguridad, eficacia y todos los demás que se establezcan en diversos ordenamientos y normas aplicables, entregándolos a la Secretaría, en caso de que los requiera.

Los responsables de la publicidad de productos cosméticos deberán presentar aviso a la Secretaría para publicitar sus productos; el aviso se dará por marca de producto.

Dentro de los cosméticos más comunes se encuentran:

- a) Cremas corporales
- b) Jabones
- c) Champú
- d) Maquillaje
- e) Desodorantes
- f) Algunos enjuagues bucales
- g) Algunas pastas dentales

¿Quién es COFEPRIS y cuál es su función?

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), es una dependencia federal del gobierno de México, que está vinculada al Departamento de Regulación y Fomento Sanitario de la Secretaría de Salud.

De acuerdo a la Ley General de Salud, la Secretaría de Salud ejerce las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios:

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

La COFEPRIS es un órgano desconcentrado con autonomía administrativa, técnica y operativo, al frente de ésta se encuentra un Comisionado Federal designado por el Presidente de la República, a propuesta del Secretario de Salud; siendo la Secretaría de Salud quien supervisa a la COFEPRIS.

La COFEPRIS protege a la población contra riesgos por consumo o uso de agua, alimentos, bebidas, medicamentos, equipos médicos, productos de perfumería, belleza y

aseo, nutrientes vegetales, plaguicidas, sustancias tóxicas o peligrosas entre otros productos, sustancias o agentes físicos, químicos o biológicos presentes en el medio ambiente o en el trabajo; así como mensajes publicitarios cuyos productos anunciados puedan alterar la salud.

Área de Asuntos Regulatorios

Los asuntos regulatorios que atañen a la industria farmacéutica, agrupan normas y requisitos que son fijados por las agencias regulatorias del país donde se pretenden comercializar los productos de una compañía. Las agencias regulatorias son entidades encargadas de controlar y acreditar el cumplimiento de las exigencias los productos farmacéuticos deben demostrar para garantizar que son seguros, eficaces y de calidad. COFEPRIS es el encargado a nivel nacional de la fiscalización de los productos que están sometidos a control sanitario. A través de la tramitación del registro sanitario para un producto se busca probar, que éste, cumple con dichos requerimientos; presentando un expediente de registro para el producto, el cual contendrá toda la información de seguridad, eficacia y calidad. . Las características de un producto farmacéutico al que se le ha otorgado un registro, pueden presentar cambios de carácter legal, analítico o técnico; por lo tanto cada vez que esto sucede, se debe solicitar modificación al registro sanitario, siempre y cuando la modificación que se solicite no involucre un cambio en el principio activo ni en la posología recomendada inicialmente.

El área de asuntos regulatorios tiene relación directa con la planta de manufactura de los productos y áreas de marketing, médica y ventas. Es un área de apoyo es logra que los productos puedan ser vendidos al público en general; por otro lado es un área de consulta que confirma si las propuestas de las demás áreas se pueden llevar a cabo.

A continuación se muestra la relación de las áreas más comunes en la industria farmacéutica con el área de asuntos regulatorios.



Descripción de las actividades regulatorias generales en una industria farmacéutica en México.

Desde agosto del año pasado empecé a realizar actividades variadas del área regulatoria, a continuación describiré las actividades y proyectos principales que he realizado en los últimos 10 meses:

Evaluación de controles de cambio.

Muchos de los productos registrados y comercializados en México son importados, por lo que, para mantener un control y aseguramiento de la calidad, el sistema de control de modificaciones es muy importante.

Una vez que una variación o modificación o nuevo registro, se quiere llevar a cabo por una de las plantas, se emite el documento conocido como control de cambios, el cual es enviado al área de asuntos regulatorios para su evaluación.

Una vez que el control de cambios, realizó el proceso de evaluación, los pasos se detallan a continuación:

1. Identificar la categoría de producto: Medicamento, dispositivo médico o cosmético.
2. Revisar que el producto esté registrado y/o comercializado en México.
3. Evaluar de acuerdo a la regulación Mexicana si el cambio tiene impacto regulatorio.
4. Llenar el control de cambios con la evaluación regulatoria y la información adicional técnica que sea requerida.

5. Pasar el control de cambios firma del gerente de asuntos regulatorios.
6. Mandar el control de cambios y la evaluación regulatoria al contacto que solicito el cambio, para que se tomen las acciones necesarias para llevar a cabo el cambio.
7. Almacenar y documentar el control de cambios y evaluación regulatoria.

Evaluación de Technical Terms of Supply (TTS)

Periódicamente se actualizan estos tratados con los sitios de manufactura de los diferentes productos importados y comercializados en México para que se reflejen las condiciones actuales de manufactura y acondicionamiento de medicamentos, dispositivos médicos y cosméticos. De igual forma, se tiene que asegurar que estas condiciones plasmadas en él, sean las mismas que se encuentran actualmente registradas en COFEPRIS. Una vez que se asegura que la información contenida en el TTS esté alineada con la información registrada ante COFEPRIS, el TTS es firmado por el gerente de asuntos regulatorios y enviado al área de Calidad para su apropiado resguardo. El proceso de evaluación de un TTS es el siguiente:

1. Se revisa el documento de TTS contenga las siguientes secciones básica:
 - a. Fabricante, acondicionador y distribuidor del producto, cada uno con su correspondiente razón social y dirección.
 - b. Lista de los productos impactados por el TTS cada uno con el status del producto (producto terminado o producto a granel para acondicionamiento), presentaciones, nombre comercial y código de formulación.
 - c. Fórmula Cualitativa-Cuantitativa
 - d. Material de empaque primario, secundario y terciario (si aplica).
 - e. Fecha de caducidad / Vida útil
 - f. Condiciones de almacenamiento
 - g. Especificaciones de liberación de producto terminado.
 - h. Especificaciones de estabilidad.
 - i. En el caso de medicamentos OTC es necesario incluir una lista con los principios activos incluyendo fabricantes y su dirección,
2. Se revisa que la información contenida en las secciones previamente descritas esté alienada con respecto a la información previamente sometida a COFEPRIS y contenida en la licencia del producto.
3. En caso de que alguna información no coincida con la información que se encuentra registrada se envían comentarios al TTS el área de calidad para su corrección y/o aclaración y después es enviado al área de asuntos regulatorios para una nueva evaluación.
4. Una vez que la información está alineada a los registros, el TTS es firmado por el gerente de asuntos regulatorios.
5. Se envía el TTS firmado al área de Calidad para su apropiado resguardo y documentación.

Es importante mencionar que en un TTS pueden estar listados productos de diferentes categorías producidos por una sola planta.

Actualización de marbetes (etiquetas) e información para prescribir de acuerdo a actualizaciones globales.

De manera periódica el área médica internacional con base en información de productos en los diferentes mercados el mundo basados en investigaciones y artículos recientes, solicita realizar actualizaciones a las etiquetas e información para prescribir autorizados de los productos registrados en los mercados. Este grupo emite un documento que se conoce como Global Data Sheet, en el cual se incluyen estas actualizaciones y se señalan las secciones de información que tienen que estar de manera mandatoria en las etiquetas de los productos que se comercializan para asegurar la seguridad del consumidor. El proceso de actualización de los marbetes e información para prescribir es el siguiente:

1. Se realiza la notificación de la información que debe ser contenida en marbetes e IPPs (GDS) vía correo electrónico.
2. Se hace un análisis de riesgo en Excel para determinar las diferencias entre la información actual y la información del GDS.
3. En base a la plantilla de los marbetes e IPPs anteriores se habilita la opción de control de cambios del procesador de textos y se hacen las adiciones, modificaciones o eliminaciones correspondientes.
4. Se pasan los marbetes e IPPs actualizados al área de médica y marketing para su revisión y firma.
5. Los marbetes e IPPs se firman por el gerente de asuntos regulatorios.
6. Se somete a COFEPRIS el trámite de actualización de Información para prescribir en su versión amplia y reducida.

Revisión de los claims propuestos por el área de marketing para ser usados en la promoción de los diferentes productos de área de consumo.

Para mejorar las ventas y posicionar un producto en el mercado se realizan actividades publicitarias con base en los “claims” del producto. Un claim es una frase que relaciona una propiedad, efecto, actividad terapéutica o fin, con un medicamento dispositivo médico o cosmético. Sin embargo, antes de que el área de marketing pueda usar estos claims en campañas publicitarias deben ser aprobados por el área “regulatorios” para confirmar que dichos claims estén alienados a la regulación mexicana.

Para realizar dicha revisión se emite un documento conocido como Claim Support Summary en el cual se colocan los claims que se desean usar y su justificación médica; es decir, este documento contiene artículos, investigaciones o estudios clínicos que demuestran que el producto y/o principio activo del producto tiene la actividad terapéutica, efecto o finalidad que se argumenta en el claim.

Nuevos registros, modificaciones, renovaciones y prevenciones de medicamentos OTC, dispositivos médicos y cosméticos.

El propósito principal de una farmacéutica es hacer llegar medicamentos, dispositivos médicos y cosméticos al consumidor. Para que esto pueda llevarse a cabo es necesario realizar sometimientos ante COFEPRIS para su autorización y posterior implementación. La actividad más importante del área de asuntos regulatorios es el sometimiento de nuevos registros, modificación a las condiciones previamente autorizadas, respuesta a prevenciones, es decir solicitud de información adicional para los trámites de nuevo registro y modificación, así como la renovación de las licencias cada 5 años para seguir comercializando los diferentes tipos de productos (Medicamento OTC, Dispositivo Médico y Cosmético).

En el área de asuntos regulatorios se dividen los trámites por proyecto, por lo que he tenido simultáneamente sometimientos de nuevos registros, modificaciones, prevenciones y renovaciones.

Los requisitos de la regulación mexicana varían para cada trámite y tipo de producto; sin embargo, el proceso de creación de los dossiers o expedientes es muy parecido para todos los casos. El proceso de manera general de generación de un dossier es el siguiente:

1. Aprobación de un control de cambios del nuevo registro o modificación.
2. En el caso de renovaciones se monitorea anualmente que licencias están por vencerse y en ese momento se empieza a gestionar la generación del dossier.
3. En el caso de las prevenciones, estas son recibidas por el analista de asuntos regulatorios y entregadas a los especialistas para la generación del dossier.
4. Se genera una lista en Excel de los requisitos de México para el trámite en cuestión, explicando en detalle las condiciones del requisito.
5. Se envía la lista de requisitos en Excel y contacta a responsable internacional de asuntos regulatorios para que gestione con el sitio de manufactura del producto en cuestión el envío de la información técnica, médica y legal necesaria para la modificación.
6. Para asegurar la comprensión de los requisitos regulatorios de México, se realiza una teleconferencia con todos los contactos para explicar en detalle punto por punto y resolver dudas con respecto a los requisitos; ya que la compañía tiene filiales en todo el mundo, casi todas las teleconferencias se realizan en inglés.
7. La información es enviada por partes al equipo de regulatorios de México vía correo electrónico o postal...
8. La información es evaluada y en caso de requerir cambios o ser incorrecta se notifica vía correo electrónico.
9. Una vez que se tienen todos los requisitos del trámite deseado, se generan las carátulas de las secciones, índice y portada del dossier.
10. El dossier es mandado a firma del responsable sanitario para autenticar la información técnica del mismo.
11. Se realiza la foliación del expediente, se escanea todo el dossier y se saca una copia espejo.
12. Se realiza el sometimiento a COFEPRIS.

Capítulo 2: Documentos más importantes en la conformación de un dossier para modificaciones, nuevos registros, prórrogas y prevenciones para Medicamentos, dispositivos médicos y cosméticos en México

¿Qué es un dossier?

Un Dossier es un conjunto de documentos o informes acerca de un determinado asunto o persona. El mismo resulta ser una herramienta muy utilizada dentro del ámbito de los negocios, en la ciencia, entre los científicos para intercambiar información.

En nuestro caso un dossier contiene la información técnica, médica y legal necesaria para que COFEPRIS apruebe un nuevo registro, modificación al mismo, o el solicitante provea la información adicional para una prevención. Esta definición aplica a Medicamentos de libre venta (OTC), Dispositivos médicos y Cosméticos.

Partes críticas en la conformación de un dossier

Principio activo/ fármaco (Active ingredient/ drug)

De acuerdo a COFEPRIS un fármaco o principio activo es toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica, y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Un principio activo es el componente que porta las cualidades farmacológicas presentes en una sustancia. Es decir que el principio activo de un medicamento/dispositivo médico es aquel que permite prevenir, tratar o curar una enfermedad u otro tipo de trastorno de salud.

Un principio activo genera un efecto que puede medirse en un ser vivo. La sustancia cuestión puede tener origen animal o vegetal, pero también puede haber sido sintetizada de manera artificial por el hombre. La denominación de principio activo sirve para diferenciar a estas sustancias de otras que pueden formar parte de un medicamento pero que no provocan efectos medicinales, conocidas como excipientes
Para el registro, renovación y modificación (cuando aplica) de medicamentos COFEPRIS pide la evidencia de buenas prácticas de fabricación.

Excipiente

La mayoría de los medicamentos son combinaciones de varios productos. Además de los principios activos o terapéuticos, los medicamentos contienen numerosos productos "inertes" conocidos como aditivos o excipientes. Según su papel en el medicamento acabado, los excipientes se clasifican en solventes, fijadores, lubricantes, desintegrantes, colorantes, aromatizantes, edulcorantes, La palabra inerte no es del todo adecuada: los excipientes pueden exhibir propiedades activas, aunque no en el sentido farmacológicamente aceptado de los componentes que tienen por objeto afectar la estructura o las funciones orgánicas de modo que contribuyan a diagnosticar, curar, mitigar o prevenir la enfermedad.

De acuerdo al Diccionario Médico Ilustrado Dorland en su 26a edición, se define a un excipiente como la sustancia, más o menos inerte, añadida a la prescripción con el fin de conferir al medicamento, dispositivo o cosmético una consistencia o una forma adecuadas; un vehículo" y un aditivo como una "sustancia... conservante o vitamina añadida a otra sustancia para mejorar su aspecto, aumentar su valor nutritivo, etc."

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)

La palabra farmacopea procede del griego $\varphi\alpha\rho\mu\alpha\kappa\omicron\nu\pi\omicron\iota\epsilon\iota\nu$ que significa hacer o confeccionar medicamentos o fármacos, regularmente se entiende por este término el Libro en que están las descripciones de los medicamentos.

De acuerdo al Reglamento de Insumos para la Salud en su título primero, artículo 2, fracción IX, la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) se define como el documento expedido por la Secretaría que consigna los métodos generales de análisis y los requisitos sobre identidad, pureza y calidad de los fármacos, aditivos, medicamentos, productos biológicos y demás insumos para la salud.

En julio de 1984 entra en vigor la Ley General de Salud y se dan las condiciones para la integración de una figura fundamental en el desarrollo de la farmacopea mexicana moderna. En septiembre del mismo año, por acuerdo del C. Secretario de Salubridad y Asistencia, Dr. Guillermo Soberón Acevedo, se crea la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (CPFEUM) que da inicio a la historia contemporánea de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

En el año 2000 se publicó la 7ª edición, en el 2001 y 2002 el primer y segundo suplementos que coincidieron con dos logros innovadores: la aparición de la primera versión electrónica con un soporte informático de disco compacto (CD-ROM) de la FEUM, que incluye la séptima edición, su primer suplemento, la Farmacopea Herbolaria y la Farmacopea Homeopática; y el establecimiento del laboratorio de sustancias de referencia FEUM (SRef-FEUM), las primeras se pusieron a disposición del público en el 2004.

Posteriormente en el 2004 se publica la 8ª edición de la FEUM documento impreso y en el 2006 se publica por primera vez el Suplemento para dispositivos médicos, con esta

publicación nos situamos como una de las Farmacopeas más completas a nivel mundial, abarcando controles de calidad para los medicamentos alopáticos, homeopáticos, herbolarios, dispositivos médicos y controles de calidad para los establecimientos como son las farmacias.

Es necesario tomar en cuenta las pruebas que se mencionan en la FEUM para realizar las pruebas indispensables para medicamentos con el mismo fármaco, en diferentes formas farmacéuticas, fármacos (principios activos) y excipientes.

En algunos casos cuando la materia prima (fármaco o excipiente) o el producto terminado (medicamento o dispositivo médico) es fabricado en el extranjero, este es analizado bajo pruebas de farmacopeas diferentes a la FEUM, por ejemplo con la USP (United States Pharmacopeia) o la EP (European Pharmacopeia). En estos casos se debe hacer un análisis comparativo de dichas farmacopeas contra la FEUM y evaluar si todas las pruebas son cumplidas. En caso contrario se debe pedir al sitio de origen que realice las pruebas necesarias para asegurar cumplir con la EP.

Validación del proceso

Los fabricantes de excipientes a menudo producen lotes piloto o de laboratorio. La ampliación a la producción comercial puede entrañar varias etapas; es preciso revisar los datos para demostrar la idoneidad del proceso de ampliación, pues éste puede introducir problemas importantes de uniformidad entre lotes. Los lotes piloto deben servir como base para establecer las especificaciones relativas al proceso y a la pureza del producto acabado.

Habitualmente, los fabricantes redactan informes en los que se analiza el desarrollo y la limitación del proceso de fabricación. Se revisa los resúmenes de esos informes para determinar si el establecimiento es capaz de producir el excipiente. Los informes sirven como base para la validación de los procedimientos de fabricación y control, así como de la documentación básica, a fin de demostrar que el proceso funciona de forma uniforme.

Se prepararán documentos que comprendan los datos de la ampliación y describan las reacciones del proceso, los parámetros de operación, las purificaciones, las impurezas y las pruebas clave necesarias para el control del proceso. Un análisis retrospectivo de datos históricos (mediante el análisis de datos estadísticos y de datos sobre la capacidad del proceso), junto con la documentación anterior, constituirá una buena base para la validación.

Formula cuali-cuantitativa

La fórmula cuali-cuantitativa es la descripción de los ingredientes (principios activos o excipientes) de un medicamento, dispositivo médico o cosmético y describe las cantidades de cada componente así como la función del mismo.

Debe tener las siguientes características:

- a) Declarar las denominaciones genéricas de la materia prima y fármaco
- b) Indicar la cantidad de sal del fármaco empleada cuando aplique la equivalencia sal-base.

- c) Expresar y justificar excesos (especificando la cantidad) de materia prima y fármaco (s) en los casos en que aplique.
- d) Declarar materia prima que se elimina durante el proceso o utilizados en la producción y que no se encuentren en PT (p. ej. Agua, nitrógeno, alcohol, antibióticos, etc.)
- e) Composición cuali-cuantitativa de mezclas utilizadas (p.ej. Mezclas de fármacos, pellets, recubrimientos, etc.).

Información de la Fabricación

Es la información relacionada con el proceso de manufactura del producto, la información necesaria para este rubro generalmente consiste en lo siguiente:

- a) Descripción del proceso de fabricación.

Indicando el tipo (piloto, escalado o de producción) y tamaño de los lotes sometidos a estabilidad.

- b) Diagramas de flujo, describiendo todas las etapas del proceso hasta la obtención del producto terminado.
 - i. Si en el proceso está involucrado más de un fabricante, deberá indicarse en el diagrama de flujo, la o las etapas del proceso en las que participa cada fabricante), indicando también pasos intermedios y puntos críticos.
 - ii. Cuando participe más de un fabricante o establecimiento en el proceso de fabricación deberán presentar Licencia sanitaria CBPF de las 6 autoridades reconocidas por COFEPRIS.
- c) Controles en proceso con sus resultados (tabulados o gráficos).
- d) Órdenes de producción de los lotes sometidos a estabilidad (Donde se especifique el tipo y el tamaño del lote).
 - i. Describir los ajustes ya sea de valoración, humedad, equivalencia sal-base, ajuste de peso. (como anexo o dentro de la misma orden)
 - ii. Cada lote sometido a estabilidad debe presentar orden de producción, certificados de análisis de fármaco (s) y aditivos utilizados en la fabricación estén o no en producto terminado.

Estabilidades

De acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos, se definen como estudios de estabilidad a las pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene

Por otro lado la Estabilidad se define como la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

Muchos medicamentos/dispositivos médicos/ cosméticos, principios activos o excipientes son sumamente estables, por lo que no necesitan pruebas amplias de comprobación de la estabilidad. La estabilidad de estos puede verse afectada por cambios no detectados en las especificaciones de los materiales de partida, o por cambios sutiles en los procedimientos de fabricación.

Estabilidades para un Medicamento nuevo

Un Medicamento nuevo es el medicamento que no ha sido registrado previamente en el país. En el caso de un medicamento nuevo los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes del medicamento, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes pilotos; el tercero puede ser de menor tamaño. Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del ingrediente activo. Todos los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su almacenamiento y distribución.

Parámetros a evaluar y metodología analítica.

El protocolo del estudio debe incluir los parámetros y especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento. Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

Condiciones del estudio. Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento. Existen tres tipos de condiciones a las que se pueden llevar a cabo el estudio:

- a) Estabilidad acelerada
- b) Estabilidad a condición intermedia
- c) Estabilidad a largo plazo

Las condiciones temperatura y humedad relativa y duración del estudio de estabilidad se muestran a continuación:

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

Es importante mencionar que es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR. Si las condiciones de 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25°C ± 2°C/60% HR ± 5%, y ocurren cambios significativos durante el estudio de estabilidad acelerada, se debe llevar a cabo el estudio a condición intermedia y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo.

El estudio a la condición intermedia debe incluir todas las pruebas, a menos que se justifique lo contrario y se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio al momento de solicitar el registro y continuarlo hasta 12 meses.

Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada a:

1. 5 por ciento de variación de la potencia inicial, o bien el no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos.
2. Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación
3. Cuando se excedan los límites de pH, cuando aplique.
4. Cuando se excedan los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación, cuando aplique.
5. Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas.

Estabilidades para un Medicamento conocido

Medicamento conocido es aquel medicamento que cuenta con registro en el país. Para el caso de un medicamento conocido los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes del medicamento, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes pilotos; el tercero puede ser de menor tamaño. Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del ingrediente activo. Todos los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su almacenamiento y distribución.

Parámetros a evaluar y metodología analítica.

El protocolo del estudio debe incluir los parámetros y especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento. Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

Condiciones del estudio. Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento. Existen tres tipos de condiciones a las que se pueden llevar a cabo el estudio:

- a) Estabilidad acelerada

- b) Estabilidad a condición intermedia
- c) Estabilidad a largo plazo

Las condiciones temperatura y humedad relativa y duración del estudio de estabilidad se muestran a continuación:

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

Es importante mencionar que es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR. Si las condiciones de 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Consideraciones generales

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

Pruebas para sólidos

	Tableta y Gragea	Cápsula	Polvo para reconstituir de uso oral	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Polvo de uso tópico	Polvo para inhalación
Apariencia	2	2	2	2	2	2
Color	2	2	2	2	2	2
Olor	2	2	2	NA	NA	NA
Ensayo	2	2	2	2	2	2
pH	NA	2	NA	NA	NA	NA
Desintegración	2	2	NA	NA	NA	NA
Disolución	2	2	NA	NA	NA	NA
Dureza	2	NA	NA	NA	NA	NA
Humedad	2	2	2	2	2	2
Resuspendibilidad	NA	NA	2	2	NA	NA
Tiempo de	NA	NA	2	2	NA	NA

reconstitución						
Contenido de Conservadores	NA	NA	2	2	2	2
Límite microbiano (inicio y final)	NA	2	2	NA	2	2
Esterilidad/Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial y final)	NA	NA	NA	2	NA	NA

1. Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido
2. Cuando aplique
- 3 Cuando la disolución no es requerida
- 4 Sólo para tableta

Pruebas para semisólidos

	Supositorio y óvulo	Gel, crema y ungüento tópico	Gel, crema y ungüento óptico u oftálmico
Apariencia (incluyendo consistencia)	2	2	2
Color	2	2	2
Olor	2	2	2
Ensayo pH	2	2	2
Material Articulado	NA	2	2
Pérdida de peso	NA	NA	2
Viscosidad	2	2	2
Contenido de conservadores	NA	2	2
Esterilidad (inicial y final)	2	2	2
Límite microbiano (inicio y final)	NA	NA	2
	2	2	NA

1. Cuando aplique
2. Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable

Pruebas para líquidos

	Solución oral, tópica y Nasal	Solución, oftálmica, óptica y parenteral	Emulsion oral y tópica	Emulsion parenteral	Suspensión oral, tópica, y nasal	Suspensión oftálmica y parenteral
Apariencia	2	2	2	2	2	2
Color	2	2	2	2	2	2
Olor	2	2	2	2	2	2
Claridad de la solución	2	2	NA	NA	NA	NA

pH	2	2	2	2	2	2
Ensayo	2	2	2	2	2	2
Contenido de conservadores	2	2	2	2	2	2
(Inicio y final)						
Límite microbiano (inicio y final)	2	NA	2	NA	2	NA
Esterilidad	NA	2	NA	2	NA	2
(inicial y final)						
Pirógenos o endotoxinas bacterianas	NA	2	NA	2	NA	2
(inicial y final)						
Pérdida de peso	2	2	2	2	2	2
Resuspendibilidad	NA	NA	NA	NA	2	2
Volumen de sedimentación	NA	NA	NA	NA	2	2

1. Cuando aplique.
2. Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable.
3. Cuando sea de uso parenteral.
4. Sólo para medicamentos multidosis.

Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (CBPF) / Good Manufacturing Practices Certificate (GMPc)

Las Buenas Prácticas de Fabricación (Buenas Prácticas de Manufactura) son el conjunto de procedimientos y normas destinadas a garantizar la producción uniforme de lotes de medicamentos que satisfagan las normas de identidad, actividad y pureza, etc. Estas normas incluyen, además, los programas de control y garantía de calidad.

Las Buenas Prácticas de Fabricación están relacionadas directamente con el personal, las áreas y equipos de fabricación, las áreas de confección y empaque, los laboratorios de control, los almacenes de depósito, los servicios de compra, la recepción de insumos y el despacho de los productos terminados

Las Buenas Prácticas de Fabricación no son un elemento estático o permanente, son metodologías y procedimientos de trabajo que se actualizan continuamente. Éstas enmarcan prácticas y procedimientos de fabricación, comercialización que la industria debe aplicar para asegurar que sus instalaciones, métodos y controles usados en la elaboración y venta de sus productos son adecuados para asegurar la calidad y estabilidad de los mismos.

Estas normas pueden ser adaptadas a las condiciones de producción de cada Establecimiento Farmacéutico, sin detrimento de la calidad de sus productos.

El certificado de buenas prácticas de fabricación, aplica para la fabricación de medicamentos y dispositivos médicos comercializados en el país, con el objeto de comprobar que se cumplen con los requisitos mínimos necesarios para su proceso, y así asegurar que se cuenten con medicamentos de calidad al consumidor.

En el caso de Producto Terminado (Medicamento, Dispositivo Médico o Cosmético que se va a comercializar en México) o Principio Activo (especialmente en el caso de Medicamentos) un requisito indispensable para un registro, modificación o renovación es contar con un Certificado de Buenas Fábricas de Fabricación.

Características que debe tener un Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación

1. El CBPF/GMPc debe ser emitido por COFEPRIS o por las autoridades que son reconocidas por COFEPRIS las cuales son: Food and Drug Administration (FDA de EUA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA de Brasil), Health Canada, European Medicines Agency (Países integrantes de la EMA), Pharmaceutical and Food Safety Bureau (PHSB de Japón) y Therapeutic Goods Administration (TGA de Australia).
2. El documento debe ser vigente y se recomienda que el documento al ser ingresado tenga como mínimo un año antes de que termine su vigencia.
3. Se debe presentar un documento original o Copia certificada del original por notario en México.
4. Autenticado:
 - a) Apostillado
 - b) Legalizado para los países que no pertenezcan a la Convención de la Haya.
5. Traducción al idioma español realizado por perito traductor en México. No requieren traducción al idioma español los documentos que de origen sean expedidos de forma bilingüe que incluyan el idioma español.
6. Se recomienda utilizar los peritos autorizados por el Tribunal de la Federación o del Distrito Federal.

En el caso de dispositivos médicos COFEPRIS acepta documentos diferentes a un Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación. Los documentos aceptables son los siguientes:

1. Para productos de fabricación nacional, el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación emitido por la COFEPRIS.
2. Para productos de fabricación extranjera, el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación emitido por la autoridad sanitaria del país de origen, o cualquiera de los siguientes documentos en su caso:
 - a) Certificado ISO 13485 versión vigente emitido por organismo autorizado.
 - b) Certificado de marca CE para dispositivos médicos emitido por organismo autorizado en la Unión Europea.
 - c) Declaración de cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación incluida dentro del Certificado de Libre Venta emitido por la autoridad sanitaria, o en su caso por el ministerio correspondiente que regule el producto

Certificado de Libre Venta

El certificado de Libre Venta es un documento mediante el cual la autoridad sanitaria local certifica que un producto o materias primas determinadas cumplen con las disposiciones legales por la legislación vigente y que se usan o consumen libremente y sin restricción alguna en el país de origen o de procedencia, según sea el caso, a fin de que puedan ser aceptados en los países en los que éste sea un requisito.

Corresponde a las autoridades sanitarias locales la expedición del certificado, por lo que las empresas interesadas en exportar productos o materias para su consumo en México deberán gestionar su trámite ante dichas autoridades.

Certificado de Análisis/Certificado Analítico

Se pueden emitir certificados de análisis para tres tipos de productos:

- a) Excipientes
- b) Principios Activos
- c) Producto terminado

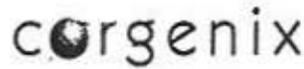
Para el caso de principios activos y excipientes el certificado debe ser emitido por el fabricante de cada uno de estos, así como por el fabricante del medicamento, dispositivo médico y cosmético. La razón de ser es que a pesar que cada fabricante realiza las pruebas necesarias para la liberación de cada ingrediente, es necesario que el fabricante del medicamento, dispositivo médico o cosmético se asegure de la calidad de los ingredientes que serán utilizados en el producto terminado.

El certificado de análisis de producto terminado para el medicamento, dispositivo médico o cosmético debe ser emitido por su fabricante, conteniendo las pruebas que demuestren que se cumplen con los parámetros de calidad y establecidos por la autoridad para acción terapéutica su efecto y garantizan la seguridad del paciente.

Las pruebas mínimas y parámetros de aceptación de las pruebas que se deben realizar para cada producto terminado, principio activo o excipiente están descritas dentro de la FEUM y otras farmacopeas reconocidas (USP, EP, etc.). En el caso de los ingredientes o productos terminados que no se encuentren dentro de alguna farmacopea se realizan pruebas locales para demostrar su calidad.

El Certificado Analítico debe reportar: características organolépticas, identidad, características físico-químicas, pureza, potencia y disolución en los casos que se requiera. En las formas farmacéuticas líquidas o en polvos para preparaciones extemporáneas, debe reportarse además el pH que garantice la estabilidad del producto por el tiempo de validez propuesto. Además debe anexarse una hoja resumen que incluya todas las especificaciones de calidad del producto terminado.

Ejemplo de un certificado de análisis.



Certificate of Analysis

REAADS

Kit Lot: PS-132
 Plate Lot #: PSW-043
 Product #: 036-001
 Expiration Date: 2012-03-14

Quality Control Results

Protein S Antigen--Total		Testing Date: 2010-09-28	
Attribute	Value	Specification	Result by Assay
Reference Plasma 100% OD	109 % of Normal	≥ 1.0	
Reagent Background O.D.		≤ 0.100	
Reference Curve R ²		≥ 0.95	
Control Recovery	Label Range		Result by Assay
Normal Control	83 - 130 %		
Deficient Control	29 - 43 %		

Protein S Antigen--Free by PEG Precipitation		Testing Date: 2010-09-27	
Attribute	Value	Specification	Result by Assay
Reference Plasma 100% OD	105 % of Normal	N/A	
Reagent Background O.D.		≤ 0.100	
Reference Curve R ²		≥ 0.95	
Control Recovery	Label Range		Result by Assay
Normal Control	65 - 131 %		
Deficient Control	29 - 44 %		

This signed Certificate of Analysis affirms that the product has met the requirements of the relevant specifications as set by Corgenix, Inc.

Human sera used to prepare the controls included in this kit have been tested and shown to be nonreactive for HBsAG and negative for antibodies to HCV and HIV 1 and 2 by FDA required tests. However, all human blood derivatives, including patient samples, should be handled as though capable of transmitting disease.

This product is warranted to perform as described in the package insert. Corgenix, Inc. disclaims any implied warranty of merchantability or fitness for a particular use, and in no event shall Corgenix, Inc. be liable for consequential damage.

Quality Assurance Approval By: Bethany Belote

Signed: _____ 2011-01-11
 Title: QA Associate

Corgenix, Inc.
 11575 Main Street, Suite 400
 Broomfield, CO 80020
 Phone: (303) 457-4345
 Fax: (303) 457-4519

Marbetes (etiquetas) e Información para Prescribir en su Versión Amplia y Reducida (IPPs)

Marbetes/Etiquetas/Proyecto de Etiqueta/Texto Rótulo

Los textos que contiene el etiquetado e instructivo de los medicamentos, dispositivos médicos y cosméticos son la información de carácter sanitario y comercial que identifica a cada producto con el objeto de establecer con precisión su correcta identificación en el mercado, para su venta y suministro, así como para orientar y advertir al usuario sobre el adecuado y seguro consumo de estos.

Si la información mínima necesaria que debe contener la etiqueta no cabe en el envase primario o secundario es imperativo incluir un instructivo. El instructivo es una serie de explicaciones e instrucciones que son agrupadas, organizadas y expuestas de diferente manera para darle a un individuo la posibilidad de actuar, de acuerdo a cómo sea requerido para la correcta administración, conservación o instrucciones especiales sobre el medicamento.

En el caso de dispositivos médicos y cosméticos COFEPRIS no autoriza el contenido de las etiquetas, ya que la regulación es menos estricta para este tipo de productos, sin embargo para los medicamentos OTC, cualquier variación o modificación en las secciones de estos textos debe ser sometida a autorización de la autoridad sanitaria de México.

La información de carácter mandatorio que debe ser incluida en las etiquetas depende del tipo de forma farmacéutica, si el medicamento tiene diluyentes, el tamaño del recipiente, entre otros. Los lineamientos que definen que información debe contener la etiqueta de los medicamentos están dictados por la NOM-072 de Etiquetado de Medicamentos.

Para el caso de dispositivos médicos y cosméticos los lineamientos que definen que información debe contener la etiqueta de los estos productos están dictados por la NOM-137 y 141 respectivamente.

Las características que deben tener los textos para etiquetado de medicamentos sometidos a COFERPRIS se mencionan a continuación:

- a) Impreso en una sola cara, hoja de papel bond blanco sin enmendaduras, tachaduras, ralladuras, manchadas o húmedas.
- b) Tipografía clara y legible de color negro, preferentemente letra Arial.
- c) Seguir la normatividad aplicable para el etiquetado.
- d) Sin anotaciones, tales como: Confidencial, fondos de agua, versiones, etc.
- e) Sin firma de responsable sanitario o personal interno del laboratorio.
- f) Juego por duplicado de cada presentación solicitada que correspondan con las expresadas en el formato de solicitudes. Para el caso de más de una concentración presentar juegos duplicados por cada concentración y para cada línea de comercialización (si aplica)

Información para Prescribir en su Versión Amplia y Reducida.

Es la información sobre las características y uso de los medicamentos. Es la publicidad de medicamentos dirigida a los profesionales de la salud únicamente podrá difundirse en medios orientados a dicho sector, incluidos los diccionarios de especialidades farmacéuticas y guías de medicamentos. Esta información no se realiza para dispositivos médicos y cosméticos.

La información para prescribir debe contener las siguientes secciones:

- I. La denominación distintiva, en su caso; Esta es la denominación o la "Marca" con la que todos conocemos al medicamento.
- II. La denominación genérica;
Para el caso de los medicamentos homeopáticos se tomara el expresado en las farmacopeas o en las materias médicas nacionales e internacionales.
- III. La forma farmacéutica y formulación;
- IV. Las indicaciones terapéuticas;
- V. La farmacocinética y farmacodinamia;
- VI. Las contraindicaciones;
- VII. Las precauciones generales;
- VIII. Las restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia;
- IX. Las reacciones secundarias y adversas;
- X. Las interacciones medicamentosas y de otro género;
- XI. Las alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio;
- XII. Las precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad;
- XIII. La dosis y vía de administración
- XIV. Las manifestaciones y manejo de la sobre dosificación o ingesta accidental;
- XV. La presentación o presentaciones;
- XVI. Las recomendaciones sobre almacenamiento;
- XVII. Las leyendas de protección;
- XVIII. El nombre y domicilio del laboratorio
- XIX. El número de registro del medicamento ante la Secretaría.

Adicional a las secciones previamente establecidas la IPP que será sometida a COFEPRIS debe cumplir con los siguientes criterios:

- a) Impreso en una sola cara, hoja de papel bond blanco sin enmendaduras, tachaduras, ralladuras, manchadas o húmedas.
- b) La Indicación Terapéutica debe estar acorde a los resultados de los estudios clínicos.
- c) Tipografía clara y legible de color negro, preferentemente letra Arial.
- d) No incluir: Descripción de los estudios clínicos, publicidad del medicamento, la denominación distintiva propuesta a lo largo de las IPP's (sólo al inicio/encabezado)
- e) Vocabulario claro y adecuado para los profesionales de la salud.
- f) Seguir el artículo 42 del Reglamento de la LGS en materia de publicidad.

- g) Razón social y domicilio de acuerdo a los documentos administrativos legales presentados.

Control de cambios/modificaciones

Las modificaciones del proceso pueden provocar cambios en características implícitas del producto. Se cuenta con un sistema formal de modificación del proceso con procedimientos de operación uniformes por escrito referidos a la modificación que se plantea. La gestión del sistema de modificación es asignada al departamento de asuntos regulatorios que es responsable y tiene la autoridad de la aprobación definitiva de las modificaciones del proceso

Un control de cambios es el conjunto de actividades documentadas y paso específicos para incorporar, es un elemento esencial dentro de cualquier sistema de Aseguramiento de Calidad, y es un mecanismo indispensable para el control farmacéutico por medio del cual:

- Se plantean cambios propuestos en términos de su impacto en el producto.
- Se definen actividades y responsabilidades para evaluar, probar, reportar, tramitar e instalar el cambio.
- Se asegura el cumplimiento regulatorio.
-

Un laboratorio farmacéutico debe contar con un sistema de control de cambios que tome en cuenta la documentación, revisión, justificación, aprobación e implementación de cualquier cambio en los procesos, sistemas, equipos, especificaciones o productos, de acuerdo a los requerimientos regulatorios de México. Cualquier cambio que no se realice conforme a lo anterior se considera una desviación.

Para el área de regulatorios de vital importancia la evaluación de controles de cambio ya que dictan los proyectos, acciones y presupuestos de la división de consumo.

Capítulo 3: Principales requisitos para realizar un nuevo registro, modificación o prórroga para un dispositivo médico o un medicamento de libre venta.

Sometimientos a COFEPRIS

De acuerdo a la Ley General de Salud en el artículo 376 requieren registro sanitario los medicamentos, estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan; equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos, estos últimos en los términos de la fracción VI del artículo 262 de esta Ley, así como los plaguicidas, nutrientes vegetales y sustancias tóxicas o peligrosas.

El registro que la Secretaría de Salud que otorga a los medicamentos y dispositivos médicos tiene una vigencia de 5 años, el registro podrá prorrogarse por plazos iguales, a solicitud del interesado, en los términos que establezcan las disposiciones reglamentarias. Si el interesado no solicitara la prórroga dentro del plazo establecido para ello o bien, cambiara o modificara el producto o fabricante de materia prima, sin previa autorización de la autoridad sanitaria; ésta procederá a cancelar o revocar el registro correspondiente.

El Ejecutivo a través de la Secretaría, mediante disposiciones de carácter general, establece los requisitos, pruebas y demás requerimientos que deberán cumplir los medicamentos, insumos para la salud y demás productos y sustancias.

Nuevo registro de un medicamento OTC (Libre venta)

Para poder registrar un medicamento fracción VI de libre venta a COFEPRIS primero es importante definir a qué categoría pertenece, Genérico o de Referencia:

A continuación se explicará brevemente las principales características de cada una de las categorías previamente mencionadas:

Medicamento de Referencia

De acuerdo a los Criterios para la designación de un medicamento de referencia para que un medicamento pueda ser designado por la Secretaría a través de la COFEPRIS como medicamento de referencia deberá cumplir con los siguientes criterios:

1. Haber demostrado seguridad & eficacia clínica y mantener la calidad de su producto.
2. Presentar información farmacocinética y/o perfil de disolución de su producto.
3. Estar disponible comercialmente en el mercado mexicano.
4. Demostrar que mantiene el mismo perfil farmacocinético o es bioequivalente en población mexicana al medicamento que obtuvo el primer producto que demostró a nivel internacional su eficacia y seguridad.

- a. En casos de que existan varios productos que cumplan con estos criterios, tendrá preferencia el medicamento innovador y en su ausencia el registro sanitario más antiguo.
- b. En casos de que existir en el mercado nacional el medicamento que cumpla con los criterios anteriores, este podrá ser adquirido en el mercado internacional, previa autorización por la COFEPRIS.
5. Aceptar que la información proporcionada para ser medicamento de referencia sea de dominio público y publicado en la página electrónica de la COFEPRIS.
6. Mantener actualizada la información, a través de la COFEPRIS.

Cuando se trata de medicamentos con moléculas nuevas, previo a la solicitud de registro sanitario, se realizará una reunión técnica entre el solicitante y el Comité de Moléculas Nuevas de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de modo que su opinión permite definir si la molécula nueva es requerida o no en el país.

Nueva molécula

De manera independiente a los casos expuestos previamente se tiene el caso de que el producto que se desea comercializar sea una nueva molécula.

Una nueva molécula es un sustancia de origen natural o sintético que es el principio activo de un medicamento, no utilizada previamente en el país, cuya eficacia, seguridad y fines terapéuticos no hayan sido completamente documentados en la literatura científica; Para efectos del Comité de Moléculas Nuevas, se clasificarán como moléculas nuevas a aquellas que se encuentren dentro de las siguientes categorías:

- a) Fármaco o medicamento que no tenga registro a nivel mundial y que se pretende registrar en México (nueva entidad molecular);
- b) Fármaco o medicamento que aun existiendo en otros países, con experiencia clínica limitada o información controvertida, no tenga registro en México y pretenda registrarse en nuestro país;
- c) Medicamento que pretenda hacer una combinación que no exista en el mercado nacional de dos o más fármacos, o
- d) Fármaco o medicamento existente en el mercado que pretenda comercializarse con otra indicación terapéutica.

Algunos dispositivos médicos, en base a sus características también pueden requerir la reunión técnica ante el CMN.

Comité de Moléculas Nuevas (CMN)

El CMN es una instancia de consulta en apoyo al análisis y evaluación de la información de seguridad, eficacia y calidad de nuevos insumos para la salud o con nuevas indicaciones con fines de registro, o productos que por sus características requieran ser evaluados por grupos de especialistas.

Este Comité está integrado por especialistas profesionales de la salud con amplia experiencia en el área a la cual va dirigida la molécula nueva y que representan a diversas autoridades regulatorias y académicas del país. Estos especialistas no tienen ningún vínculo con la industria farmacéutica, ni obtendrán beneficio alguno por su participación. Entre los miembros permanentes del Comité podemos citar al Consejo General de Salud, la Comisión de Autorización Sanitaria, la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos, Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura, el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, entre otros. Por otro lado entre los miembros invitados se encuentra el Instituto Mexicano del Seguro Social, la Academia Nacional de Medicina y Diversas Instituciones Académicas Nacionales dedicadas a la Investigación.

Medicamento Genérico

Medicamento genérico intercambiable es la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, identificando con su denominación genérica.

Debido a que el mayor porcentaje de medicamentos y dispositivos médicos que se comercializan en México son de origen extranjero, este trabajo sólo mencionará los requisitos generales para medicamentos genéricos y nuevas moléculas de fabricación extranjera.

Requisitos para el registro de medicamentos alopáticos de fabricación extranjera (molécula nueva) y motivos para el rechazo de la información

a) Solicitud y pago de derechos

Se debe presentar la solicitud con la clave 195-A-I-b Medicamento fabricación extranjera (molécula nueva) y pagar la cantidad de \$ 95,854, en caso de que no se presente el pago completo, si la solicitud no fue elaborada por el titular de registro, si los datos del establecimiento no corresponden a los del titular del registro o si no cuenta con firma autógrafa del representante legal o el responsable sanitario será motivo de prevención.

b) Estudio de estabilidad de acuerdo a la regulación mexicana vigente (protocolo y reporte)

En caso de que no se presenten los estudios de estabilidad, si los estudios presentados no corresponden a lo que establece la guía que corresponda del país de origen (por ejemplo (ICH) en materia de estabilidad de medicamentos), si el envase primario del medicamento no corresponde con el solicitado, si la fórmula cuali-cuantitativa empleada en la fabricación de los lotes presentados no corresponde con la que se pretende registrar o si los métodos analíticos empleados en la evaluación de los lotes son diferentes a los métodos validados serán motivos de prevención.

- c) Eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica o estudios in-Vitro o clínicos

Será motivo de prevención el no haber solicitado previamente la reunión con el Comité de Moléculas Nuevas.

- d) Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.

Si la información para prescribir no contiene todas las secciones indicadas en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad o no son presentadas será motivo de prevención.

- e) Documentación y soporte que avale que el laboratorio es el titular de la patente, de la sustancia o ingrediente activo o la licencia correspondiente (deben de estar inscritas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial)

Si el solicitante del registro no es el titular de la patente en México o no cuenta con licencia de explotación o sublicencia ante Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, el trámite será prevenido.

- f) Proyecto de etiqueta para envases primario y secundario.

Si las etiquetas no están alineadas con estricto apego a la NOM-072-SSA1-1993 Etiquetado de Medicamentos o si las etiquetas no corresponden a las presentaciones incluidas en la solicitud no serán aceptadas.

- g) Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco y del medicamento expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen. (Para el caso de la FDA se recibirá el CPP como equivalente)

Los certificados de buenas prácticas de fabricación no son aceptados sí:

- i. Los presentados no vienen en original, copia certificada, apostillado o legalizado.
- ii. Los que presentan no son emitidos por la COFEPRIS o por autoridades con las que se tengan acuerdo en materia de buenas prácticas.
- iii. No está traducido por perito traductor
- iv. El certificado presentado no es vigente al momento de la presentación. (Se consideran 30 meses a partir de la fecha de emisión del documento únicamente en los casos en los que el certificado no indique fecha de vigencia.)
- v. Cuando el GMP no exprese el fármaco.

- h) Monografías y referencias bibliográficas y métodos de control de las materias primas (Fármaco y Aditivos)

Se deben presentar las monografías que correspondan con las especificaciones y métodos analíticos empleados.

- i) Validación en caso de métodos analíticos no farmacopeicos.

Se deben de presentar protocolo/reporte de validación cuando los métodos de alguna de las materias primas no pertenezcan a la farmacopea Mexicana o alguna otra farmacopea

reconocida. La validación debe demostrar que cumple con las especificaciones de los parámetros o no corresponde al método descrito.

j) Certificados de Análisis para principios activos y excipientes/aditivos.

Se deben presentar certificados emitidos tanto por el fabricante de producto terminado como por el fabricante de cada uno de los ingredientes activos y excipientes, así mismo deben de contener todas las determinaciones de la monografía, por otro lado todos los resultados de las pruebas realizadas deben de cumplir con los parámetros de cada especificación o prueba realizada.

k) Monografías y referencias bibliográficas y métodos de control de producto terminado

Se deben presentar las monografías que correspondan con las especificaciones y métodos analíticos empleados

l) Validación en caso de métodos analíticos no farmacopeicos

Se deben de presentar protocolo/reporte de validación cuando los métodos de las pruebas de producto terminado no pertenezcan a la farmacopea Mexicana o alguna otra farmacopea reconocida. La validación debe demostrar que cumple con las especificaciones de los parámetros y que corresponden al método descrito.

m) Certificados de Análisis.

Se deben presentar certificados emitidos por el fabricante de producto terminado, deben de contener todas las determinaciones de la monografía, por otro lado todos los resultados de las pruebas realizadas deben de cumplir con los parámetros de cada especificación o prueba realizada.

n) Fórmula Cualitativa

La fórmula debe estar firmada por el responsable sanitario, además las cantidades de los ingredientes deben estar expresadas en unidades internacionales.

La fórmula debe describir incluso las sustancias auxiliares empleadas para el control de las condiciones del producto. (pH, gases, agua) así como las composiciones de recubrimientos y pre mezclas comerciales tanto de aditivos como cápsulas.

o) Órdenes de fabricación correspondiente a los lotes de estabilidad y de los certificados de producto terminado, aditivos y principios activos.

Deben de corresponder con la fórmula cualitativa incluyendo excesos además las materias primas sean diferentes de las declaradas en la fórmula.

p) Descripción y capacidad de los materiales de envase primario y secundario (sistema contenedor-cierre)

Debe presentarse la descripción y capacidad de los materiales de envase de evidencia mediante documentos de inspección de calidad y corresponder con el envase empleado en los estudios de estabilidad, por otro lado debe presentar las pruebas de atoxicidad para el caso de envases para oftalmológicos.

- q) Prueba de hermeticidad del producto terminado en el envase primario, resultados y referencia bibliográfica.

Se debe presentar evidencia de la realización de la prueba junto con los resultados de la prueba de hermeticidad y fuga (cuando aplique).

- r) Certificado de Libre Venta (CLV) o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF/COPP).

Debe ser presentado el CLV o CPF del producto, por lo que la información referente a la fórmula cuali-cuantitativa, concentración y forma farmacéutica debe estar alineada a la demás información del dossier.

Se debe presentar un original o copia certificada debidamente autenticada y vigente al momento del sometimiento del dossier de registro. En caso de que el certificado esté redactado en un idioma diferente al español deberá ser sometido junto con su traducción por perito traductor.

- s) Carta de representación y/o documento que acredite a un representante legal con domicilio en los Estados Unidos Mexicanos.

Este documento debe ser presentado en español, en original o copia certificada y vigente en el momento del sometimiento.

- t) Denominación Distintiva

La propuesta de nombre debe cumplir con lo establecido en el artículo 225 de la Ley General de Salud y el 23 del Reglamento de Insumos para la Salud, sin embargo no hay garantías de que COFEPRIS apruebe el nombre propuesto.

Requisitos para el registro de medicamentos alopáticos de fabricación extranjera (genérico) y motivos para el rechazo de la información

- a) Solicitud y pago de derechos

Se debe presentar la solicitud con la clave 195-A-I-a Medicamento Molécula Nueva y pagar la cantidad de \$ 53,608, en caso de que no se presente el pago completo, si la solicitud no fue elaborada por el titular de registro, si los datos del establecimiento no corresponden a los del titular del registro o si no cuenta con firma autógrafa del representante legal o el responsable sanitario será motivo de prevención.

- b) Estudio de estabilidad de acuerdo a la regulación mexicana vigente (protocolo y reporte)

En caso de que no se presenten los estudios de estabilidad, si los estudios presentados no corresponden a lo que establece la guía que corresponda del país de origen (por

ejemplo (ICH) en materia de estabilidad de medicamentos), si el envase primario del medicamento no corresponde con el solicitado, si la fórmula cuali-cuantitativa empleada en la fabricación de los lotes presentados no corresponde con la que se pretende registrar o si los métodos analíticos empleados en la evaluación de los lotes son diferentes a los métodos validados serán motivos de prevención.

c) Prueba de Intercambiabilidad

Se debe presentar un estudio de intercambiabilidad, realizado por el fabricante de producto terminado o por un tercero autorizado tomando como base el medicamento de referencia (nueva molécula) que establece la Secretaría.

El estudio se debe realizar conforme a la Norma 177 (NOM-177-SSA1-1998) y debe de cumplir con el tipo de prueba establecida por el por el Consejo de Salubridad General.

Por último el estudio debe demostrar que los medicamentos comparados son intercambiables, así mismo debe demostrar que la prueba realizada corresponda con el medicamento que se desea registrar.

d) Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.

Si la información para prescribir no contiene todas las secciones indicadas en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad o no son presentadas será motivo de prevención.

e) Documentación y soporte que avale que el laboratorio es el titular de la patente, de la sustancia o ingrediente activo o la licencia correspondiente. Deben de estar inscritas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

Si el solicitante del registro no es el titular de la patente en México o no cuenta con licencia de explotación o sublicencia ante Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, el trámite será prevenido.

f) Proyecto de etiqueta para envases primario y secundario.

Si las etiquetas no están alineadas con estricto apego a la NOM-072-SSA1-1993 Etiquetado de

Medicamentos o si las etiquetas no corresponden a las presentaciones incluidas en la solicitud no serán aceptadas.

g) Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco y del medicamento expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen. Para el caso de la FDA se acepta el CPP como equivalente.

Los certificados de buenas prácticas de fabricación no son aceptados sí:

- vi. Los presentados no vienen en original, copia certificada, apostillado o legalizado.
- vii. Los que presentan no son emitidos por la COFEPRIS o por autoridades con las que se tengan acuerdo en materia de buenas prácticas.
- viii. No está traducido por perito traductor

- ix. El certificado presentado no es vigente al momento de la presentación. (Se consideran 30 meses a partir de la fecha de emisión del documento únicamente en los casos en los que el certificado no indique fecha de vigencia.)
- x. Cuando el GMP no exprese el fármaco.

h) Monografías, referencias bibliográficas y métodos de control de las materias primas (Fármaco y Aditivos)

Se deben presentar las monografías que correspondan con las especificaciones y métodos analíticos empleados.

i) Validación en caso de métodos analíticos no farmacopeicos.

Se deben de presentar protocolo/reporte de validación cuando los métodos de alguna de las materias primas no pertenezcan a la farmacopea Mexicana o alguna otra farmacopea reconocida. La validación debe demostrar que cumple con las especificaciones de los parámetros o no corresponde al método descrito.

j) Certificados de Análisis para principios activos y excipientes/aditivos.

Se deben presentar certificados emitidos tanto por el fabricante de producto terminado como por el fabricante de cada uno de los ingredientes activos y excipientes, así mismo deben de contener todas las determinaciones de la monografía, por otro lado todos los resultados de las pruebas realizadas deben de cumplir con los parámetros de cada especificación o prueba realizada.

k) Monografías y referencias bibliográficas y métodos de control de producto terminado.

Se deben presentar las monografías que correspondan con las especificaciones y métodos analíticos empleados

l) Validación en caso de métodos analíticos no farmacopeicos

Se deben de presentar protocolo/reporte de validación cuando los métodos de las pruebas de producto terminado no pertenezcan a la farmacopea Mexicana o alguna otra farmacopea reconocida. La validación debe demostrar que cumple con las especificaciones de los parámetros o no corresponde al método descrito.

m) Certificados de Análisis.

Se deben presentar certificados emitidos por el fabricante de producto terminado, deben de contener todas las determinaciones de la monografía, por otro lado todos los resultados de las pruebas realizadas deben de cumplir con los parámetros de cada especificación o prueba realizada.

n) Fórmula Cualitativa

La fórmula debe estar firmada por el responsable sanitario, además las cantidades de los ingredientes deben estar expresadas en unidades internacionales.

La fórmula debe describir incluso las sustancias auxiliares empleadas para el control de las condiciones del producto como son pH, gases, agua y las composiciones de recubrimientos y pre mezclas comerciales de aditivos y cápsulas.

- o) Órdenes de fabricación correspondiente a los lotes de estabilidad y de los certificados de producto terminado, aditivos y principios activos.

Deben de corresponder con la fórmula cuali-cuantitativa incluyendo excesos además las materias primas sean diferentes de las declaradas en la fórmula.

- p) Descripción y capacidad de los materiales de envase primario y secundario (sistema contenedor-cierre)

Debe presentar la descripción y capacidad de los materiales de envase de evidencia mediante documentos de inspección de calidad y corresponder con el envase empleado en los estudios de estabilidad, por otro lado debe presentar las pruebas de atoxicidad para el caso de envases para oftalmológicos.

- q) Prueba de hermeticidad del producto terminado en el envase primario, resultados y referencia bibliográfica.

Se debe presentar evidencia de la realización de la prueba junto con los resultados de la prueba de hermeticidad y fuga (cuando aplique).

- r) Certificado de Libre Venta (CLV) o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF/COPP).

Debe ser presentado el CLV o CPF del producto, por lo que la información referente a la fórmula cuali-cuantitativa, concentración y forma farmacéutica debe estar alineada a la demás información del dossier.

Se debe presentar un original o copia certificada debidamente autenticada y vigente al momento del sometimiento del dossier de registro. En caso de que el certificado esté redactado en un idioma diferente al español deberá ser sometido junto con su traducción por perito traductor.

- s) Carta de representación y/o documento que acredite a un representante legal con domicilio en los Estados Unidos Mexicanos.

Este documento debe ser presentado en español, en original o copia certificada y vigente en el momento del sometimiento.

- t) Denominación Distintiva

La propuesta de nombre debe cumplir con lo establecido en el artículo 225 de la Ley General de Salud y el 23 del Reglamento de Insumos para la Salud, sin embargo no hay garantías de que COFEPRIS apruebe el nombre propuesto.

Nuevo Registro de un Dispositivo Médico Clase I y Clase II

Para registrar un nuevo dispositivo médico para su venta en México es necesario someter un dossier técnico-legal-médico para su evaluación y aprobación por COFEPRIS. La siguiente matriz presenta los principales requisitos para obtener un nuevo registro para este tipo de productos:

Documentos administrativos

Se debe presentar la solicitud en el Formato General de Solicitudes, adicionando el pago de derechos correspondiente de acuerdo a la clasificación con base al riesgo sanitario del producto conforme a la Ley Federal de Pago de Derechos. Adicionalmente se debe presentar copia del aviso de funcionamiento del establecimiento y del aviso del responsable sanitario.

Documentos Legales: Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (CBPF), certificado de Libre venta (CLV) y Poder de representación legal

Unos de los aspectos más importantes para la autorización de un nuevo dispositivo médico es que la planta donde se manufactura cumpla con Buenas Prácticas de Fabricación conforme a la legislación sanitaria vigente.

Para poder demostrar que el sitio de manufactura del dispositivo médico en cuestión cumple con buenas fábricas de manufactura es necesario presentar un **Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación** vigente expedido por la autoridad del país de origen o documento equivalente expedido por el organismo autorizado por la autoridad sanitaria del país de origen conforme, si el documento se encuentra en un idioma diferente al español es necesario realizar una traducción por perito traductor.

Si el producto es manufacturado en el extranjero y no se cuenta con un CBPF la autoridad local acepta los siguientes documentos:

- a) Certificado ISO 13485 versión vigente emitido por organismo autorizado.
- b) Certificado de marca CE para dispositivos médicos emitido por organismo autorizado en la Unión Europea.
- c) Declaración de cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación incluida dentro del Certificado de Libre Venta emitido por la autoridad sanitaria, o en su caso por el ministerio correspondiente que regule el producto

Si el producto es manufacturado en México, se requiere presentar el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación emitido por COFEPRIS.

El **Certificado de Libre Venta** debe ser expedido por la autoridad sanitaria del país de origen o documento equivalente expedido por el organismo autorizado por la autoridad sanitaria del país de origen traducido al español por perito traductor.

Por otro lado es necesario presentar un **Poder de Representación Legal** (Power of attorney) en caso que el producto no sea manufacturado por la casa matriz, subsidiaria o filial del solicitante del registro en México, autenticada (apostilla o legalización) por el procedimiento legal que exista en el país de origen, traducido al español por perito traductor.

Dispositivos médicos que usan fuentes de radiación

Para el caso de dispositivos médicos que utilizan fuentes de radiación, se debe presentar copia de la licencia correspondiente expedida por la Secretaría de Energía (Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardas).

Documentos Técnicos

Se debe presentar el expediente con la información científica-técnica en español que describa las características del dispositivo médico, demuestre la seguridad & eficacia del mismo así como la documentación legal correspondiente conforme siguiente:

a) Información general

Nombre genérico.

Nombre comercial.

Forma física o farmacéutica.

Presentaciones.

Si se cuenta con varias presentaciones, se debe incluir el listado de presentaciones del producto junto con sus claves y la descripción en su caso.

Finalidad de uso.

La categoría y clasificación con base al nivel de riesgo sanitario.

b) Listado de accesorios

Para el caso de registro de equipos se puede incluir el listado de accesorios que se suministren con el mismo para que sean incluidos en el oficio de registro.

c) Etiqueta

Se debe presentar por duplicado proyecto de etiqueta o contra etiqueta (marbete) con la información mínima obligatoria en español.

d) Instructivo de Uso (si aplica)

Es necesario para aquellos dispositivos médicos que requieran de instrucciones detalladas para su buen uso o funcionamiento y que no requieran de un manual de operación como tal, se debe presentar por duplicado ejemplar que contenga la siguiente información dependiendo del tipo de producto, debe contener la siguiente información:

- i. Listado de componentes o partes del producto, según corresponda.
- ii. Finalidad de uso.

- iii. Condiciones de conservación y almacenamiento, cuando aplique.
 - iv. Precauciones.
 - v. Preparación, cuando aplique.
 - vi. Advertencias y leyendas alusivas correspondientes.
 - vii. Contraindicaciones, cuando aplique.
 - viii. Eventos adversos, cuando aplique.
 - ix. Para medios de contraste, se debe indicar la vía de administración, la forma farmacéutica y el contenido del ingrediente activo por unidad de dosis.
- e) Manual de Operación para equipos o instrumentos que requieran de instrucciones detalladas para un buen uso o funcionamiento, se debe presentar por duplicado ejemplar que contenga la siguiente información, cuando aplique conforme a las características del producto:
- i. Descripción del producto.
 - ii. Finalidad de uso.
 - iii. Componentes o partes del dispositivo médico.
 - iv. Ensamble y desensamble.
 - v. Operación y limpieza.
 - vi. Mantenimiento.
 - vii. Calibración, cuando aplique.
 - viii. Precauciones.
 - ix. Advertencias.
- f) Descripción o diagrama de los componentes funcionales, partes y estructura.

Para el caso de equipo médico, prótesis, órtesis, ayudas funcionales así como insumos de uso odontológico, productos higiénicos, materiales quirúrgicos y de curación que no puedan definirse o describirse por medio de una fórmula se debe presentar descripción o diagrama de los componentes funcionales, partes y estructura. Esta información se puede presentar con un diagrama, esquema o imagen que represente al dispositivo médico.

- g) En el caso de productos que permanecen en el organismo o son implantables de clase II y clase III, se debe incorporar la lista de materiales utilizados en el dispositivo médico indicando el nombre y composición de los materiales que se integran o incluyen en el mismo, señalando la función que desempeñan.
- h) Declaración de fórmula cuali-cuantitativa por unidad de medida, dosis o porcentual, para productos formulados, incluyendo todos los ingredientes del producto.
- i) Ingredientes Activos

La información necesaria para COFEPRIS relacionada con los principios activos se menciona a continuación:

- i. Nombre químico, nombre genérico o descripción común internacional (DCI) y nombre comercial del ingrediente activo cuando proceda.

- ii. Estructura. Para el caso de moléculas nuevas se debe indicar la fórmula estructural incluyendo la estereoquímica absoluta y relativa, la fórmula molecular y la masa molecular relativa.
- iii. Características físicas y químicas.
- iv. Información de la fabricación del ingrediente activo, incluyendo la descripción completa del proceso de fabricación indicando las materias primas y pasos críticos, así como los controles utilizados para garantizar la producción sistemática del ingrediente activo con la calidad requerida.
- v. Nombre y domicilio del fabricante del ingrediente activo.
- vi. Control del ingrediente activo. La información que debe proporcionarse es la siguiente:

j) Aditivos

La información necesaria para COFEPRIS relacionada con los aditivos se menciona a continuación:

- i. Descripción de cada uno de ellos, estén o no en el producto final.
- ii. Descripción, especificaciones y métodos analíticos de cada uno de ellos indicados en la monografía farmacopéica correspondiente.
- iii. Reporte de la validación de los métodos de análisis, para el caso de métodos analíticos no farmacopéicos; justificar descripción y especificaciones.
- iv. Copia del certificado de análisis del fabricante de cada uno de los aditivos, con firma autógrafa del responsable sanitario del establecimiento instalado en el territorio nacional que pretende ser el titular del registro sanitario.
- v. Información técnica y científica que soporte las características de atoxicidad, seguridad y eficacia del dispositivo médico, para aquellos productos que por sus condiciones de uso, función o permanencia en el organismo así lo requieran.

k) Información del proceso de fabricación

Para todos los dispositivos médicos se debe incluir una descripción breve o diagrama de flujo del proceso de fabricación.

l) Información sobre el proceso de esterilización.

Para productos estériles o elementos que se utilicen en productos estériles el solicitante del registro debe proporcionar la información siguiente:

Tipo de proceso de esterilización.

Resumen de la validación del proceso de esterilización: breve descripción del proceso que se llevó a cabo con los parámetros evaluados, resultados obtenidos y conclusiones.

Para el caso de medios de contraste y agentes de diagnóstico inyectables adicionalmente deben presentar información sobre la adecuabilidad del proceso de esterilización. En caso de que el dispositivo médico estéril fuera reusable, se deben presentar los reportes y documentación que demuestre que el producto mantiene sus especificaciones originales durante los procesos de reesterilización indicados por el fabricante.

Los dispositivos médicos estériles reusable deben indicar en el instructivo de uso o proyecto de etiqueta o contra etiqueta (marbete) la metodología a emplear para su reesterilización.

Los dispositivos médicos estériles desechables deben incluir en el proyecto de etiqueta o contra etiqueta (marbete) una leyenda alusiva indicando que el producto es desechable o no reusable.

Información sobre el envase. Para todos los dispositivos médicos excepto equipo médico, el solicitante del registro debe incluir la siguiente información:

- m) Descripción breve del envase primario y en su caso el secundario, señalando los materiales usados en la fabricación del mismo, que garanticen la estabilidad, hermeticidad y esterilidad en su caso del producto.

Pruebas de hermeticidad en los empaques para condones, medios de contraste inyectables, agentes de diagnóstico inyectables, productos estériles que se administran o estén en contacto directo con el paciente.

Para el caso de medios de contraste se deben presentar certificados de análisis emitidos por el fabricante del producto para cada uno de los materiales del sistema contenedor-cierre empleados.

- n) Información sobre el control del producto terminado
 - i. Certificado original de análisis, incluyendo el número de lote o de serie, las especificaciones y resultado del producto terminado emitido por el fabricante, o copia de un certificado de análisis emitido por un laboratorio autorizado y firmado por el responsable de aseguramiento de la calidad o por el responsable sanitario del establecimiento que solicita el registro sanitario en México.
 - ii. Métodos analíticos. Para implantes, medios de contraste, alérgenos y agentes de diagnóstico con isótopos radiactivos e se debe presentar resumen de la validación de los métodos analíticos (breve descripción del método, resultados obtenidos y conclusiones) cuando éstos no sean farmacopéicos, no se encuentren incluidos en Normas Oficiales Mexicanas o no se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.
- o) Estudios de estabilidad.

Para aquellos dispositivos médicos que por sus características y finalidad de uso requieran de ostentar una fecha de caducidad, se debe presentar el resumen que contenga las determinaciones a evaluar y las conclusiones de los estudios de estabilidad en el envase primario propuesto. Dicho resumen deberá estar revisado y firmado por el responsable de la unidad de calidad del fabricante o por el responsable sanitario del establecimiento solicitante del registro sanitario en México. El fabricante debe establecer la metodología y condiciones de prueba basado en las características del producto que garanticen que durante el periodo de vida útil recomendado se conservan las características originales.

p) Reportes de tecnovigilancia (vigilancia de la seguridad de dispositivos médicos). Se debe presentar la información disponible sobre eventos adversos que se hayan presentado durante su comercialización o uso.

- q) Reportes de estudios aplicables a productos implantables, deben presentar el reporte de los estudios requeridos de acuerdo a la clase de producto de que se

trate; lo anterior aplica a los dispositivos médicos que a continuación se enlistan de manera enunciativa más no limitativa: dispositivos ortopédicos (tales como reemplazo de uniones para cadera o rodilla, cemento para huesos, rellenos de huesos, placas para fijación de fracturas y tendones o ligamentos artificiales), cardiovasculares (tales como injertos vasculares, válvulas cardíacas, marcapasos, corazones artificiales, equipos y componentes para asistencia ventricular, expansores vasculares (stents), balones vasculares y substitutos sanguíneos), oftálmicos (tales como lentes de contacto, implantes de córnea y corneas artificiales, lentes intraoculares), otras aplicaciones (tales como implantes dentales, implantes auditivos, tejidos atornillados o remachados, piel artificial para cubierta de heridas o quemaduras, adhesivos de piel y para unión de tejidos, sistemas de liberación de medicamentos, matrices para la encapsulación de células e ingeniería de tejidos y suturas).

r) Estudios de Seguridad y Eficacia:

Resumen y conclusiones de estudios clínicos y copia de la publicación

Implantables Clase II.

Los reportes requeridos por clase de producto deberán contener al menos:

Pruebas de reactividad biológica:

In Vitro.

- a) Prueba de difusión en agar.
- b) Prueba de contacto directo.
- c) Prueba de elusión.
- d) Estudios de endotoxinas bacterianas.

In Vivo.

- a) Prueba de inyección sistémica.
- b) Pruebas intracutáneas.
- c) Pruebas de implante.
- d) Pruebas de irritación ocular.
- e) Estudios de pirógenos.

Reportes para los dispositivos médicos Clase II no implantables.

Se debe presentar, cuando aplique por las características de los productos, los resultados de las pruebas de reactividad biológica que a continuación se enlistan:

In Vitro.

- a) Prueba de difusión en agar.
- b) Prueba de contacto directo.
- c) Prueba de elusión.
- e) Estudios de endotoxinas bacterianas.

In Vivo.

- a) Prueba de inyección sistémica.
- b) Pruebas intracutáneas.
- c) Pruebas de irritación ocular.
- d) Pruebas de irritación térmica

- f) Estudios de pirógenos
- d) Índice hemolítico.

En caso de que alguna de las pruebas descritas en los numerales 2.3.9.7 y 2.3.9.8 no aplique debido a las características particulares del producto, el solicitante del registro deberá justificarlo ante la autoridad sanitaria.

Reportes de estudios aplicables a material de curación con actividad germicida o antiséptica, se debe presentar el resultado de la prueba de reto microbiano, el índice fenólico (cuando aplique) y los resultados de la prueba de irritabilidad o sensibilización dérmica.

Reportes de estudios aplicables a agentes de diagnóstico para determinación de hepatitis C, para antígeno de superficie de hepatitis B, sueros hemoclasificadores, VIH-SIDA alérgenos condones fabricados por laboratorios nacionales y extranjeros se debe presentar los resultados de evaluación (eficacia) emitidos por un laboratorio autorizado por la Secretaría de Salud.

De no existir un laboratorio autorizado con el panel necesario para efectuar la prueba, lo cual deberá demostrarse adjuntando la carta emitida por dicho laboratorio informando de esta situación, se podrán presentar resultados de evaluación efectuados en el extranjero. Reportes de estudios de esterilidad cuando aplique.

Nuevo Registro de un cosmético

Para introducir un nuevo cosmético no se necesita el sometimiento de información técnica-legal-médica para evaluación y aprobación de COFEPRIS, sólo es necesaria la notificación a dicha entidad y de manera inmediata se puede empezar con las actividades comerciales del producto.

Sin embargo, en caso que COFEPRIS tenga dudas o cuestionamientos sobre el producto se genera un dossier con la información técnica-médico-legal que demuestra la calidad y seguridad, así como de eficacia de este tipo de productos para el consumidor.

Dentro de los principales documentos que se deben tener para sustentar cuestionamientos sobre calidad, seguridad y eficacia están los siguientes:

- a) Certificado de buenas prácticas de fabricación del sitio de manufactura
- b) Estudios de estabilidad que sustenten la vida útil o fecha de caducidad propuesta por el laboratorio.
- c) Especificaciones de producto terminado
- d) Formula cuali-cuantitativa expresando los ingredientes en su denominación INCI o nombre químico más común.
- e) Proyecto de texto rotulo
- f) Instrucciones de manufactura/Proceso de manufactura/Diagrama de Flujo
- g) Certificado de análisis de producto terminado
- h) Soporte médico/clínico de eficacia del cosmético
- i) Estudios de no toxicidad

Modificación a las condiciones de registro

Medicamentos de libre venta OTC

En el caso de los medicamentos de libre venta OTC las modificaciones técnicas que se pueden presentar comúnmente y para las cuales es necesario presentar un dossier técnico para que COFEPRIS realice su evaluación y posterior autorización son las siguientes:

- a) Modificación a las condiciones de venta y suministro al público (Cambio de Fracción).
- b) Modificación al contenido de envases.
- c) Modificación por cambio de aditivos sin cambios en la forma farmacéutica o fármacos.
- d) Modificación por cambio de envase primario.
- e) Modificación al plazo de caducidad.
- f) Modificación por cambio de indicación terapéutica.
- g) Cambio en los procesos de fabricación que impacten en las especificaciones y/o calidad del producto terminado.
- h) Cambio del sitio de fabricación del medicamento de extranjera a nacional.
- i) Cambio del sitio de fabricación del medicamento de nacional a extranjera.
- j) Cambio del sitio de fabricación del medicamento de nacional a nacional o Inclusión de fabricante alterno nacional.
- k) Cambio del sitio de fabricación del medicamento de extranjero a extranjero o Inclusión del fabricante alterno extranjero.
- l) Cambio o inclusión del fabricante del fármaco
- m) Cambio o inclusión del sitio de acondicionado (Sin cambio en el material de envase primario previamente autorizado).
- n) Cambio o inclusión del sitio de distribución del medicamento.
- o) Inclusión de nuevas concentraciones, mismo fármaco, forma farmacéutica, fracción, consideración de uso, vía de administración e indicación terapéutica.

La documentación técnica y legal que se necesita someter a COFEPRIS para cada caso es diferente y depende directamente de la complejidad y el riesgo al consumidor para cada modificación.

Es importante mencionar que el tiempo estimado para la aprobación de cualquier modificación técnica por parte de COFEPRIS es de 24 meses. Durante este periodo de evaluación COFEPRIS puede realizar la solicitud de información adicional (Prevención).

Existe una forma de reducir el tiempo de evaluación y autorización por parte de COFEPRIS aproximadamente a la mitad (12 meses) por medio de un proceso de pre aprobación por parte de un Tercero Autorizado por COFEPRIS.

Dispositivo Médico

En el caso de modificaciones técnicas a dispositivos médicos la autoridad local (COFEPRIS) es menos estricta en comparación con las modificaciones que necesitan su autorización en el caso de un medicamento. Las principales modificaciones que requieren el sometimiento de un dossier técnico para su evaluación y aprobación por parte de COFEPRIS son las que se presentan a continuación:

- a. Por Cambio de sitio de fabricación o elaboración del fabricante extranjero o nacional incluyendo compañías filiales, manteniendo las condiciones del producto previamente autorizadas:
- b. Por Autorización de nuevas procedencias del producto siempre y cuando sean filiales o subsidiarias.
- c. Por Cambio de maquilador extranjero
- d. Por Cambio de maquilador nacional.
- e. Por Reclasificación del dispositivo médico en base al nivel de riesgo sanitario
- f. Por Cambio de material del envase primario:
- g. Por Modificación en la fecha de caducidad (Vida útil).
- h. Por Autorización de nuevas presentaciones del producto que no sean con avances
- i. Por Modificación por cambio de fórmula (que no involucre sustitución del ingrediente activo) y que no afecten la principal finalidad de uso.

En el caso de las modificaciones técnicas que se mencionarán a continuación es necesario presentar la solicitud de autorización de un nuevo registro por parte de COFEPRIS:

- a. Cuando existan cambios en la forma farmacéutica o presentación física.
- b. Cuando exista una sustitución del ingrediente activo o cambio del material en su caso.
- c. Cuando los nuevos modelos de dispositivos médicos presenten avances tecnológicos que modifiquen la principal finalidad de uso. Para lo cual fue autorizado.
- d. Cuando existan cambios en los componentes o partes del producto que afecten la funcionalidad o finalidad de uso del mismo.
- e. Requerirá de un nuevo registro, cualquier cambio que realice otro distribuidor sin previa autorización del titular del registro.
- f. Cualquier modificación o cambio que se realice a las condiciones en que fue aprobado el registro y que cambie la finalidad e indicación de uso requerirá de nuevo registro.

Es importante mencionar que el tiempo estimado para la aprobación de cualquier modificación técnica por parte de COFEPRIS es de 12 meses. Durante este periodo de evaluación COFEPRIS puede realizar la solicitud de información adicional (Prevención).

Existe una forma de reducir el tiempo de evaluación y autorización por parte de COFEPRIS aproximadamente a la mitad (6 meses) por medio de un proceso de pre aprobación por parte de un Tercero Autorizado por COFEPRIS.

Cosmético

En el caso de un cosmético no se registra ante COFEPRIS por lo que cualquier modificación técnica a este tipo de productos no se debe de notificar a la autoridad, sin embargo se lleva un proceso de autorización interna en la que se soportan los cambios con información técnica que proporciona el sitio de manufactura el cosmético en cuestión y que asegura la calidad y seguridad del producto para el consumidor.

Renovación del registro de Medicamentos de Libre Venta y Dispositivos Médicos

Para medicamentos de libre venta y dispositivos médicos COFEPRIS emite un Oficio de Registro cuando otorga la autorización para la comercialización de un producto dentro de las categorías previamente mencionadas, sin embargo este oficio de registro tiene una fecha de vencimiento, por lo que cada 5 años se debe hacer la renovación de la licencia de estos productos ya que de lo contrario se tendrá que hacer de nuevo el registro del producto con un nuevo nombre comercial.

De acuerdo a la regulación mexicana se debe someter el dossier de renovación 150 días antes del vencimiento de la licencia. Durante el periodo que la renovación se lleve a cabo no puede solicitar autorización de materiales publicitarios, por otro lado si el producto es de origen extranjero no se podrá importar producto mientras el trámite sea evaluado por COFEPRIS.

El tiempo estimado para la evaluación de la prórroga es de 24 meses para un medicamento de libre venta fracción VI y 12 meses para un dispositivo médico, sin embargo si la información presentada no es del todo satisfactoria para COFEPRIS puede solicitar información adicional (prevención) y el trámite podría tardar aún más tiempo.

Los requisitos para la renovación de la licencia de un dispositivo médico y un medicamento de libre venta con ligeramente diferentes, a continuación se presentan ambas listas de requisitos:

Requisitos para la renovación del registro de Medicamentos

De acuerdo con el Reglamento de Insumos para la Salud los requisitos para la renovación de un medicamento son los siguientes:

- a) Comprobante del pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos para la renovación de un medicamento.
- b) Número o copia simple del registro sanitario del cual se pide la prórroga;
- c) Informe técnico de las pruebas de intercambiabilidad, cuando haya cambios que puedan modificar la farmacocinética del medicamento, ya sea en los equipos de producción, en la calidad de los componentes, en los criterios de aceptación o en el proceso de producción;
- d) Etiquetas en uso, instructivo, así como información para prescribir en sus formas amplia y reducida autorizadas de todas las presentaciones incluidas en el oficio de registro.
- e) Informe de fármaco-vigilancia del medicamento.
- f) Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco, expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen.
En caso de que el solicitante presente el certificado de la autoridad competente del país de origen y este provenga de países cuya emisión de certificados de buenas prácticas de fabricación no sea reconocida por COFEPRIS, la Secretaría podrá verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. En dicho supuesto, la autoridad fijará en un plazo no mayor a veinte días hábiles, la fecha en que se realizará la visita de verificación, una vez realizada la visita de verificación COFEPRIS podrá emitir un CBPF.

Para obtener la prórroga del registro sanitario de medicamentos de fabricación extranjera, además de lo señalado en la lista anterior se requiere de la siguiente documentación:

- a) El documento que acredite a un representante legal con domicilio en los Estados Unidos Mexicanos.
- b) Para el caso de medicamentos alopáticos, certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco y del medicamento, expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen.
- c) Para el caso de medicamentos herbolarios, vitamínicos y homeopáticos, certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento, expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen.

Requisitos para la renovación del registro de dispositivos médicos

De acuerdo con el Reglamento de Insumos para la Salud los requisitos para la renovación de un dispositivo médico son los siguientes:

- a) Comprobante del pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos para la renovación de un dispositivo médico.
- b) Número o copia simple del registro sanitario del cual se pide la prórroga y sus modificaciones.
- c) Etiquetas en uso, instructivo o manuales, previamente autorizados.
- d) Informe de tecnovigilancia por producto.
- e) Certificado de análisis emitido por la empresa que elabora el producto, con el membrete de su razón social y firmada por el responsable sanitario o su equivalente.
- f) Certificado de buenas prácticas de fabricación del producto, expedido por la Secretaría.

Para obtener la prórroga del registro sanitario de dispositivos médicos de fabricación extranjera, además de lo señalado en la lista anterior se requiere de la siguiente documentación:

- a) El documento que acredite a un representante legal con domicilio en los Estados Unidos Mexicanos.
- b) Certificado de buenas prácticas de fabricación del producto, expedido por la Secretaría, o por la autoridad competente del país de origen. Para productos Clase I, II y Clase III se aceptará como equivalente del certificado de Buenas Prácticas de Fabricación al certificado ISO 13485 vigente o el certificado de marca CE expedido por un organismo de certificación autorizado.

En caso de que el solicitante presente el certificado de la autoridad competente del país de origen y este provenga de países cuya emisión de certificados de buenas prácticas de fabricación no sea reconocida por COFEPRIS, la Secretaría podrá verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. En dicho supuesto, la autoridad fijará en un plazo no mayor a veinte días hábiles, la fecha en que se realizará la visita de verificación, una vez realizada la visita de verificación COFEPRIS podrá emitir un CBPF.

Análisis y discusión de resultados.

En base a la información presentada en este trabajo de tesis los resultados deben de ser analizados por cada una de las categorías de producto (medicamento, dispositivo médico y cosmético) ya que cada una de estas presenta aspectos particulares que no se pueden analizar de manera general.

Se puede observar en general que mientras el producto en cuestión este más en contacto con el cuerpo humano los requisitos por parte de la autoridad sanitaria de México son mayores, por lo que el racional para exigir dichos requerimientos es el nivel de riesgo del producto sobre el consumidor en México.

Medicamento de libre venta

En el caso de los medicamentos de libre venta los aspectos más importantes de una modificación, renovación o nuevo registro en base a los requisitos de COFEPRIS son el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, los estudios de Estabilidad junto con la evidencia analítica de los lotes sometidos a estudios de estabilidad (certificados de análisis de producto terminado y de las materias primas empleadas) y en el caso del registro de medicamentos ante COFEPRIS el estudio de bioequivalencia (medicamento genérico) o Eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica o estudios in-Vitro o clínicos (nueva molécula), así mismo los requisitos previamente mencionados avalan la seguridad y eficacia del medicamento y mitigan el riesgo sanitario que estos pudieran tener en el mercado mexicano.

En primer lugar el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del producto terminado y de los principios activos usados dan la evidencia de que el producto es manufacturado

bajo las condiciones apropiadas para el uso en humanos dictadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por otro lado los estudios de estabilidad se demuestra la vida útil del producto y con la trazabilidad de los lotes sometidos a estabilidad con los certificados de análisis demuestra que tanto las materias primas como el producto terminado asegura que tanto la planta de manufactura de producto terminado como las materias primas que lo componen cumplen con los parámetros de calidad y seguridad al realizar análisis fisicoquímicos de las farmacopeas de México, Estados Unidos, Europa, etc.

Por último, con el estudio de bioequivalencia (medicamento genérico) o eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica o estudios in-Vitro o clínicos (nueva molécula) soporta la indicación terapéutica que se afirma tener y de esta forma de prueba la seguridad y eficacia del medicamento.

Dispositivo Médico

En el caso de los dispositivos médicos la regulación es menos estricta, sin embargo los documentos que avalan la seguridad y eficacia para este tipo de productos son el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, estudios de estabilidad, certificados de análisis de producto terminado y los estudios de seguridad y eficacia.

De igual forma el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación avala que el sitio de manufactura cumple con las condiciones mínimas para producir un insumo para la salud, aunque para esta categoría de producto de aceptan alternativas al CBPF (como es el caso de la certificación ISO 13485); para un dispositivo médico no se requiere CBPF ya que el riesgo sanitario de esta categoría es mucho menos comparada con un medicamento.

Así mismo los estudios de estabilidad avalan la vida útil del producto terminado, mientras que el certificado de análisis de producto terminado demuestra que de acuerdo a las farmacopeas reconocidas globalmente el producto cumple con los parámetros de seguridad y calidad.

Por último los estudios de seguridad y eficacia prueban la indicación y acción que el fabricante del producto terminado le da; establece el soporte para la publicidad del mismo.

Cosmético

En el caso de productos cosméticos la autoridad local no autoriza la venta de esta categoría de producto por lo que un dossier no es necesario, sin embargo el riesgo sanitario de un cosmético es mucho menor comparado con medicamentos y dispositivos médicos.

Para los cosméticos el fabricante de producto terminado es el principal responsable de que el producto cumpla con los parámetros mínimos de seguridad, calidad y eficacia. En caso de que haya algún reto por parte de la autoridad sanitaria las empresas deben tener el soporte técnico-médico-legal para poder responder a cualquier cuestionamiento de COFEPRIS.

Conclusiones

Considerando la regulación actual para cada una de las categorías y el riesgo sanitario que representa cada una de ellas, se puede confirmar que si se sigue la regulación al pie de la letra, el consumidor mexicano no se ve expuesto a ningún riesgo potencial al usar medicamentos de libre venta y dispositivos médicos, ya que se pide el soporte técnico-médico-legal que garantiza la seguridad y eficacia de estas dos categorías de productos.

En el caso de cosméticos, pese a que el riesgo sanitario es el menor de las tres categorías, sin embargo la regulación actual no garantiza la eficacia de este tipo de productos en México ya que no se pide ninguna clase de soporte, ni se requiere una autorización de la autoridad local, por lo que sería conveniente evaluar el costo-beneficio de hacer más estricta la regulación en materia de productos cosméticos.

El área de asuntos regulatorios para una farmacéutica es el puente entre la investigación y manufactura con el consumidor ya que realiza toda la gestión ante la autoridad de cada país para demostrar que los productos que se pretenden comercializar cumplen con los parámetros de calidad y son seguros para los consumidores.

Para muchos el área regulatoria es la policía dentro de las farmacéuticas ya que frena propuestas de las demás áreas de la misma; sin embargo, si no existiera una regulación local ni un área de asuntos regulatorios, las compañías no tendrían parámetros claros de los requisitos mínimos que debe tener un producto, lo cual sería un gran riesgo para el público en general.

Por otro lado, en base a la investigación realizada en este trabajo, se puede establecer que la información crítica para soportar a un producto medicamento de libre venta o dispositivo médico son: el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, los estudios de estabilidad, certificados de análisis de producto terminado y estudios de seguridad y eficacia.

COFEPRIS es el instrumento del gobierno de México por el cual se garantiza la seguridad del consumidor mexicano, y para que de esta forma tenga la certeza de que los productos que usa realmente tengan los beneficios que se aseguran y que cumplan los criterios de calidad y seguridad; por lo que aunque parezca una dependencia que no tiene gran importancia, en realidad es una de las dependencias más importantes del gobierno.

Bibliografía

- Así se hace. (s.f.). *Así se hace*. Recuperado el 18 de Abril de 2014, de <http://asisehace.gt/procedure/224/220/step/1448?l=es>
- Cervantes, D. I. (2007). *Elaboración De Pno's Para Un Sistema De Documentación En Un Laboratorio Farmacéutico*. Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México.
- COFEPRIS. (2005). *NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos*. México.
- COFEPRIS. (2008). *Criterios para la clasificación de dispositivos médicos con base a su nivel de riesgo sanitario*. Ciudad de México.
- COFEPRIS. (7 de Junio de 2011). Se reforman y adicionan diversos artículos de la ley general de salud, en materia de cosméticos. *Diario Oficial de la Federación*.
- COFEPRIS. (10 de Octubre de 2012). DOF-28-11-2012 Reglamento de Insumos para la Salud. *Diario Oficial de la Federación*.
- COFEPRIS. (29 de Septiembre de 2013). Obtenido de <http://www.cofepris.gob.mx/cofepris/Paginas/AtribucionesFuncionesYCaracteristicas.aspx>
- COFEPRIS. (06 de Mayo de 2013). PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013, Autorización de medicamentos, registro, renovación y modificaciones. *Diario Oficial de la Federación*.
- COFEPRIS. (15 de Septiembre de 2013). *¿Qué es una molécula nueva?* Obtenido de <http://www.COFEPRI.S.gob.mx/AS/Paginas/Mol%C3%A9culas%20nuevas/Introducci%C3%B3n-Mol%C3%A9culas-Nuevas.aspx>
- COFEPRIS. (2013). *Medicamento (Producto Terminado)*. Obtenido de <http://www.google.com.mx/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDUQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.cofepris.gob.mx%2FAS%2FDocuments%2FRegistroSanitarioMedicamentos%2FESTRUCTURA%2520DE%2520EXPEDIENTES%2F10%2520PRODUCTO%2520TERMINADO.pdf&ei=uHyTU6nwK6KG8Q>
- COFEPRIS. (12 de Marzo de 2014). *Establecimientos y productos biológicos, Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación*. Obtenido de <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Establecimientos%20y%20productos%20biologicos/CertificadoBuenasPracticasFabricacion.aspx>
- COFEPRIS. (2014). *Registro Sanitario de Medicamentos Alopáticos, Vacunas*. México D.F.: Secretaría de Salud.

- COFEPRIS. (Diciembre 2007). *Ley General de Salud*.
- COFEPRIS. (s.f.). *Lineamientos para obtener el registro Sanitario de un dispositivo médico así como la autorización para las modificaciones a las condiciones de registro*.
- División de Farmacología Clínica - Instituto Catalá de Farmacología. (1985). Excipientes y Aditivos. *Boletín Amarillo*, 8.
- Emanuel, C. D. (2013). *Proyectos de Etiqueta, Instructivo e IPP's*. Obtenido de www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/.../5%20MARBETES.pdf
- Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. (s.f.). *Buenas Prácticas de Fabricación*. Obtenido de http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/BPF-Venezuela_14735
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (s.f.). *¿Qué es la FEUM?* Obtenido de <http://sitio.farmacopea.org.mx/>
- Organización Mundial de la Salud. (9 de Mayo de 2014). *Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud*. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh1790s/20.7.1.html>
- Secretaría de Relaciones Exteriores. (2013). *Visado A Certificado De Libre Venta* . Obtenido de <http://www.sre.gob.mx/serviciosconsulares/index.php/es/2013-04-19-22-58-21/90-otros-tramites/173-visado-libre-venta>
- World Health Organization. (2000). *WHO Organization*. Geneva.