



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

**CONOCIMIENTOS BÁSICOS EN REGULACIÓN
FARMACÉUTICA QUE DEBE TENER EL LICENCIADO EN
FARMACIA PARA DESEMPEÑARSE EN EL ÁREA DE
ASUNTOS REGULATORIOS DE MEDICAMENTOS
ALOPÁTICOS.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN FARMACIA

P R E S E N T A:

RAMOS PÉREZ DIANA

ASESOR DE TESIS:

Q.B.P. MARTHA ELENA GARCÍA CORRALES

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2016



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.



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

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR 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 comunicar a usted que revisamos la: **Tesis y Examen Profesional**

Conocimientos básicos en regulación farmacéutica que debe tener el Licenciado en Farmacia para desempeñarse en el área de asuntos regulatorios de medicamentos alopáticos.

Que presenta la pasante: **Diana Ramos Pérez**

Con número de cuenta: **305210094** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Farmacia**

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

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de Marzo de 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

NOMBRE

PRESIDENTE

D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

VOCAL

Q.F.B. Amparo Ramos Aguilar

SECRETARIO

Q.B.P. Martha Elena García Corrales

1er. SUPLENTE

M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy

2do. SUPLENTE

L.F. Miguel ángel Trejo Rodríguez

FIRMA

Trejo Rodríguez Miguel A.

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

“Si vas a hacer algo hazlo bien. Si no, mejor no lo hagas”

Dedicado a quien, con el ejemplo de día a día, se ha ganado toda mi admiración y respeto. Quien a lo largo de mi vida ha sido mi protector, mi héroe, mi guía, mi apoyo, mi consejero; pero, sobre todo y en toda la extensión de la palabra:

MI PADRE.

Agradecimientos

Hoy doy gracias a Dios como todos los días por darme una familia llena de virtudes, una familia que ha representado un apoyo constante y permanente en todos los sentidos; pero, sobre todo agradezco la oportunidad que Dios me da de compartir con mis padres este trabajo que representa la culminación de un sueño compartido, por tener la oportunidad de retribuirles todo el amor que me han brindado a lo largo de estos años, dejándoles ver que sus esfuerzos, preocupaciones y consejos han tenido resultados. Gracias papás por brindarme la mejor herencia, el valor del trabajo y el respaldo de una profesión.

Gracias a mi hermana por ser mi más leal compañera de vida, por darme una razón para dar el ejemplo, por acompañarme, por su admiración y su cariño.

Gracias una mujer que ha sido mi segunda madre, mi tía, mi amiga. Gracias por su atención, sus cuidados, por preocuparse y ocuparse de mí.

Gracias a los amigos, las chicas de siempre por soportar el religioso amor que le tengo a mi profesión, a los que compartimos aulas y enojos, amigos de paso que dejaron huella, a los que llegaron al final para compartir los desvelos, desayunos, fiestas, viajes; a todos aquellos que me han abierto la puerta de sus hogares y corazones, esos a los que he podido llamar familia.

Finalmente, gracias a mi asesora por toda su paciencia, su disponibilidad y buena voluntad para ayudarme y por alentar mi ambición.

Contenido	
1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS.....	6
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	6
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
3. GENERALIDADES.....	8
3.1. MARCO JURÍDICO	8
3.2. Instancia regulatoria: COFEPRIS	10
3.2.1 Ingreso de trámites	11
3.2.2 Formatos.....	12
3.2.3 Tarifa de pago de derechos	13
3.3 Clasificación de medicamentos	13
4. AUTORIZACIONES SANITARIAS.	16
4.1. Licencia Sanitaria.	16
4.2. Registro sanitario.....	21
4.2.1 Información técnica y científica	25
4.2.2 La información para prescribir. Versiones amplia y reducida.....	36
4.2.3 El proyecto de etiqueta (marbetes)	37
4.2.4 Información sobre propiedad industrial (únicamente para el caso de moléculas nuevas)	40
4.2.5 Eficacia y seguridad terapéutica.....	42
4.2.6 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.	63
5. MANEJO DE CONTROLADOS.....	66
5.1 Disposiciones generales	66
5.2 Estupefacientes	68
5.3 Psicotrópicos	69

6. FARMACOVIGILANCIA	71
6.1 Reportes periódicos de seguridad.....	76
6.2 Informe de Farmacovigilancia.	77
6.3 Plan de manejo de riesgos.....	78
7. Publicidad.....	79
7.1 Disposiciones generales	79
7.2 Autorizaciones publicitarias.....	83
7.3 Copy Advice , Análisis Publicitario	86
7.4 La Asociación de Fabricantes de Medicamentos de Libre Acceso, (AFAMELA)	87
8 IMPORTACIÓN Y EXPORTACIÓN	88
8.1 Permisos de importación.....	88
8.2 Certificados de apoyo a la exportación.	94
9. REGULACIONES INTERNACIONALES	100
9.1 Convenio de la Haya.....	100
9.2 Conferencia Internacional sobre Armonización (International Conference on Harmonisation ICH)	102
9.3 Organización panamericana de la salud (OPS)	103
9.4 Documento técnico común (Common Technical Document CTD).....	104
10. CONCLUSIONES.....	111
11. REFERENCIAS	113
12. ANEXOS	116
Anexo 1	116
Formato de autorizaciones y visitas	116
Ejemplo de registro sanitario.....	126
Fragmento del listado de medicamentos de referencia	129

Anexo 2	130
Lista de los psicotrópicos de los grupos ii, iii y iv a que se refiere el Artículo 245 de la ley general de salud.....	130
Lista de los psicotrópicos de los grupos a que se refiere el artículo 245 de la ley general de salud.....	131
Ejemplo de distribución de columnas de un libro de control	132
Anexo 4	133
Países integrantes del convenio de la haya 2015	133
Ejemplo de tabla de estudios clínicos	135
13. Índice Diagramas, ilustraciones, figuras y tablas.....	138
14. Abreviaturas	140
15. Glosario.....	141

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la salud como “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”¹⁰ y es resultado de la prevención de un vasto conjunto de bienes y servicios que pueden ir dirigidos a la colectividad o a individuos particulares pero que, finalmente, convergen en mejorar el bienestar de la sociedad.

Para poder obtener y mantener la salud son indispensables diversas circunstancias entre ellas la disposición oportuna de medicamentos eficaces, seguros y de calidad; para lo cual es indispensable la presencia de una legislación farmacéutica que regule y vincule el proceso de desarrollo de un medicamento; el cual comienza con la investigación impulsada por las necesidades terapéuticas y continúa con la producción del fármaco, la fabricación del medicamento, su comercialización, distribución, prescripción, dispensación, publicidad y farmacovigilancia.

La regulación del sector farmacéutico no es un ejercicio estático ya que está inmerso en cambios producto de los avances tecnológicos, la globalización, las reformas en la configuración del sistema de salud y variaciones en la demanda derivadas de las transacciones epidemiológicas y demográficas.¹⁹

En este contexto y Como resultado de la apertura al comercio exterior, después de la entrada de México en el Tratado de Libre Comercio⁸ (TLC) en 1994; la reforma del artículo 376 de la Ley General de Salud¹⁹ (LGS) en el año 2005, donde se estableció la renovación quinquenal de los registros sanitarios y con la reforma de los artículos 168 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud²¹ (RIS), se eliminó la requisición de una planta farmacéutica para la comercialización de productos farmacéuticos en el país. Es así como el área regulatoria se ha vuelto una gran oportunidad laboral, ya que estos cambios

hacen necesaria la contratación de mayor número de profesionales farmacéuticos enfocados en esta área.

El área regulatoria es la encargada de presentar la evidencia documental que compruebe ante la Secretaría de Salud (a través de COFEPRIS) que todas las actividades relacionadas con la comercialización de un medicamento se realizan de acuerdo a la normatividad establecida.

En la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la UNAM, la Licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo fue dividida en dos nuevas carreras, con el fin de adecuar la oferta académica a las necesidades laborales; de tal manera surge la Licenciatura en Farmacia; la cual cuenta con una materia enfocada al área regulatoria denominada “regulación farmacéutica” asignatura en la cual se conoce de manera general el marco jurídico de la industria; pero, lamentablemente, aún no se cuenta con un paquete terminal (área) o taller enfocado al área regulatoria que permita a sus egresados adquirir y/o complementar competencias en un área de tan vital importancia para todos los profesionales involucrados en actividades de relacionadas con el desarrollo, evaluación, producción, control y distribución de los medicamentos y sus insumos en la industria farmacéutica.

Es por ello que el presente trabajo tiene como objetivo determinar, conocer y explicar los conocimientos en regulación farmacéutica que debe tener el Licenciado en Farmacia para así desempeñarse en el área de asuntos regulatorios de medicamentos alopáticos mediante una revisión documental prospectiva y retrospectiva de los instrumentos jurídicos, acuerdos, decretos, guías, artículos, y sitios web de referencia, en materia de legislación farmacéutica aplicable en México.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Explicar los conocimientos regulatorios básicos que debe tener el Licenciado en Farmacia bajo un panorama general para poder desarrollarse en el área de asuntos regulatorios para la autorización, el manejo y control de medicamentos alopáticos mediante la revisión documental de los lineamientos aplicables en México.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir de manera general la estructura y funcionamiento de la instancia regulatoria en materia de medicamentos en México, a través de la consulta de información contenida en la página web y el reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; a fin de conocer dónde y cómo se debe entregar la documentación correspondiente al trámite que se desee solicitar.
2. Identificar los establecimientos que requieren Autorización Sanitaria, así como los requisitos técnicos, legales e infraestructurales necesarios para la obtención de una licencia sanitaria para fabricar, almacenar o comercializar medicamentos mediante la revisión de lo establecido en la Ley General de Salud y la NOM-059-SSA1-2013.
3. Identificar las distintas modalidades de registros que se pueden obtener para un medicamento alopático en México, así como explicar la estructura, información y presentación que debe contener un expediente para fines de registro por medio de la revisión de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos, el Reglamento de Insumos para la Salud, el Acuerdo de Trámites Empresariales y las normatividades técnicas que apliquen.

4. Conocer e identificar las disposiciones legales para el control y manejo de psicotrópicos y estupefacientes para asegurar su cumplimiento; por medio de la revisión de la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y las recomendaciones de la Organización Mundial de la salud.
5. Conocer de manera general los aspectos más relevantes relacionados a la farmacovigilancia mediante la consulta de la NOM-220-SSA1-2012 para identificar y procesar la información inherente a la seguridad y eficacia de los medicamentos.
6. Identificar los lineamientos en materia de publicidad de medicamentos según lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de publicidad, para establecer un criterio que permita verificar que la información publicitaria sea útil, ética y apropiada para la población a la cual va dirigida.
7. Conocer de manera general los acuerdos, tratados, convenios o recomendaciones internacionales aplicables en materia de importación y exportación de medicamentos, mediante la consulta en el Diario Oficial de la Federación de los documentos referidos (acuerdos, tratados, y convenios); así como, sitios web de la COFEPRIS y organizaciones internacionales implicadas (recomendaciones internacionales); para establecer una referencia en materia de intercambio internacional de insumos para la salud.

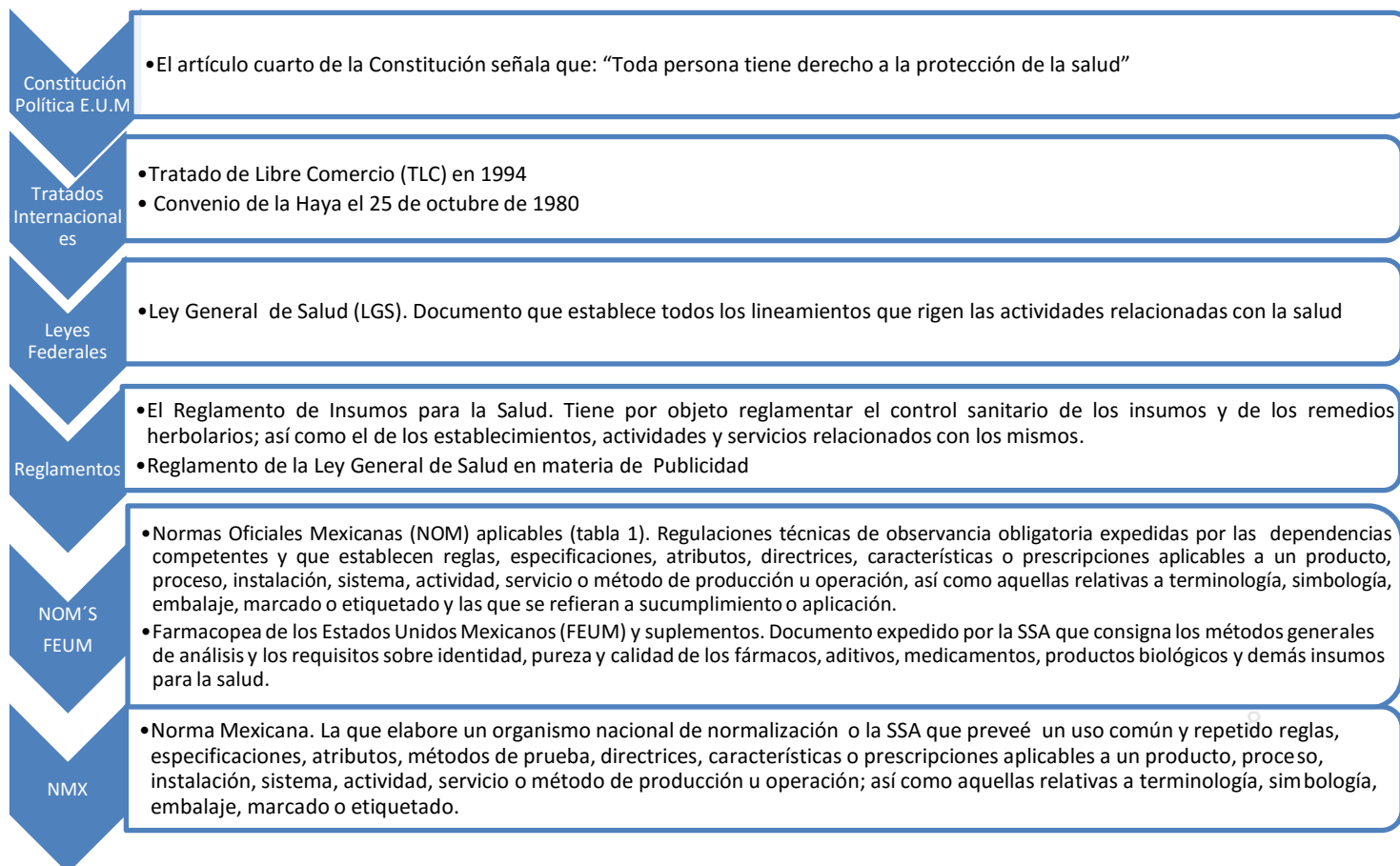
3. GENERALIDADES

3.1 MARCO JURÍDICO EN MATERIA DE MEDICAMENTOS

La regulación sanitaria se define como el conjunto de acciones preventivas que lleva a cabo el Estado por medio de la Secretaría de Salud (SSA) para normar y controlar las condiciones sanitarias del hábitat humano, los establecimientos, las actividades, los productos, los equipos, los vehículos y las personas que puedan representar riesgo o daño a la salud de la población en general; así como a través de prácticas de repercusión personal y colectiva, para ello es necesario contar con un conjunto de disposiciones, leyes, reglamentos y acuerdos a los que deben apegarse las dependencias, entidades y particulares que realicen actividades relacionadas con la salud.

Para comprender el valor relativo de un determinado instrumento normativo dentro del sistema legal es necesario entender su posición jerárquica dentro del mismo; en México la jerarquía normativa en materia de medicamentos se establece de acuerdo a la figura 2.

Figura 2 Marco Jurídico aplicable en materia de medicamentos



Así, en la cúspide jerárquica se encuentra la Constitución Mexicana que garantiza el derecho a la salud de los mexicanos; en el segundo nivel jerárquico se encuentran los Tratados Internacionales que revelan los compromisos internacionales asumidos por el Estado Mexicano frente a la comunidad internacional (como el TLC que facilita el intercambio de insumos entre los países participantes o el convenio de la Haya por el cual se suprime la exigencia de legalización entre los países participantes); en el tercer peldaño se encuentran leyes federales en la que nos compete LGS, que en su título decimosegundo destina los capítulos IV para medicamentos, V para estupefacientes, VI para psicotrópicos y VII para establecimientos destinados a la fabricación de medicamentos; después en el cuarto nivel se encuentran los reglamentos tales como el RIS y el Reglamento de Publicidad, que forman parte de la LGS; finalmente encontramos las FEUM y las NOM, regulaciones técnicas que establecen reglas, especificaciones, atributos, directrices, características o prescripciones aplicables a un producto, proceso, instalación, sistema, actividad, servicio o método de producción u operación, así como aquellas relativas a terminología, simbología, embalaje, marcado o etiquetado.

Para los objetivos del presente trabajo las NOM de interés se han resumido en la tabla número 1.

Tabla 1 Normas aplicables en materia de medicamentos alopáticos

Número	Acerca de
059	Buenas prácticas de fabricación de medicamentos (NOM-059-SSA1-2013)
072	Etiquetado de medicamentos (NOM-072-SSA-2012)
073	Estabilidad de fármacos y medicamentos (NOM-073-SSA-2005)
012	Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. (NOM-012-SSA3-2012)
164	Buenas prácticas de fabricación de fármacos (NOM-164-SSA-2013)
177	Intercambiabilidad de medicamentos (NOM-177-SSA-2013)
220	Farmacovigilancia (NOM-220-SSA1-2012)

3.2 Instancia regulatoria: COFEPRIS

La Secretaria de Salud (SSA), a través de la LGS, en su artículo 17 BIS, confiere a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) la competencia para regular, vigilar y garantizar el cumplimiento de las normatividades aplicables en materia de medicamentos.

La COFEPRIS es un organismo descentralizado de la SSA con autonomía administrativa, técnica y operativa; y al frente de esta se encuentra un Comisionado Federal designado por el Presidente de la República, a propuesta del Secretario de Salud; cuyo principal objetivo es el de homologar las acciones de control sanitario.

Para su correcto funcionamiento la COFEPRIS se divide en 4 órganos y 8 unidades administrativas organizadas de acuerdo con la tabla 2.

Tabla 2 Estructura de la Comisión Federal para la Protección de Riesgos para la Salud¹¹

COFEPRIS	ÓRGANOS	Consejo Interno Establece las políticas tendientes a mejorar y evaluar el fomento, regulación y control de los riesgos sanitarios
		Consejo Científico. Conoce y opina sobre temas científicos y académicos relacionados con el ámbito de competencia de la Comisión Federal.
		Consejo Consultivo Mixto. Proponer las medidas regulatorias o no regulatorias
		Consejo Consultivo de Publicidad. Funge como un órgano de consulta y opinión en materia de publicidad
	UNIDADES ADMINISTRATIVAS	Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos. Identifica y evalúa los riesgos a la salud.
		Comisión de Fomento Sanitario. Propone las políticas de manejo no regulatorio para la prevención y protección contra riesgos sanitarios
		Comisión de Autorización Sanitaria (CAS). Expide, prórroga o revoca las autorizaciones.
		Comisión de Operación Sanitaria (COS). Define las políticas y procedimientos a los que se sujetarán las autoridades sanitarias
		Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (CCAyAC). Establece los lineamientos, criterios y procedimientos de operación aplicables al control analítico
		Coordinación General Jurídica y Consultiva. Atiende los asuntos jurídicos de la Comisión.
		Secretaría General. Establece las políticas, normas, sistemas y procedimientos para la programación, presupuestación y administración integral de los recursos humanos, materiales y financieros de la Comisión.
		Coordinación General del Sistema Federal Sanitario. Integrar y sistematizar los objetivos, estrategias, prioridades, responsabilidades y tiempos de ejecución

3.2.1 Ingreso de trámites

Para someter cualquier trámite ante COFEPRIS, se debe solicitar una cita para realizar la entrega documental en las oficinas del Centro Integral de Servicios (CIS), ubicado en Oklahoma 14, Col. Nápoles, Delegación Benito Juárez, México, D.F., esta cita se agenda vía internet a través de la página de COFEPRIS (<http://www.cofepris.gob.mx>) en el apartado de citas o bien a través del Centro de Atención Telefónica (01 800 033 5050). Para poder efectuar dicho trámite es necesario estar registrado como persona autorizada. Como ejemplo en la ilustración número 1 se muestran los pasos para ingreso de trámites de registros, modificaciones y prórrogas.

Ilustración 1 Pasos para el ingreso de trámites relacionados a medicamentos. COFEPRIS. (2015, Septiembre, 09).recuperado de <https://twitter.com/cofepris>

Pasos para el ingreso de trámites relacionados* a medicamentos.

*Registros, modificaciones y prórrogas.

PREPARACIÓN DE LA SOLICITUD POR EL USUARIO
Responsable: usuario

- 1 Armar y foliar el expediente señalando cada uno de los documentos en la "Lista de verificación".
- 2 Firma de la lista de verificación por el responsable sanitario y el representante legal, bajo protesta de decir verdad.
- 3 Llenado de formato "Autorizaciones, Certificados y Visitas".
- 4 Realizar el pago de derechos.
- 5 Solicitar cita para ingreso de trámites indicando que se trata de trámite(s) con pre-revisión.

SOLICITUD EN EL CENTRO INTEGRAL DE SERVICIOS -CIS-
Responsable: CIS

- 6 El usuario se presentará en el CIS en la fecha y hora de su cita. En el Módulo de Asignación de Turnos confirmará el número de trámites que ingresará con pre-revisión o de carril especializado.
- 7 Pasar a la ventanilla especializada, donde se llevará a cabo el proceso de revisión de completitud de documentos.

¿COMPLETO?

SI	NO
<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
INGRESA	NO INGRESA

*Formatos disponibles en www.cofepris.gob.mx en el menú "Trámites y Servicios"
Para mayores informes llama al 01800-0335050

SALUD SECRETARÍA DE SALUD

3.2.2 Formatos

Para dar inicio a cualquier trámite ante COFEPRIS es requisito entregar el formato correspondiente a dicho trámite debidamente requisitado. Los formatos y sus instructivos se descargan de la página de COFEPRIS (<http://www.cofepris.gob.mx>) en la sección de trámites y servicios.

En estos formatos los datos referentes al propietario, el establecimiento y el producto debe coincidir con los documentos oficiales que se tengan al respecto (licencia sanitaria / aviso de funcionamiento según el caso).

La cantidad de trámites que se pueden solicitar a la Comisión es muy extensa; por lo que, para facilitar el dictamen de los mismos, la Comisión trabaja con un sistema que asigna una homoclave específica para cada trámite y forma parte vital del formato de solicitud; ya que facilita el envío de la solicitud al área encargada de dictaminarlo.

Estas homoclaves pueden ser consultadas en el Instructivo de llenado del formato que aplique para el trámite que se desea solicitar.

La homoclave está confirmada de acuerdo con la tabla 3

Tabla 3 Conformación de la Homoclave

CONFORMACIÓN DE LA HOMOCLOVE	EJEMPLO
Nombre de la dependencia que atiende la solicitud	COFEPRIS
Dos dígitos que corresponden al trámite	04 que corresponde a la solicitud de un registro
Tres dígitos que corresponden al tipo de insumo	004 que corresponde a Medicamentos Alopáticos, Vacunas y Hemoderivados.
Una letra que corresponde a la modalidad o condición específica del insumo	Modalidad A que corresponde a un Registro Sanitario de Medicamentos Alopáticos, Vacunas y Hemoderivados de Fabricación Nacional. (Molécula Nueva).
Resultado	COFEPRIS-04-004-A

Con esta homoclave se puede solicitar el tipo de trámite que deseamos realizar y se coloca en el formato de solicitud que corresponda.

3.2.3 Tarifa de pago de derechos

Para la mayoría de los tramites es indispensable cubrir una tarifa de pago de derechos que la COFEPRIS establece de manera anual y que se publica en su página web en el apartado de trámites y servicios en esta lista podemos encontrar la clave del trámite que deseamos realizar que será pertinente al momento de llenar la solicitud del trámite, la clave del pago y el monto a cubrir.

Tabla 4 Tarifas de pago de derechos²².

gob mx								
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios								
Tarifa aplicable a partir del 01 de enero al 31 de Diciembre de 2016, publicada en Diario Oficial de la Federación el 23 de diciembre de 2015								
Registros sanitarios								
Insumos para la salud								
Descripción del servicio	Artículo L.F.D.	Clave de pago	Importe		Por modificación, renovación o prórroga a cada registro, pagará el 75% del derecho que corresponda		Por modificación de la Razón o Denominación Social del titular del registro o cualquier otro cambio respecto al titular pagará el 50% de derecho que corresponda	
			Sin redondear	Redondeado	Sin redondear	Redondeado	Sin redondear	Redondeado
Por la solicitud y en su caso, el registro de Medicamentos Alopáticos, se pagará por cada uno, el derecho conforme a las siguientes cuotas:								
Medicamento genérico	195-A-I-a	400107	\$69.055,58	\$69.056	\$51.791,69	\$51.792	\$34.527,79	\$34.528
Medicamento molécula nueva	195-A-I-b	400107	\$123.475,11	\$123.475	\$92.606,33	\$92.606	\$61.737,56	\$61.738
Medicamento homeopáticos, herbolarios y vitamínicos	195-A-II	400107	\$16.420,93	\$16.421	\$12.315,70	\$12.316	\$8.210,47	\$8.210
Por la solicitud y, en su caso, el registro de equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, materiales quirúrgicos, de curación, productos higiénicos e insumos de uso odontológico que no sean medicamentos, se pagará por cada uno, el derecho conforme a las siguientes cuotas:								

3.3 Clasificación de medicamentos

La LGS define un medicamento como: toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio que se presente en una forma farmacéutica y se identifiquen como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Como se puede observar, esta definición engloba un gran número de productos con características diferentes entre sí; por lo que la LGS clasifica a los medicamentos de acuerdo a su método de preparación y su origen; así como los requisitos para su venta al público, como lo demuestra la tabla 5.

Tabla 5 Clasificación de medicamentos de acuerdo a la LGS¹⁸

Criterio	Clasificación	Descripción
Por su preparación	Magistrales	Preparadas de forma prescrita por un medico
	Oficinales	Cuando la preparación se realice de acuerdo a farmacopea
	Especialidades farmacéuticas	Cuando sean preparados con fórmulas autorizadas por la Secretaria de Salud
Por su origen	Alopáticos	Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen sintético o natural que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en una forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica
	Homeopáticos	Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen sintético o natural que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio y que sea elaborado de acuerdo con los procedimientos de fabricación descritos en la farmacopea homeopática.
	Herbolarios	Los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos o resinas, aceites grasos y esenciales, presentaciones en un forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido comprobada científicamente en la literatura nacional o internacional.
Venta y Suministro al público en grupo	I	Medicamentos que solo pueden adquirirse con receta o permiso especial, expedido por la secretaria de salud
	II	Medicamentos que solamente pueden adquirirse con receta médica (con vigencia de treinta días), la cual deberá retenerse en la farmacia que la surta y al final registrase en los libros de control.
	III	Medicamentos que solamente pueden adquirirse con receta médica que podrá resurtirse hasta tres veces, la cual debe sellarse y registrase cada vez en los libros de control
	IV	Medicamentos que requieren receta médica, pero que puede resurtiese tantas veces como indique el medico que prescriba
	V	Medicamentos sin receta, autorizados para su venta exclusiva en farmacias.
	VI	Medicamentos que no requieren receta médica y que pueden expendirse en otros establecimientos que no son farmacias.
Prevalencia no más de 5 personas por cada 10,000 habitantes	Huérfanos	A los medicamentos que estén destinados a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras.

Las primeras dos clasificaciones ayudan a seleccionar la homoclave a utilizar, lo que a su vez delimitará las normatividades aplicables y la documentación mínima que es necesario entregar para que la solicitud pueda proceder.

La última clasificación sirve para diferenciar los llamados medicamentos controlados de los no controlados, sometidos a una regulación especial que se abordaran más adelante.

4. AUTORIZACIONES SANITARIAS.

Las autorizaciones sanitarias son actos administrativos que ejerce la Secretaria de Salud a través de COFEPRIS y permiten a una persona pública o privada la realización de actividades relacionadas con la salud humana. Estas serán otorgadas por tiempo indeterminado, salvo que se especifique lo contrario en la Ley.

Según el artículo 198 de LGS el proceso de medicamentos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, así como la elaboración, fabricación o preparación de cualquier tipo de medicamento requiere autorización sanitaria; es por ello que en el presente capítulo abordaremos las autorizaciones sanitarias solicitadas con mayor frecuencia en materia de medicamentos.

4.1 Licencia Sanitaria.

La licencia sanitaria es un documento que permite la operación de establecimientos relacionados con la fabricación, preparación, almacenamiento y venta, tanto de productos como de materias primas relacionadas con medicamentos; dicho documento es otorgado por tiempo indeterminado y debe exhibirse de manera obligatoria en un lugar visible del establecimiento. Se otorgará solo una licencia sanitaria por establecimiento (independientemente del número de procesos o líneas de productos que se fabriquen en el mismo) y se requerirá una nueva licencia sanitaria en caso de nuevos establecimientos con diferente domicilio; y, cuando diversifiquen sus líneas de producción a medicamentos con requerimientos sanitarios diferentes, se deberá actualizar la licencia por ampliación de una nueva línea de producción.

La LGS clasifica en su artículo 257 a los establecimientos que se destinen al proceso de medicamentos en:

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

- II. Fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano.
- III. Fábrica o laboratorio de remedios herbolarios.
- IV. Laboratorio de control químico, biológico, farmacéutico o de toxicología para el estudio, experimentación de medicamentos y materias primas o auxiliar de la regulación sanitaria.
- V. Almacén de acondicionamiento de medicamentos o productos biológicos y de remedios herbolarios.
- VI. Almacén de depósito y distribución de medicamentos o productos biológicos para uso humano y de remedios herbolarios.
- VII. Almacén de depósito y distribución de materias primas para la elaboración de medicamentos para uso humano.
- VIII. Droguería: El establecimiento que se dedica a la preparación y expendio de medicamentos magistrales y oficinales, además de la comercialización de especialidades farmacéuticas, incluyendo aquellas que contengan estupefacientes y psicotrópicos y otros insumos para la salud.
- IX. Botica: El establecimiento que se dedica a la comercialización de especialidades farmacéuticas, incluyendo aquellas que contengan estupefacientes y psicotrópicos o demás insumos para la salud.
- X. Farmacia: El establecimiento que se dedica a la comercialización de especialidades farmacéuticas, incluyendo aquéllas que contengan estupefacientes y psicotrópicos, insumos para la salud en general y productos de perfumería, belleza y aseo.
- XI. Establecimientos destinados al proceso de medicamentos para uso veterinario.
- XII. Los demás que determine el Consejo de Salubridad General.

De acuerdo con esta clasificación la Autoridad delimita los tipos de instalaciones requeridas con base en la legislación aplicable para cada establecimiento en particular.

Para el caso de un establecimiento categoría II Fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano, en concordancia con la NOM-059-SSA1-2013, la instalación debe contar con:

1. El tamaño y número de áreas acorde a la capacidad de fabricación, equipos, diversidad de productos y tipo de actividades que se realicen en cada una de ellas. Asegurar que el diseño y construcción de las áreas de fabricación permiten el libre flujo (evitando así el flujo cruzado y la omisión de etapas, así como favoreciendo la minimización de contaminación cruzada). Los materiales de construcción deben facilitar su limpieza, evitar la contaminación del producto y contar con acabados sanitarios. Todos los servicios como son la iluminación y el drenaje; los puntos de ventilación, extracción y alimentación de energía deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.
2. Las áreas, equipos de fabricación y procesos deben contar con los sistemas críticos requeridos tales como: HVAC (Heating Ventilation and Air Conditioning, por sus siglas en inglés), aire comprimido, agua para uso farmacéutico, vapor puro, entre otros.
3. Un sistema de calificación y validación de todas las áreas, equipos y sistemas críticos que impacten en la calidad del producto; así como un sistema alternativo de energía que garantice el mantenimiento de las condiciones críticas del proceso
4. Áreas de ambiente controlado en cuanto a iluminación, temperatura y humedad relativa; misma que deberán ser clasificadas de acuerdo con las actividades que en ellas se realicen.
5. Áreas delimitadas físicamente, independientes al área de fabricación, para el almacenamiento de productos e insumos, área de control de calidad y resguardo de la información de fabricación.
6. Adicionalmente, se debe garantizar la calidad del agua para uso farmacéutico.

Es importante resaltar que en caso de manejar penicilínicos, cefalosporínicos, hormonales hemoderivados y productos biológicos deben contar con áreas dedicadas; es decir, para uso exclusivo de dichos productos.

Una vez que se cubren los requisitos del establecimiento se debe contar con un responsable de la identidad, pureza y seguridad de los productos; deberá ser un profesional con título registrado como farmacéutico, químico farmacéutico, biólogo, químico farmacéutico industrial, químico industrial o cualquier otro cuya profesión se encuentre relacionada con la farmacia; y será nombrado Responsable Sanitario teniendo las siguientes obligaciones según lo dispuesto el artículo 121 del RIS:

1. Supervisar que los procesos de fabricación se ajusten a la NOM 059 SSA
2. Autorizar por escrito los procedimientos normalizados de operación (PNO)
3. Establecer y supervisar la aplicación de los procedimientos que permitan la liberación de materias primas, productos en proceso y productos terminados
4. Autorizar por escrito los procedimientos con estupefacientes o psicotrópicos
5. Estar presentes durante las visitas de verificación que practique la SSA o designar por escrito a quien habrá de representarlo en estas en caso de ausencia.

De acuerdo con el artículo 260 de la Ley General de Salud, el Responsable Sanitario será designado por el titular de la licencia, quien dará el aviso correspondiente a la Secretaría de Salud: mismo que deberá presentar de manera anticipada al inicio de las actividades del establecimiento.

Cuando el Responsable Sanitario del establecimiento deba ausentarse por un tiempo mayor a treinta días naturales, éste y el titular de la licencia o el propietario, deberán

avisar a la SSA el nombre de la persona que representará al Responsable Sanitario durante su ausencia.

Adicionalmente al Aviso del Responsable Sanitario se debe presentar el formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas (anexo 1) debidamente requisitado de acuerdo con la tabla 6.

Tabla 6. Información necesaria para el llenado del formato de autorizaciones para la expedición de una licencia sanitaria en modalidad B.

Homoclave	Campos a llenar	Nombre del tramite
COFEPRIS-05-001-B	1,2,3,5 (1,2)	Modalidad B. Expedición de licencia sanitaria para fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos de uso humano

Más el respectivo pago de derechos de acuerdo con la tarifa de pago de derechos vigente (en original y dos copias). Para el caso de personas morales (empresas), el registro federal de contribuyentes de la empresa, original y copia de del acta constitutiva del poder notarial que acredite al representante legal que será la persona que, a nombre de la empresa, pueda realizar solicitudes y copia de las identificaciones oficiales de las personas autorizadas (representante legal y responsable sanitario) que podrán someter y recoger las autorizaciones de la empresa.

Una vez ingresado, la Secretaria de Salud por medio de la COFEPRIS, tras la evaluación, la CAS emitirá un oficio (anexo 1) que debe ser revisado a fin de garantizar que los datos sean correctos y mantenerse en resguardo.

El oficio contiene un encabezado, un apartado con los datos del establecimiento, la clave alfanumérica correspondiente al número de licencia sanitaria, el tipo de establecimiento y las líneas de producción autorizadas, así como la firma de acreditación y la fecha de expedición del documento.

4.2 Registro sanitario.

El registro sanitario es una autorización sanitaria con la que deben contar todos los medicamentos, estupefacientes y sustancias psicotrópicas, según lo dispuesto en el artículo 376 de LGS.

Esta autorización será otorgada por 5 años prorrogables a plazos iguales (siempre que el interesado lo solicite). Al otorgarse un registro sanitario, la Secretaría de Salud asigna una clave alfanumérica y las siglas SSA; esta clave de registro sanitario será única y no se podrá utilizar la misma para dos productos que se diferencien en su denominación distintiva, genérica o en su formulación. El titular del registro no podrá poseer dos registros que ostenten el mismo principio activo, forma farmacéutica o formulación; salvo cuando uno de estos se destine al mercado de genéricos y solo en el caso de fusión de establecimientos se podrán mantener de manera temporal dos registros.

Ahora bien, para solicitar el registro sanitario de un medicamento alopático, el primer paso es identificar si la molécula de la cual queremos obtener el registro es nueva o genérica y se considerarán moléculas nuevas a aquellas que se encuentren dentro de las siguientes categorías:

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

En el caso específico de moléculas nuevas, el RIS en su artículo 166 establece que, previo a la solicitud del registro sanitario, el interesado debe concertar una reunión técnica con el Comité de Moléculas Nuevas (CMN).

El CMN es una instancia de consulta que apoya en el análisis de la información de seguridad, eficacia y calidad de nuevos insumos para la salud o nuevas indicaciones con fines de registro. Está integrado por el Comisionado del CAS, el Director Ejecutivo de Autorización de Productos y Establecimientos, el Director del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) y representantes de asociaciones académicas del país con amplia experiencia en la especialidad médica a la cual va dirigida la molécula.

Entre los miembros permanentes del CMN se pueden citar al Consejo de Salubridad General, a la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR), a la Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (CCAyAC), al Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI), institutos de salud como el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), entre otros.

Durante la reunión técnica los miembros del CMN deben firmar una carta de no conflicto de intereses, una carta de confidencialidad de la información que se presente ante dicha instancia y completar la cédula de evaluación de la molécula.

Derivada de esta reunión se genera un documento que incluirá los comentarios principales; las correspondientes conclusiones del CMN respecto a la seguridad, eficacia y calidad de la molécula en cuestión; así como la viabilidad o no de la comercialización de dicha molécula en el país. Esta información es un requisito indispensable para el ingreso de la solicitud de registro para una molécula nueva.

Una vez que se ha identificado el tipo de molécula (nueva o genérica) y, conociendo el lugar de fabricación del medicamento, se debe seleccionar la modalidad bajo la cual se solicitará el registro. Las modalidades de registro disponibles se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 7 Modalidades de registro disponibles en México²².

FABRICACIÓN	TIPO DE MOLÉCULA	HOMOCLAVE	DESCRIPCIÓN
EXTRANJERA	NUEVA	COFEPRIS-04-004-C	Registro Sanitario de Medicamentos Alopáticos, Vacunas y Hemoderivados de Fabricación Extranjera (Molécula Nueva)
	GENÉRICA	COFEPRIS-04-004-D	Registro Sanitario de Medicamentos Alopáticos, Vacunas y Hemoderivados de Fabricación Extranjera (Genérico)
NACIONAL	NUEVA	COFEPRIS-04-004-A	Registro Sanitario de Medicamentos Alopáticos, Vacunas y Hemoderivados de Fabricación Nacional. (Molécula Nueva).
	GENÉRICA	COFEPRIS-04-004-B	Registro Sanitario de Medicamentos Alopáticos, Vacunas y Hemoderivados de Fabricación Nacional. (Genérico).
NO APLICA		COFEPRIS-04-004-K	Registro Sanitario de Medicamento Alopático cuyo Ingrediente Activo no está Registrado en los Estados Unidos Mexicanos, pero se Encuentra registrado para su Venta en la Unión Europea, Suiza, Estados Unidos de América, Canadá o Australia (al Amparo de los Acuerdos de Equivalencia)

Una vez que se ha identificado el tipo de molécula y modalidad de registro se debe armar un Expediente Maestro (comunmente denominado DMF por sus siglas en ingles Drug Master File) del producto a registrar; esto se refiere al conjunto de documentos que son sometidos a revisión ante la COFEPRIS y el cual está compuesto de la documentación oficial emitida por el laboratorio que solicita el registro y la parte abierta del archivo maestro del fabricante del fármaco.

Adicional al expediente de registro se debe anexar:

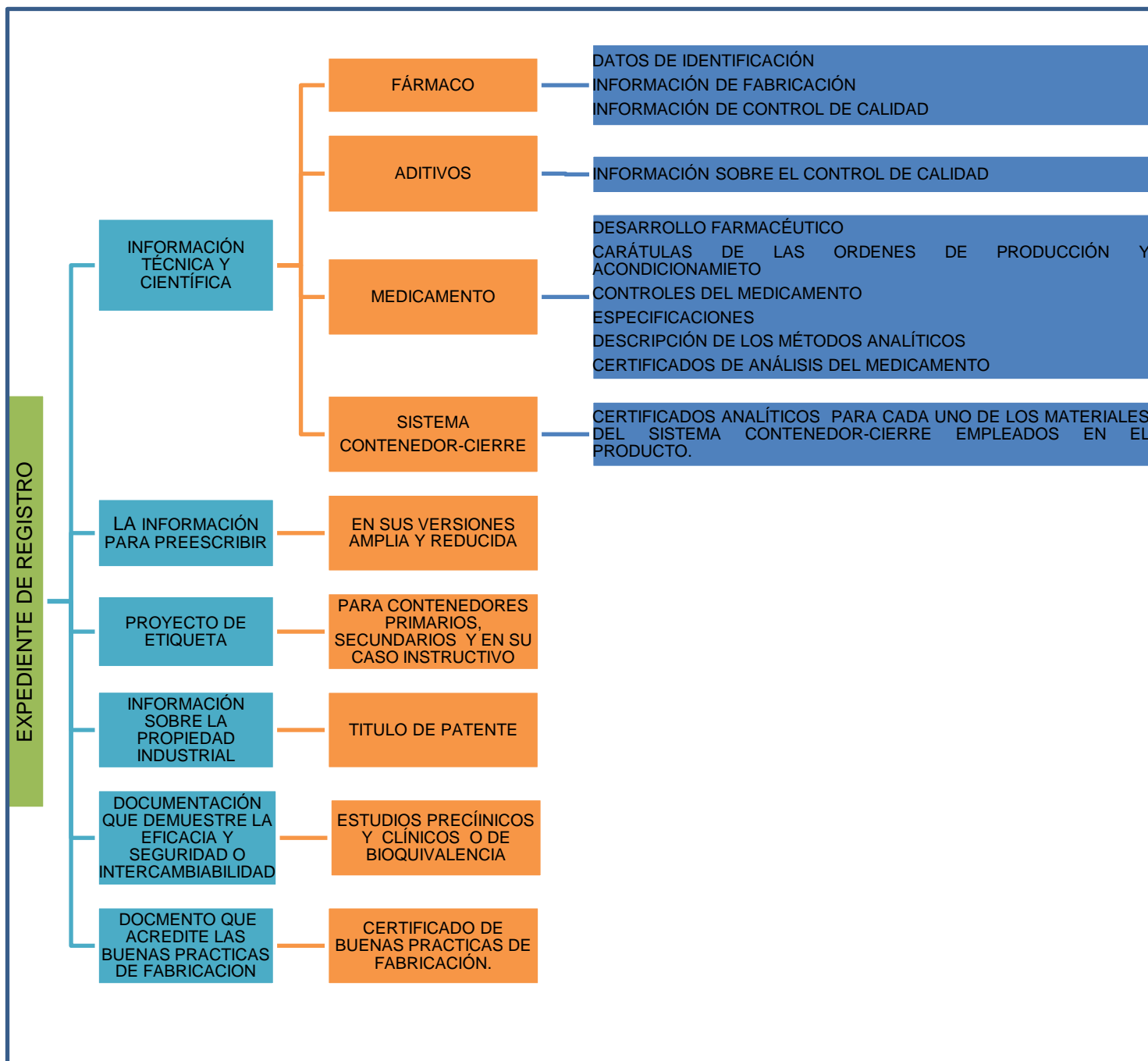
El original y dos copias del pago de derechos y el formato de autorizaciones y visitas debidamente requisitado, por ejemplo para el caso de un medicamento genérico de fabricación nacional conforme a la tabla 16; otras modalidades podrán revisarse en el instructivo para el llenado del formato autorizaciones y visitas.

Tabla 16 Información necesaria para el llenado del formato de autorizaciones y visitas para la solicitud de un registro sanitario

Homoclave	Campos a llenar	Nombre del tramite
COFEPRIS-04-004-B	1,3,4,5 (1,2,4,5,6,7,17,21, 22,29,30,34 y 35)	Modalidad B Registro sanitarios de medicamentos alopáticos, vacunas, y hemoderivados de fabricación nacional (Genérico)

De acuerdo con el artículo 167 del RIS, el expediente para obtener el registro de un medicamento debe contener la información mostrada en el diagrama 2.

Diagrama 1. Estructura del Expediente de registro



De acuerdo con el diagrama 1 a continuación se desarrolla de manera más explícita cada apartado del expediente de registro.

4.2.1 Información técnica y científica

La información técnica y científica hace referencia a toda la información documentada surgida durante todo el proceso de fabricación; por lo tanto se divide en cuatro rubros a saber:

- A. Información inherente al fármaco
- B. Información inherente al aditivo
- C. Información inherente al medicamento
- D. Información inherente al sistema contenedor-cierre

A. Información inherente al fármaco

El expediente maestro de fabricación contiene la información relacionada a la síntesis u obtención del fármaco y deberá contener como mínimo:

Información general.

1. Nombre químico, Denominación Común Internacional (DCI) y nombre comercial cuando proceda.
 2. Fórmula estructural, incluyendo la estereoquímica absoluta y relativa, la fórmula y la masa molecular.
 3. Características físicas, químicas y biológicas; incluyendo, para el caso de sólidos, sus características de cristalinidad.
- *Información de fabricación.*
 1. Nombre del fabricante y domicilio completo de las instalaciones involucradas en la fabricación el fármaco.
 2. Diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los pasos críticos y los controles durante el proceso.
 3. Documento del fabricante que avale que el proceso ha sido validado.
 4. Descripción y discusión de las modificaciones significativas realizadas al proceso de fabricación y a las especificaciones del fármaco utilizados en los lotes empleados en las diferentes etapas de los estudios de investigación del medicamento.

5. Información de estabilidad. Protocolo de estabilidad y resultados tabulados firmados por el profesional responsable.

- *Control de calidad del fármaco.*

1. Caracterización. Presentar evidencia de la confirmación de la estructura (describiendo la ruta sintética y los espectrogramas de los análisis correspondientes), la información relacionada con la identificación de la estereoquímica, la posibilidad de isomerismo y la formación potencial de polimorfos.
2. Especificaciones del fármaco, incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales. Así como la justificación de cada una de ellas.
3. Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación del fármaco, de las impurezas y disolventes residuales.
4. Se debe indicar la monografía correspondiente a la FEUM, las sustancias y materiales de referencia requeridos. En caso de métodos no farmacopéicos se deberá incluir el protocolo e informe de su validación, así como espectrogramas o cromatogramas tipo de las sustancias de referencia y de las muestras, incluyendo productos de degradación cuando no sean farmacopéicos.
5. Certificado analítico emitido por el fabricante del fármaco y del medicamento o del establecimiento responsable del análisis de calidad.

B. Información inherente al aditivo

Se debe incluir las especificaciones, los métodos analíticos, validaciones y certificados analíticos de los aditivos utilizados en la formulación del medicamento, tanto los que estén presentes como los que se eliminan durante el proceso. Así como del diluyente (en caso de contenerlo) y, en caso de aditivos usados por primera vez en un medicamento, proporcionar informe de su fabricación, caracterización y control; así como los datos que sustenten la seguridad de uso.

C. Información inherente al medicamento

1. **Desarrollo farmacéutico** que hace referencia a la información correspondiente de los estudios realizados para establecer y justificar lo siguiente:

- Forma farmacéutica y consideraciones de uso del medicamento.
- Proceso de fabricación.
 - a) Descripción del proceso. Se debe indicar el tipo (piloto, escalado o de producción) y el tamaño de los lotes sometidos a estabilidad
 - b) Diagramas de flujo describiendo todas las etapas del proceso hasta la obtención del producto terminado. En este caso se deben indicar la o las etapas del proceso en las que participa cada fabricante en caso de existir más de uno, indicando también los pasos intermedios y puntos críticos; así como presentar las licencias sanitarias o Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación (CBPF) de todos los fabricantes involucrados
- Controles en proceso con sus resultados (tabulados o gráficos)
- Sistema contenedor-cierre.
- Control de cambios durante el desarrollo.
- Fórmula cuali-cuantitativa que se debe expresar por unidad de dosificación. En el caso de sales o ésteres expresarlo en forma de base indicando los excesos del fármaco. En todos los casos se debe indicar los aditivos utilizados en la formulación empleando la denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente (estén o no en el producto final), así como los excesos.

2. **Carátulas de las órdenes de producción.** De los lotes correspondientes a los estudios de estabilidad y sus certificados de análisis emitidos por el fabricante, donde se especifiquen las materias primas empleadas así como los números de lotes que certifiquen la rastreabilidad y cantidad.

3. **Carátulas de las órdenes de acondicionamiento.** De los lotes producidos y los números de lotes que certifiquen la rastreabilidad.

4. Protocolo de validación del proceso de fabricación.

5. Controles del medicamento.

- Especificaciones con referencias bibliográficas, farmacopéicas o la justificación técnica cuando no sean farmacopéicas.
- Descripción de los métodos analíticos, incluyendo el tipo de sustancias de referencia y la adecuabilidad para métodos farmacopéicos, anexando espectrogramas o cromatogramas.
- Certificados de análisis de los lotes sometidos a estabilidad, emitidos por el fabricante del medicamento, firmados por el Responsable Sanitario o profesional responsable equivalente.

6. Estudios de estabilidad de acuerdo con la NOM-073-SSA-2005

- a) Protocolo de estabilidad donde se establezcan las condiciones de temperatura, humedad, tiempo, número de lotes sometidos a estabilidad, pruebas o determinaciones a realizar, periodicidad del análisis, especificaciones y métodos analíticos, sistema contenedor-cierre y fabricante del fármaco.
- b) Resultados tabulados de cada una de las pruebas realizadas.
- c) Evidencia analítica al inicio y final del estudio que incluya hojas de cálculo para verificar los resultados reportados.
- d) Conclusiones.
- e) Para medicamentos que se mezclan con alguna solución o vehículo, se deberán presentar los estudios de la solución reconstituida.
- f) Para el caso de medicamentos con más de un fármaco y que soliciten fabricantes alternos del fármaco(s), someter estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo por cada combinación posible.
- g) Cuando se presenten estudios de estabilidad para medicamentos de fabricación extranjera; serán aceptables con un plazo tentativo de 24 meses que se deberá confirmar con muestras conservadas y analizadas en México.

7. Certificados analíticos de los materiales del sistema contenedor-cierre.

Emitidos por el fabricante del medicamento para cada uno de los materiales empleados en el producto.

D. Información inherente al sistema contenedor-cierre

Se debe incluir:

- a) Justificación (ventajas, atoxicidad cuando aplique, etc.)
- b) Descripción y capacidad del envase primario y secundario
- c) Los elementos que integran el envase primario (por ejemplo: tapón, sellos, goteros, etc.)
- d) Información o registro del dispositivo anexo (por ejemplo: agujas, jeringas, etc.)
- e) Certificado analítico del sistema contenedor-cierre (preferentemente)

4.2.1.1 Estudios de estabilidad

Para que un medicamento se considere de calidad, debe mantener sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas, de inocuidad y terapéuticas durante su estancia en el mercado y hasta el momento de ser usado. La estabilidad de los medicamentos es evaluada mediante estudios que implican someterlos a diferentes condiciones de temperatura y humedad a través del tiempo para su posterior análisis y comparación con especificaciones de calidad; de esta manera es posible demostrar que el medicamento es o no estable. Durante estos estudios se debe tener pleno conocimiento de aquellos componentes, parámetros y especificaciones de calidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio; estos componentes, parámetros y especificaciones de calidad incluyen: Las materias primas, materiales de empaque y proveedores de ambos, formulación, forma farmacéutica, dosis, fecha de elaboración, cantidad fabricada, procedimiento de elaboración, características fisicoquímicas del medicamento o producto terminado, por ejemplo, apariencia, color, olor (cuando proceda), forma farmacéutica, pH, contenido de principio activo, conservadores y/o antioxidantes entre otros.

Los estudios de estabilidad proporcionan evidencia documentada de como los atributos de calidad de un medicamento varían en función del tiempo debido a factores ambientales tales como la temperatura, humedad, y luz o a las características del producto mismo; la estabilidad real de la forma farmacéutica depende en gran medida de la formulación y del sistema contenedor cierre seleccionado por el fabricante en la etapa de desarrollo del producto.

Los estudios de estabilidad son pruebas en las cuales se evalúan las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas de un medicamento y son realizados con muestras mantenidas en condiciones de almacenamiento controladas que asemejen a las que se tienen en los países donde se pretenda comercializarlos. Los resultados que se obtienen son utilizados para generar la información que justifique las condiciones de almacenamiento y vida de anaquel de un medicamento.

La estabilidad de un fármaco o medicamento debe ser comprobada durante la síntesis, formulación, y almacenamiento, para ello se determina la degradación del principio activo, pérdida de potencia y la posible formación de productos de degradación con efectos tóxicos.

De acuerdo con las condiciones y duración del estudio podemos mencionar tres tipos de estudio

- A. Estabilidad acelerada
- B. Estudios a condición intermedia
- C. Estudios a largo plazo

A) Estudios de estabilidad acelerada

Son estudios para aumentar la tasa de degradación química y la modificación física de un principio activo o de un producto farmacéutico, usando condiciones forzadas de almacenamiento con el propósito de predecir el periodo de validez tentativo en las condiciones normales de almacenamiento por fuera de las condiciones de etiqueta.

B) Estudios a condición intermedia

Los estudios a condición intermedia, soportan cambios ocurridos durante los estudios de estabilidad acelerada al momento de solicitar el registro se deben tener resultados de 6 meses y continuar hasta 12 meses.

C) Estudios de estabilidad a largo plazo

Los estudios de estabilidad acelerados, evalúan las características de estabilidad física, química, y microbiológica de un producto farmacéutico o de una sustancia bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas, que cubre el periodo de vida útil o periodo de reanálisis propuesto³².

ZONAS CLIMÁTICAS

Con el fin de facilitar la comercialización internacional de medicamentos y reducir la cantidad de estudios de estabilidad necesarios para el mismo fin, en 1972 Paul Schumacher, y en 1986 Wolfgang Grimm definieron cuatro condiciones a largo plazo, que corresponden a las condiciones climáticas de los mercados donde los productos son comercializados. Este concepto se convirtió en un estándar establecido en el desarrollo de productos farmacéuticos.

Durante la reunión de expertos del comité de la OMS en colaboración con ICH en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, realizada en octubre del 2005, se acordó subdividir a la zona climática IV en :

Zona climática IVa (30°C/65%HR)

Zona climática IVb (30°/75%HR)

Tabla 8 Clasificación de zonas climáticas y sus respectivas condiciones para estudios de estabilidad.

Zona climática	Definición	Condiciones de almacenamiento [°C/%HR]
I	Templado	21/45
II	Subtropical y Mediterránea	25/60
III	Cálida y Seca	30/35
IVa	Cálida y húmeda	30/65
IVb	Cálida y muy húmeda	30/75

Estudios de estabilidad durante el ciclo de vida de un medicamento

En la fase de desarrollo del producto

Las pruebas aceleradas de estabilidad comparan las diferentes formulaciones, materiales de envase o procesos de fabricación en experimentos de corta duración. Una vez que se establece la formulación y el proceso de fabricación, el fabricante lleva a cabo una serie de pruebas aceleradas de estabilidad que permitirán predecir la estabilidad del medicamento y determinar su tiempo de conservación y condiciones de almacenamiento.

Para el expediente del registro

La fecha de caducidad de un medicamento debe ser determinada en el material de empaque final, durante el periodo indicado en el marbete. Aunque los datos de estabilidad extrapolados puedan ser utilizados para apoyar el registro del producto, se deben obtener resultados en tiempo real para apoyar y soportar el producto.

Después de recibir la aprobación para el medicamento, se debe continuar con los estudios de estabilidad a largo plazo en condiciones de anaquel para apoyar la comercialización del medicamento.

El seguimiento anual del medicamento debe ser realizado con lotes representativos. Además también sería necesario realizar estudios posteriores a la aprobación si hay algún cambio en el proceso de fabricación, envase del medicamento o formulación.

Periodo posterior al registro

El fabricante está obligado a efectuar estudios de estabilidad continuos y a largo plazo para dar apoyo a la fecha de caducidad y a las condiciones de almacenamiento previstas. Los datos obtenidos tienen que presentarse ante COFEPRIS.

La estabilidad de los productos comercializados debe ser monitoreada de acuerdo a un programa anual a partir de lotes de producción, bajo las condiciones de estabilidad a largo plazo.

Una vez que el medicamento que ha sido registrado, se requerirán estudios de estabilidad complementarios siempre que se hagan modificaciones importantes de formulación, el proceso de fabricación, el envasado o el método de preparación; por ejemplo en los casos como: modificación cualitativa o cuantitativa, de una formulación, cambio o inclusión de proveedores de materias primas, modificaciones en el proceso de manufactura, cambios en equipos, cambios en escala de producción, modificación de envase primario y cierre del producto.

Los estudios de estabilidad posteriores al registro también son realizados para la verificación del cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura, como soporte para la extensión de la fecha de caducidad de un producto y para evaluar el efecto de las condiciones adversas de transporte y almacenamiento para establecer las condiciones más apropiadas.

Tabla 9 Objetivo y aplicaciones de los tipos de estudios de estabilidad.

Objetivo	Tipo de estudio	de Aplicación
Seleccionar formulaciones (respecto a las estabilidad) y sistema contenedor cierre adecuados	Acelerado	Desarrollo del producto
Determinar el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento.	Acelerado y largo plazo	Desarrollo del producto y expediente de registro
Comprobar el tiempo de conservación.	Largo plazo	Expediente de registro
Verificar que no se han producido cambios en la formulación o el proceso de fabricación que puedan perjudicar la estabilidad del producto.	Acelerado y largo plazo	Garantía de calidad en general, incluido el control de calidad.

En México la NOM-073-SSA-2005 “estabilidad de fármacos y medicamentos” establece los requisitos de los estudios de estabilidad que debe efectuarse a los fármacos y medicamentos que se comercializan en México. Fue publicada en el Diario Oficial de la Federación el 04 de enero de 2006.

De acuerdo con ella, a continuación se establecen las condiciones generales de estudio; tanto para medicamentos nuevos como para medicamentos genéricos de acuerdo con la siguiente tabla.

Tabla 10 Condiciones generales para estudios de estabilidad de acuerdo a la NOM-073-SSA-2005.

	Medicamento nuevo			Medicamento genérico		
Selección de lotes	Tres lotes del medicamento 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.			Tres lotes del medicamento 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.		
Sistema contenedor-cierre	Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su almacenamiento y distribución.			Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su almacenamiento y distribución.		
Estabilidad Acelerada (Temperatura y humedad)	40°C ± 2°C 75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses	40°C ± 2°C 75% ± 5% HR	6 meses	0, 1 y 3 meses
Estabilidad a condición intermedia** (Temperatura y humedad)	30°C ± 2°C 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses	30°C ± 2°C 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo* (Temperatura y humedad)	25°C ± 2°C 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses	25°C ± 2°C 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

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

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

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. 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.

Una vez terminado el tiempo de almacenamiento el estudio debe incluir pruebas que comprueben la estabilidad del medicamento; la norma establece que cuando menos se.

Cuando el medicamento no requiera de alguna de las pruebas indicadas, se deberá sustentar técnicamente su eliminación.

Todos los análisis que se lleven a cabo durante el estudio de estabilidad, deben hacerse por duplicado y reportarse con métodos indicativos de estabilidad.

El protocolo del estudio debe contener la siguiente información:

- Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica, presentación y concentración.
- En el caso de medicamentos, fabricante y grado técnico del (los) fármaco(s) y aditivos.
- Tipo, tamaño y número de lotes.
- Descripción sistema contenedor-cierre.
- Condiciones del estudio.
- Tiempos de muestreo y análisis.
- Parámetros de prueba.
- Especificaciones de estabilidad.
- Referencia de los métodos analíticos por parámetro y su validación, si procede.
- Diseño reducido de análisis, cuando se justifique.
- Nombre y firma del Responsable Sanitario.
- Informe del Estudio. Debe contener la siguiente información:
 - Nombre del fabricante del (los) fármaco(s) y/o del medicamento.
 - Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica, presentación y concentración.
 - Número y tamaño del (los) lote(s) y fecha de fabricación.
 - Descripción del sistema contenedor-cierre.
 - Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento y fecha de inicio y término del estudio.

- Cronogramas o espectrogramas representativos de los lotes sometidos en estabilidad al inicio y fin del estudio, si procede.
- Conclusiones.
- Propuesta del periodo de caducidad.
- Nombre y firma del responsable sanitario.
- Para medicamentos con fármacos nuevos, durante los estudios clínicos de fases I, II y III el fabricante debe demostrar la estabilidad del material clínico hasta el tiempo máximo de duración del estudio.

4.2.2 La información para prescribir. Versiones amplia y reducida.

La Información Para Prescribir (IPP) es un documento oficial dirigido a profesionales de la salud facultados para prescribir medicamentos. Este describe las especificaciones de seguridad y algunos datos legales de cada medicamento en el mercado mexicano; y debe apegarse a lo establecido en el artículo 42 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad, el cual establece que será autorizada previamente a su publicación al momento de otorgar el registro del medicamento y deberá incluir los siguientes datos:

1. La denominación distintiva
2. La denominación genérica
3. La forma farmacéutica y formulación
4. Las indicaciones terapéuticas
5. La farmacocinética y farmacodinamia
6. Las contraindicaciones
7. Las precauciones generales
8. Las restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia
9. Las reacciones secundarias y adversas
10. Las interacciones medicamentosas y de otro género
11. Las alteraciones en los resultados de laboratorio
12. Las precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.
13. La dosis y vía de administración

14. Las manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental
15. La presentación o presentaciones
16. Las recomendaciones sobre almacenamiento
17. Las leyendas de protección
18. El nombre y el domicilio del laboratorio
19. El número de registro del medicamento ante la Secretaría

Toda la información suministrada en este documento debe estar referenciada a estudios de seguridad y eficacia del correspondiente principio activo; y cuando alguno de los datos no exista se debe señalar la razón.

Nota: Para el caso de la IPP en su versión reducida se deben incluir todos los numerales exceptuando 5, 10 y 16.

4.2.3 El proyecto de etiqueta (marbetes)

El texto que contiene el etiquetado e instructivo de los medicamentos es la información de carácter sanitario y comercial que identifica a cada medicamento o grupo de medicamentos de este tipo; así como para orientar y advertir al usuario sobre el adecuado y seguro consumo de estos insumos para la salud. Dicho texto deberá ser autorizado y entregado por la Secretaría de Salud, ya sea por la obtención de registro sanitario del medicamento o por modificaciones a las condiciones de registro.

El proyecto de etiqueta es un documento en el cual se asientan todas las leyendas que deberán contener los envases primario y secundario de un medicamento. Las directrices en materia de este tema, así como las indicaciones para casos particulares, se establecen de acuerdo con la NOM-072-SSA-2012 y, de manera general, deben contener:

1. Denominación distintiva o marca comercial del medicamento
2. Denominación genérica
3. Forma farmacéutica de acuerdo a la FEUM vigente
4. Concentración del fármaco de acuerdo a las unidades que corresponda (para el caso de más de tres ingredientes podrá omitirse la concentración)
5. Fórmula que se deberá expresar con la misma palabra "fórmula" y de acuerdo a la siguiente tabla, según sea el caso.

Tabla 11. Correcta expresión de la Fórmula para marbetes.

Caso	Expresión correcta	
	Envase primario	Envase secundario
Envase con volumen mayor a 15ml	La fórmula debe expresarse por cada 100ml	La fórmula debe expresarse por cada 100ml
Envase con volumen menor a 15 ml	La fórmula se deberá expresar por cada mililitro	La fórmula se deberá expresar por cada mililitro
Dosificación correspondiente a gotas	Cada ml equivale al número de gotas	Cada ml equivale al número de gotas
Las soluciones, suspensiones y emulsiones para uso inyectable	Se deberá expresar por unidad. Ejemplo: "La jeringa pre-llenada contiene ____" o "La ampolleta contiene ____", o "El frasco ampula contiene ____".	Se deberá expresar por unidad. Ejemplo: "La jeringa pre-llenada contiene ____" o "La ampolleta contiene ____", o "El frasco ampula contiene ____".
Medicamentos con una consideración de uso inyectable de dosis múltiple	Se deberá expresar "Cada ml contiene ____".	Se deberá expresar "Cada ml contiene ____".
Los polvos y liofilizados, para reconstituir en soluciones, suspensiones unidosis o multidosis cuya vía de administración sea parenteral, oral o tópica que se presenten en envases por separado	Hecha la mezcla "cada ml", "el frasco ampula" o "envase primario que aplique" contiene: -Fármaco(s) y su equivalencia (si procede) -Vehículo cbp, csp o cs (según sea el caso) ____ml	El frasco, frasco ampula o envase primario que se utilice con polvo o liofilizado contiene: -Fármaco(s) y su equivalencia si procede ____mg, g, U o UI. -Excipiente (s) cbp, csp o cs y, en su caso, la ampolleta (o frasco ampula o envase primario que aplique) con diluyente contiene ____ ml.
Las formas farmacéuticas sólidas y semisólidas, ya sean polvos, ungüentos, cremas, geles, jaleas	Se deberán referir a 100g: "Cada 100 g contienen ____", cuando su contenido sea mayor a 15g "Por cada g contiene ____"	Se deberán referir a 100g: "Cada 100 g contienen ____", cuando su contenido sea mayor a 15g "Por cada g contiene ____"
Para las formas farmacéuticas como tableta, cápsula, pastilla, oblea, goma, laminilla, supositorio, óvulo, parche, implante	Se deberá expresar por unidad	Se deberá expresar por unidad

6. Número de lote en términos tales como: "Lote ____" o "Lot. ____"

7. Fecha de caducidad que se deberá expresar como "Caducidad y/o Expiración y/o Vencimiento o Cad. y/o Exp. y/o Venc." e indicar el mes con un mínimo de tres letras y el año con los dos últimos dígitos, en caracteres legibles e indelebles.
8. Datos del fabricante
9. Contenido, el cual expresa la descripción del producto, número de unidades, peso o volumen.
10. Precio máximo al público
11. Dosis o posología
12. Vía de administración
13. Datos de conservación y almacenaje
14. Leyendas de advertencia y precautorias de manera general:
 - Para medicamentos que requieren prescripción médica para su comercialización "Su (venta o dispensación) requiere receta médica".
 - En los envases primarios, secundarios o ambos de todos los medicamentos cuyo fármaco o fármacos estén contraindicados durante el embarazo o en tiempos parciales de éste, se deberá incluir la silueta en perfil de una mujer embarazada dentro de un círculo y cruzada por dos líneas en color rojo o, en su defecto, en color contrastante con el empaque y la leyenda que se refiera a los riesgos durante el uso en el embarazo o lactancia; según las disposiciones aplicables.
 - "No se deje al alcance de los niños" o "No se deje al alcance ni a la vista de los niños".
 - "Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx".
 - "Si persisten las molestias consulte a su médico".
15. Expresión de la clave alfanumérica del registro, tal como se indica en el registro, seguida del número romano de la fracción que corresponda a los medicamentos para su venta o suministro, (ambos con la misma tipografía y tamaño) y, de acuerdo a la Ley General de Salud.

Ahora bien, los medicamentos que requieran instrucciones sobre su aplicación, modo de empleo o manipulaciones necesarias para su preparación (que no puedan

presentarse en la etiqueta) deberán llevar instructivo. Por ejemplo: el caso de medicamentos para reconstituir que se presentan en envases separados, aquellos que deban expresar advertencias o precauciones sobre el empleo y tiempo de uso del producto o en el caso de los antibióticos y medicamentos clasificados en las fracciones V y VI del artículo 226 de la Ley General de Salud.

Para los medicamentos que requieren de instructivo (inserto o prospecto) éste deberá estar redactado en lenguaje claro y sencillo, y contener al menos:

- Denominación genérica y/o distintiva.
- Directrices higiénico-dietéticas generales para el padecimiento o síntomas para el que esté indicado.
- Instrucciones para su uso y aplicación (ejemplos: ingerirse antes o después de las comidas; cómo usar un inhalador; entre otros).
- Precauciones y contraindicaciones, incluyendo las de embarazo y lactancia, así como dosis y tiempo máximo de uso.
- Reacciones adversas frecuentes y reacciones adversas graves, indicar cuáles deben ser valoradas por el médico y si alguna es motivo de atención urgente.
- Interacciones con alimentos y bebidas.
- Interacciones medicamentosas.
- Agregar la siguiente advertencia: "Si tiene alguna duda, consulte a su médico".

4.2.4 Información sobre propiedad industrial (únicamente para el caso de moléculas nuevas)

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

De acuerdo con la Ley de la Propiedad Industrial (LPI), el IMPI tiene como atribución fomentar y proteger la propiedad industrial; es decir, aquellos derechos exclusivos de

explotación que otorga el Estado por un tiempo determinado a los creadores e innovadores, así como a las personas que distinguen sus productos en el mercado. Asimismo, tiene encomendada la divulgación de acervos documentales sobre invenciones publicadas en el país o en el extranjero y la asesoría sobre su consulta y aprovechamiento.

Se considera invención toda creación humana que permita transformar la materia o la energía que existe en la naturaleza para su aprovechamiento por el hombre y satisfacer sus necesidades concretas. Serán patentables las invenciones que sean nuevas, resultado de una actividad inventiva y susceptible de aplicación industrial; la patente tendrá una vigencia de 20 años no prorrogables, contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa correspondiente.

El IMPI expedirá un título para cada patente como constancia y reconocimiento oficial al titular. El título comprenderá un ejemplar de la descripción, reivindicaciones y dibujos (si los hubiere); y, en el mismo, se hará constar:

- I. Número y clasificación de la patente
- II. Nombre y domicilio de la persona o personas a quienes se expide
- III. Nombre del inventor o inventores
- IV. Fechas de presentación de la solicitud y de prioridad reconocida en su caso, y de expedición
- V. Denominación de la invención,
- VI. Su vigencia y fecha de vencimiento, especificando que la misma estará sujeta al pago de las tarifas para mantener vigentes los derechos, en los términos señalados por la ley.
- VII. Otorgada la patente, el Instituto procederá a hacer su publicación en la Gaceta.

La utilidad de este documento (con fines de registro) reside en el artículo 167 bis del RIS; donde se establece que, para el caso de solicitar el registro de una molécula nueva, el solicitante deberá presentar el título de patente expedido por el Instituto Mexicano de Propiedad Industrial o, alternativamente y de acuerdo con el listado de productos establecidos en el artículo 47 bis del Reglamento de la Ley de Propiedad Industrial, podrá manifestar bajo protesta de decir la verdad que cumple con las disposiciones aplicables

en materia de patentes. En este último caso la secretaria corroborará con el IMPI que no se invaden derechos de patentes vigentes; esta determinación se hará en un plazo de diez días hábiles posteriores a la solicitud de la SSA, si se determina que se invaden derechos de propiedad la SSA prevendrá al solicitante para que este demuestre que es el propietario de la patente en un plazo no mayor a cinco días hábiles contados a partir de que haya surtido efectos la notificación. Si el IMPI no responde, entonces se procederá a considerar que la respuesta es favorable para el solicitante.

Se podrá solicitar el registro de un genérico respecto de un medicamento cuya sustancia está protegida por una patente, con el fin de realizar los estudios pruebas y producción experimental correspondiente dentro de los tres años anteriores al vencimiento de la patente; el registro sanitario será otorgado al concluir la vigencia de la patente.

4.2.5 Eficacia y seguridad terapéutica.

Antes de obtener el registro sanitario, es imperativo demostrar la seguridad y eficacia de los medicamentos.

Los innovadores (molécula nueva) soportan su eficacia y seguridad con la investigación preclínica y clínica de los medicamentos; en cambio, los medicamentos genéricos no requieren repetir la investigación ya efectuada en los innovadores. La forma de garantizar su eficacia y seguridad es por medio de la realización de pruebas de intercambiabilidad que demuestran que el genérico se comporta igual que el innovador.

Molécula nueva.

Como ya se ha dicho, los medicamentos innovadores o moléculas nuevas soportan su eficacia y seguridad por medio de la investigación básica y clínica necesaria.

La básica de laboratorio y en animales de experimentación estudia el mecanismo de acción, la eficacia y los efectos adversos durante el embarazo, la lactancia, en el embrión,

en el feto, en la descendencia, en la inducción de tumores y en ciertos casos de interacciones medicamentosas.

La clínica analiza el comportamiento del fármaco en el humano, su absorción, niveles sanguíneos, su eliminación, la determinación de la dosis, su eficacia en estudios preliminares; y, posteriormente, en investigaciones en las que se compara el medicamento con placebo y otros productos en un grupo mayor de pacientes, así como la recopilación cuidadosa de los efectos adversos buscados y vigilados intencionalmente.

En México, de acuerdo con la NOM-012-SSA3-2012, se establecen los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Todo proyecto o protocolo de investigación para el empleo de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficiencia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, deberá contar con autorización de la Secretaría antes de iniciar su desarrollo.

La COFEPRIS otorgará esta autorización por conducto de la CAS a través del Área Técnica de Evaluación de Protocolos de Investigación en Seres Humanos, la cual se encarga de registrar, evaluar y emitir el dictamen correspondiente respecto a la información de la "solicitud de autorización de protocolos de investigación en seres humanos" sometida por los usuarios (industria farmacéutica, organizaciones de investigación por contrato, terceros autorizados para intercambiabilidad de medicamentos, instituciones de salud, investigadores independientes, entre otros).

En el Título Quinto de la LGS, se establecen los lineamientos y principios a los cuales debe someterse la investigación en materia de salud que involucre seres humanos o muestras biológicas derivadas de estos. De este Título deriva el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el cual establece que:

1. La investigación en materia de salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de

la sociedad en general; para desarrollar tecnología mexicana en los servicios de salud y para incrementar su productividad, conforme a las bases establecidas en la Ley

2. El desarrollo de la investigación para la salud debe atender los aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación y requiere del establecimiento de criterios técnicos para regular la aplicación de los procedimientos relativos a la correcta utilización de los recursos destinados a ella.

Serán considerados requisitos indispensables para la autorización de una investigación:

- Estimar su duración. Registrando las fechas tentativas de inicio y término, así como el periodo calculado para su desarrollo
- Número necesario de sujetos de investigación
- La justificación de los proyectos o protocolos que debe incluir la información y elementos técnicos suficientes que sustenten que los conocimientos que se pretenden adquirir no es posible obtenerlos por otro medio
- El presupuesto de la investigación. Donde deberá incluirse la disponibilidad de un fondo financiero, así como los mecanismos para garantizar la continuidad del tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendrá derecho el sujeto de investigación, en caso de sufrir daños directamente relacionados con la misma; en este caso el fondo financiero puede ser cubierto con el seguro del estudio.

La conducción de toda investigación estará a cargo de un investigador principal; el cual deberá ser un profesional de la salud con la formación académica y experiencia probada en la materia que le permitan dirigir la investigación que pretenda realizar.

El investigador principal podrá planear y elaborar el proyecto o protocolo de investigación; y deberá dirigir el mismo en apego a los aspectos metodológicos, éticos y de seguridad del sujeto de investigación.

Las responsabilidades del investigador principal serán:

- Seleccionar el número de participantes: personal de apoyo técnico y administrativo que participará en la investigación
- Suspender la investigación en caso de que durante su desarrollo no se garantice la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a la misma.
- Cerciorarse que la carta de consentimiento informado cumpla con los requisitos y supuestos que se indican en el Reglamento
- Abstenerse de obtener personalmente el consentimiento informado de aquellos sujetos de investigación que se encuentren ligados a él por algún tipo de dependencia, ascendencia o subordinación
- Informar al sujeto de investigación, al familiar, tutor o representante legal (durante el desarrollo de la investigación) acerca de las implicaciones de cada maniobra experimental y de las características de su padecimiento. Asimismo, deberá informar (en su caso) acerca de la conveniencia de tomar una opción terapéutica adecuada a sus características particulares.

Para que la solicitud de autorización de un protocolo pueda proceder se debe entregar en el CIS el formato correspondiente (formato de autorizaciones y visitas) y anexar documentación con las siguientes características:

1. El proyecto o protocolo de investigación, el cual deberá contener como mínimo los siguientes elementos:
 - Título del proyecto o protocolo de investigación
 - Marco teórico
 - Definición del problema
 - Antecedentes
 - Justificación
 - Hipótesis
 - Objetivo general
 - Material y métodos
 - Diseño. Criterios de inclusión y exclusión, captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información
 - Referencias bibliográficas

- Nombres y firmas del investigador principal e investigadores asociados (señalar un máximo de 5, en orden de su participación en la investigación)
 - Otros documentos relacionados con el proyecto o protocolo de investigación
2. Escrito libre que contenga la siguiente información:
 - El título del proyecto o protocolo de investigación
 - Nombre del investigador e institución o establecimiento donde se desarrollará la investigación.
 3. Descripción del nivel de riesgo del estudio
 4. Duración prevista señalando mes y año de las fechas estimadas de inicio y término, así como el periodo calculado para el desarrollo de la investigación.
 5. Tipo de investigación de la que se trate
 6. Apoyo externo. Nombre de la institución o establecimiento y tipo de apoyo (recursos humanos, materiales, financieros, asesoría, información y otros)
 7. Copia simple del formato de inscripción de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y (en su caso) de Bioseguridad; con acuse de recibo de la Secretaría.
 8. Carta de autorización del titular de la institución o establecimiento para que se lleve a cabo la investigación o parte de ella en sus instalaciones
 9. En su caso, carta de aceptación expresa del cargo del patrocinador de la investigación, en la que se requiere que estén señaladas y aceptadas las obligaciones y derechos que el proyecto o protocolo de investigación impone al patrocinador. En el caso de personas morales el cargo deberá ser aceptado por la persona facultada para ello o por su representante legal, de acuerdo con su estructura orgánica o régimen constitutivo.
 10. Dictamen favorable de los Comités de Investigación y Ética en la Investigación de la institución o establecimiento en que se llevará a cabo la investigación. En caso de que se incluya el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética será necesario, además, el dictamen favorable del Comité de Seguridad, Radiología y Bioseguridad respectivamente.
 11. Descripción genérica de los recursos con que se cuenta para el manejo de urgencias médicas de acuerdo con el tipo de estudio de investigación que se desarrolle.
 12. Modelo de carta de consentimiento informado en materia de investigación.

13. Seguimiento de la investigación y de los informes técnico-descriptivos.

Una vez que el fármaco que se pretende estudiar posee la autorización para su investigación en humanos, se inicia el estudio clínico a través de las fases de investigación descritas a continuación:

Fase I. Los estudios son realizados principalmente en un pequeño grupo de voluntarios sanos (20-80) por investigadores capaces de evaluar datos farmacológicos y toxicológicos. Los objetivos principales en esta fase son revisar:

- a) La seguridad al valorar la presencia de efectos dañinos
- b) La tolerabilidad al establecer los límites probables de valores de dosis clínicas seguras
- c) La farmacocinética al valorar la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco en estudio

En ocasiones, durante esta fase las pruebas son realizadas en voluntarios enfermos, sobre todo cuando se espera toxicidad del fármaco, como ocurre con los agentes antineoplásicos, ya que no es ético exponer a voluntarios sanos a efectos tóxicos predecibles. En la fase I las pruebas no son ciegas; es decir tanto los sujetos en estudio como los investigadores conocen el medicamento que se está administrando.

Fase II. Cuando en la fase I son obtenidos resultados confiables, el fármaco es estudiado en pacientes con una enfermedad determinada a tratar. Los estudios de fase II, en su mayoría, son estudios experimentales aleatorizados y tienen como propósito valorar la eficacia del fármaco nuevo en la enfermedad para la cual es diseñado.

En esta fase el fármaco es administrado a un número relativamente reducido de pacientes con la enfermedad (20-80), después de una revisión cuidadosa del personal calificado, para determinar la eficacia y seguridad del fármaco. En esta fase el clínico necesita estar familiarizado con la patología que se está tratando y diseña, con frecuencia, un estudio ciego en donde los pacientes desconocen el tratamiento.

Además del grupo que recibe el fármaco nuevo, se incluye otro grupo que recibe el fármaco de referencia (control positivo). La decisión para proceder con ensayos clínicos

en grandes poblaciones se toma en esta fase que emplea un número limitado de pacientes. La carencia de eficacia clínica es una razón común para continuar el estudio.

Fase III. Los estudios de la fase I y II proveen información razonable para detener o continuar el desarrollo del nuevo fármaco. En esta fase, los ensayos clínicos controlados son conducidos por investigadores calificados que controlan una gran población de pacientes; con el propósito de obtener datos que sustenten o no la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco con respecto a un fármaco de referencia. Más de 150 clínicos pueden participar y supervisarán a más de 1,000 a 3,000 pacientes; por esta razón los ensayos que se diseñan tratan de disminuir los errores ocasionados por el sesgo de ambos. En consecuencia se diseñan estudios doble ciego y cruzado; sin embargo, son difíciles de organizar y extremadamente costosos, a menudo, duran de 2 a 10 años.⁸

Cabe señalar que después de cada estudio realizado el investigador principal debe informar al Comité de Ética en la Investigación de todo efecto adverso probable o directamente relacionado con la investigación; así como elaborar y entregar a la SSA los informes técnico-descriptivos, parciales o finales correspondientes.

Molécula Genérica

Los medicamentos genéricos son aquellos que tienen como sustancia activa moléculas conocidas con efectos de eficacia y seguridad ya probados; sustentados con los estudios clínicos que debió realizar el innovador, además de contar con, por lo menos, 20 años (tiempo que dura una patente) de experiencia en el mercado. Por lo que se considera que dicha molécula tiene la eficacia y seguridad suficiente, por lo cual no es necesario repetir los estudios clínicos; sin embargo, este medicamento debe presentar evidencia de que el medicamento del cual se desea obtener el registro se comporta igual que el innovador. La forma de comprobarlo es mediante la realización de pruebas de intercambiabilidad.

Para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos es necesario realizar, de manera científica, pruebas que demuestren que éstos son equivalentes con

respecto al medicamento de referencia dentro de un intervalo definido. Entre las principales pruebas están las de biodisponibilidad, bioequivalencia y la comparación de perfiles de disolución; las cuales están incluidas en la NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Para asegurar la validez de los estudios, es necesario que éstos se realicen de manera científica y técnica, así como con calidad y en apego a la regulación.

De acuerdo con lo anterior los criterios y requisitos generales de Intercambiabilidad (biodisponibilidad o bioequivalencia) serán:

- Realizarse por Terceros Autorizados en territorio nacional con población mexicana.
- Realizarse con un lote de producción elaborado de acuerdo con la NOM-059-SSA1-2013 y que cuente con un certificado de análisis.
- El medicamento de referencia será el indicado en el listado de medicamentos de referencia que emite la SSA por medio de COFEPRIS (Anexo 1) y deberá ser adquirido por el patrocinador o por el Tercero Autorizado, contenido en su envase original y con copia de la factura de compra.
- El medicamento de prueba y de referencia deben tener una fecha de caducidad vigente al momento de ser utilizados en el estudio clínico; de tal manera que, su vigencia abarque toda la duración del estudio. Así como para el medicamento empleado en el estudio de perfil de disolución.
- Los medicamentos de prueba y de referencia deben proporcionarse al Tercero Autorizado en cantidad suficiente para realizar una vez el estudio y que mantenga en resguardo otro tanto.
- Los medicamentos de prueba y de referencia deben contar con un certificado de análisis en el que se señalen las pruebas de control de calidad realizadas, ya sea proporcionado por el patrocinador o por un laboratorio de prueba, Tercero Autorizado.
- Las pruebas de control de calidad de los medicamentos de prueba y de referencia, entre las que se incluyen valoración y uniformidad de dosis expresada como

uniformidad de contenido y, si aplica, disolución, deben realizarse siguiendo los métodos descritos en la FEUM, en farmacopeas reconocidas internacionalmente o métodos analíticos validados.

- El porcentaje de valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopeicos y no debe diferir en más del 5% del medicamento de referencia.
- Las conclusiones de la prueba de intercambiabilidad sólo son válidas para los lotes subsecuentes del medicamento de prueba que se elaboren de acuerdo con la NOM-059-SSA1-2013, que incluyan la validación del proceso de producción y no presenten cambios en la formulación o en el proceso de producción del medicamento que puedan modificar la farmacocinética del medicamento.

Como ya se ha mencionado con anterioridad existen tres tipos de pruebas autorizadas en nuestro país para demostrar la intercambiabilidad de un medicamento, biodisponibilidad, bioequivalencia y la comparación de perfiles de disolución. La necesidad de una u otra prueba la establece la SSA para cada fármaco en particular a través del “ACUERDO por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles”, que un listado que emite de manera periódica el Consejo de Salubridad General; este listado se fundamenta en el sistema de clasificación biofarmaceutica (SCBF).

El SCBF es un marco científico para clasificar a los principios activos con base en su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal, considerando tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal que gobiernan la velocidad y cantidad de absorción del principio activo⁶.

Cuando se cumplen determinados criterios, el SCB puede ser usado como una herramienta para justificar la demostración de equivalencia mediante estudios in-vitro (bioexcepciones) los criterios del sistema de clasificación biofarmaceutica se muestran en la tabla número 12 .

Tabla 12 Criterios del sistema de clasificación biofarmacéutica.

Aspecto	Criterio	Finalidad
DISOLUCION (Fármaco)	Disolución rápida: cuando el 85% o más de la cantidad de fármaco establecida en la etiqueta se disuelve durante 30 min usando el aparato I a 100rpm	Disolución rápida: Asegura que la disolución in vivo no sea la etapa determinante de la absorción.
SOLUBILIDAD (Fármaco)	Solubilidad alta: cuando la dosis más alta del fármaco es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en la gama de pH 1-7.5	Solubilidad alta: Asegura que la solubilidad no sea la etapa determinante de la disolución y por lo tanto el paso determinante de la absorción
PERMEABILIDAD (Fármaco)	Permeabilidad alta: Cuando el grado de absorción del fármaco en humanos es más del 90% de la dosis administrada determinada usando un estudio de balance de masas en ausencia de inestabilidad gastrointestinal	Permeabilidad alta: Asegura que el fármaco es completamente absorbido durante el tiempo de tránsito limitado a través del tracto gastrointestinal.

Una vez que se han establecido los criterios biofarmacéuticos en la tabla número 12 se establece la siguiente clasificación (tabla 13):

Tabla 13 clasificación biofarmaceutica

Clasificación	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Así, con base en la clasificación biofarmacéutica (tabla 13) los medicamentos sólidos orales de liberación inmediata (> 85% liberados en 30 min) que pertenecen a la Clase I están exentos de realizar estudios de equivalencia en humanos; en estos casos, la demostración de equivalencia entre el producto de prueba y el producto de referencia, (siempre que no contengan excipientes que afecten la absorción del principio activo) se

basa solamente en una comparación de perfiles de disolución o estudio de disolución in vitro.

La bioexcepción se extiende a:

Medicamentos con fármacos de clase II. Si se disuelve rápidamente (85% o más en pH 6.8 en 30 mín. o menos) y si el perfil de disolución es similar al producto comparador a pH 1.2, 4.5 y 6.8.

Los medicamentos con fármacos de Clase III. Si el producto a comparar y el de referencia son rápidamente disueltos (85% o más en 15 min o menos a pH 1.2, 4.5 y 6.8) y si aseguran determinados criterios de disolución.

Aquellos fármacos que presentan baja solubilidad y baja permeabilidad pertenecen a la clase IV y no se encuentran exceptuadas de la realización de estudios de equivalencia in vivo.

Con base en lo anterior, en nuestro país se establecen las pruebas efectuar para demostrar la bioequivalencia de acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013 como se muestra en el cuadro número 14.

Tabla 14 Criterios de asignación del tipo de prueba de intercambiabilidad en México.

Criterio	Tipo de prueba	Condición a cumplir para considerarse intercambiable
<p>I. Los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia, son:</p> <p>a. Las soluciones acuosas para uso parenteral, en las que se mantengan las condiciones del medicamento innovador;</p> <p>b. Las soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos.</p> <p>c. Los gases.</p> <p>d. Los medicamentos tópicos de uso no-sistémico, cuya absorción no implique riesgo.</p> <p>e. Los medicamentos para inhalación en solución acuosa.</p> <p>f. Los medicamentos para inhalación en suspensión, que demuestren que el tamaño de la partícula es equivalente con el innovador.</p>	A	Ninguna

Criterio	Tipo de prueba	Condición a cumplir para considerarse intercambiable
II Todos los medicamentos sólidos orales, deberán someterse a pruebas de perfil de disolución.	B	Perfil de disolución
<p>III sólidos orales, con fármacos que requieran para su efecto terapéutico de una concentración estable y precisa, por tener un margen terapéutico estrecho.</p> <p>a. Los medicamentos sólidos orales, con fármacos que requieran para su efecto terapéutico de una concentración estable y precisa, por tener un margen terapéutico estrecho.</p> <p>b. Los medicamentos empleados para enfermedades graves.</p> <p>c. Los medicamentos de los cuales se tenga conocimiento, por reportes previos, que tienen problemas de biodisponibilidad, como es el caso cuando presentan una pobre absorción; un efecto de primer paso acentuado, metabolismo hepático mayor del 70%; eliminación presistémica; ventana de absorción y cinética no lineal.</p> <p>d. Los medicamentos que presenten propiedades fisicoquímicas adversas, como baja solubilidad, inestabilidad y otras similares.</p> <p>e. Los medicamentos que tengan una forma farmacéutica de liberación modificada.</p> <p>f. Los medicamentos que presenten una proporción elevada de excipientes respecto del principio activo.</p> <p>g. Los medicamentos que sean de administración tópica para efecto sistémico, como supositorios, parches transdérmicos, geles de aplicación en mucosas y otros similares.</p> <p>h. Las combinaciones fijas de principios activos para acción sistémica.</p> <p>i. Los medicamentos que sean de administración tópica de efecto no sistémico, cuya absorción sea riesgosa, los cuales deberán demostrar mediante un estudio de biodisponibilidad su no absorción.</p> <p>j. Los antibióticos en presentación sólida con vía de administración oral, que previamente a la prueba de bioequivalencia deberán realizar, como parte de las pruebas de control de calidad, un estudio de concentración mínima inhibitoria.</p>	C	Prueba de bioequivalencia

Los criterios específicos para realizar esta prueba y las directrices a seguir en los casos especiales como para el caso de medicamentos con presentaciones multidosis quedan establecidos en la NOM-177-SSA1-2013 a continuación se mencionan los criterios generales contenidos en la norma:

Perfil de disolución como prueba de intercambiabilidad.

Las condiciones para la prueba de perfiles de disolución deben ser las establecidas en la FEUM y sus suplementos vigentes.

El estudio del perfil de disolución se debe registrar en un protocolo antes de su realización.

En los casos donde se especifiquen estudios de perfiles de disolución en tres medios se llevarán a cabo con el aparato I (canasta) a 100 rpm o el aparato II (paletas) a 50 rpm empleando 900 mL de los medios de disolución siguientes:

- Solución 0.1 N de ácido clorhídrico pH 1.2 o fluido gástrico simulado sin enzima.
- Solución reguladora pH 4.5.
- Solución reguladora pH 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzima.
- Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como el de referencia, en cada uno de los medios de disolución.
- Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos 5 tiempos de muestreo, que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión.
- En los medios de disolución en los que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelva en más del 85% en 15 minutos o menos, no será necesario caracterizar la curva ascendente.
- En cada uno de los medios de disolución utilizar una curva de calibración del estándar de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.
- El volumen extraído puede o no reemplazarse; cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota tomada en cada muestreo.

Validación del método analítico para cuantificar el fármaco disuelto.

La validación del método debe estar descrita en un protocolo, aprobado por el responsable del área analítica, el método analítico para cuantificar muestras de perfiles de disolución, debe cumplir al menos con los siguientes parámetros de desempeño:

- Linealidad. Preparar una curva, por duplicado, al menos con 5 puntos de concentración, sin incluir el punto cero.
- $r > 0.99$.
- Error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.
- Precisión. Con los datos de linealidad del sistema calcular el %CV del factor de respuesta menor o igual al 2%.
- Estabilidad de la muestra. Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable.
- La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final debe ser menor o igual a 3%.
- Determinar que no exista adherencia del fármaco al filtro.
- La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2%.

Evaluación de perfiles de disolución.

El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco y se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo en cada uno de los medios de disolución.

Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio en cada uno de los medios de disolución; si el CV% del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer

tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el f_2 definido en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 * \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{t} \sum_1^t (R_i - P_i)^2}}$$

Dónde:

t = número de tiempos de muestreo.

R_i= Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el i-ésimo tiempo de muestreo.

P_i= Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de prueba en el i-ésimo tiempo de muestreo.

Calcular el valor de f_2 en cada uno de los medios de disolución, comparar los valores promedio desde el primer tiempo de muestreo hasta máximo un tiempo de muestreo después de que el medicamento de referencia ha alcanzado el 85% del fármaco disuelto con un mínimo de 3 puntos, si el valor de f_2 es mayor o igual a 50, en el medio o en los 3 medios de disolución, se considera que los perfiles de disolución son similares.

En el caso que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelvan 85% o más en 15 minutos o menos tiempo, en el medio de disolución, no es necesario emplear el f_2 y los productos se clasifican como de muy rápida disolución.

Una vez concluido el perfil se debe entregar un informe final el cual debe tener la siguiente estructura.

- Portada
- Índice
- Resumen
- Objetivo
- Alcance
- Medicamentos evaluados
- Procedimiento analítico

- Controles de calidad de la prueba, seguimiento y resultados.
- Comparación de los perfiles de disolución.
- Análisis estadístico.
- Conclusiones
- Indicar si existe similitud entre los perfiles estudiados.
- Anexos.

Criterios y requisitos para realizar pruebas de biodisponibilidad o bioequivalencia en humanos.

Las pruebas de intercambiabilidad determinadas por el Consejo de Salubridad General, que se realicen en humanos, se podrán llevar a cabo en sujetos de investigación, sanos o en pacientes, acorde a las características de los fármacos a evaluar y a las recomendaciones de la Secretaría de Salud.

A. Diseño experimental.

El diseño del estudio debe estar basado en el análisis del fármaco inalterado, a menos que no sea posible su cuantificación por limitaciones analíticas, debido a una biotransformación rápida o necesidades específicas del estudio, en cuyo caso, se debe incluir una justificación científica apropiada en el protocolo clínico correspondiente, para el analito que será evaluado.

El diseño del estudio debe ser realizado de tal manera que, el efecto de la formulación pueda ser distinguido de otros efectos; debe estar previamente establecido y justificado científicamente en el protocolo. El procedimiento estadístico utilizado debe evitar la posibilidad de aceptar erróneamente una bioequivalencia que no existe y limitar el riesgo de negar una equivalencia real, es decir un nivel de significancia = 0.05.

Se podrá realizar un estudio piloto antes de proceder con un estudio completo de bioequivalencia, el tamaño de muestra estará definido con base en el objetivo del estudio

y no podrá ser menor de 8 sujetos de investigación pero un estudio piloto no podrá emplearse para dictaminar la bioequivalencia.

Los estudios podrán realizarse mediante un diseño cruzado, cuando esto no sea posible pueden elegirse otros diseños cuyo empleo debe justificarse en el protocolo.

Se pueden aplicar diseños alternativos, como:

Los diseños cruzados o paralelos con muestreo truncado a un mínimo de 72 h para fármacos con vida media larga, los diseños replicados para fármacos de alta variabilidad (CV% intrasujeto mayor o igual al 30%).

La asignación de sujetos de investigación a la secuencia de tratamiento o al producto de investigación, debe hacerse de acuerdo con una tabla de aleatorización o mediante otro método de aleatorización documentado en un PNO.

Los estudios de bioequivalencia para medicamentos de liberación inmediata deben ser realizados bajo condiciones de ayuno a excepción de aquellos casos en donde el esquema de dosificación establecido en la IPP del medicamento de referencia recomiende una administración después de la ingesta de alimentos en estos casos la administración de los medicamentos debe efectuarse a los 30 minutos de haber iniciado la ingesta de los alimentos.

Si el sujeto de investigación presenta vómito en un periodo de tiempo comprendido entre 0 y 2 veces el $t_{máx}$, deberá ser retirado del estudio y eliminado del análisis estadístico.

B. Tamaño de la muestra.

El número de sujetos de investigación a incluir en un estudio convencional de bioequivalencia debe obtenerse del Cuadrado Medio de Error (CME) obtenido en el Análisis de Varianza (ANADEVA); esta información se podrá obtener de un estudio piloto o en la bibliografía científica reconocida internacionalmente y debe satisfacer los criterios a cumplir con respecto al nivel de significancia deseado o error, la potencia estadística no debe ser menor al 80%, el número de sujetos de investigación evaluables no debe ser menor a 12 y se debe especificar previamente en el protocolo y en el informe.

Todos los sujetos de investigación tratados deben ser incluidos en el análisis estadístico, no se permite la sustitución o reemplazo de sujetos de investigación.

C. Protocolo Clínico para las Pruebas de Bioequivalencia.

Cada protocolo de un estudio clínico, debe ser previamente evaluado y dictaminado por el Comité de Ética en Investigación y por el Comité de Investigación, así como autorizado por la COFEPRIS.

Los protocolos deben ser supervisados por el Investigador Principal y autorizados por el Responsable Sanitario.

Toda la información y datos generados en el desarrollo del estudio clínico deben registrarse en el documento fuente en tiempo y forma; estos datos serán trasladados a los formatos de reporte de caso.

D. Selección de sujetos de investigación.

Los sujetos de investigación deben ser registrados en el programa de sujetos de investigación de la COFEPRIS antes de iniciar el primer periodo del estudio.

No deberá existir relación de subordinación entre los sujetos de investigación y los investigadores.

Para obtener el consentimiento informado de los sujetos de investigación, se debe informar de manera clara y objetiva; los riesgos, beneficios, todos los aspectos relevantes de participar en el estudio y firmar el formato del consentimiento informado. Los sujetos de investigación mujeres deben firmar además una carta compromiso de no embarazo.

Todos los documentos en los que los sujetos de investigación autoricen la realización de las pruebas deben estar previamente dictaminados por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación.

Los sujetos de investigación deben ser remunerados en función del riesgo y tiempo empleado en el estudio.

Los criterios de inclusión, exclusión y eliminación deben establecerse en el protocolo correspondiente de acuerdo al perfil del medicamento a estudiar.

Antes de participar en el estudio se debe contar con una descripción detallada de las características antropométricas y exploración física de los sujetos de investigación, así como una historia clínica completa, conforme a las disposiciones jurídicas aplicables.

El sujeto de investigación sólo podrá participar en un estudio cada 3 meses.

Los sujetos de investigación deben ser personas clínicamente sanas y sin antecedentes de hipersensibilidad o alergias al fármaco bajo estudio.

Los sujetos de investigación deben tener una edad entre 18 y 55 años, con un índice de masa corporal entre 18.0 a 27.0 kg/m². El estado de salud de los sujetos de investigación se determina por medio de historia clínica, pruebas de laboratorio y gabinete.

Las pruebas clínicas de laboratorio deben ser como mínimo:

- Examen general de orina.
- Química sanguínea que evalúe la función hepática, la renal, lípidos y glucosa en ayunas.
- Biometría hemática completa con cuenta diferencial.
- Los estudios para descartar la presencia de hepatitis B y C, VIH y VDRL.
- La vigencia de estas pruebas será como máximo de 3 meses siempre que no existan datos clínicos que indiquen algún cambio en el estado de salud de los sujetos de investigación.
- Las pruebas de gabinete deben incluir: electrocardiograma con vigencia de 3 meses, a menos que haya patología reportada en ese periodo.
- Las pruebas cualitativas de abuso de drogas y de embarazo se deben realizar durante el proceso de selección y previo al ingreso en cada periodo del estudio.
- Estas pruebas deben realizarse en laboratorios clínicos y de gabinete que cumplan con las disposiciones jurídicas aplicables; previamente auditado por el Tercero Autorizado y que cuenten con su Licencia Sanitaria y permisos correspondientes.
- Los sujetos de investigación no deben tener antecedentes de abuso y dependencia de alcohol, sustancias psicoactivas o uso crónico de medicamentos.

- No deben haber consumido café, tabaco o bebidas que contengan xantinas como cafeína, teobromina, teofilina, entre otros, que afecten la farmacocinética del fármaco en evaluación, al menos 10 h antes del inicio del estudio.

E. Administración del medicamento.

Los medicamentos que se administren por vía oral deben ingerirse con 250 mL de agua a temperatura ambiente.

En caso de requerirse un volumen diferente u otro líquido, debe justificarse científicamente en el protocolo, así como los tiempos de ingesta de agua antes y después de la administración.

Las condiciones de ayuno deben ser por lo menos 10 h antes de la administración del medicamento y por 2 h como mínimo después de la administración.

El ayuno previo al estudio debe asegurarse mediante internamiento de los sujetos de investigación una noche previa al inicio del estudio.

F. Toma de muestras.

El método de recolección de las muestras y las precauciones que deben tomarse durante el proceso deben establecerse en el protocolo.

Los tiempos para la toma de las muestras deben diseñarse de tal manera que se puedan caracterizar los parámetros farmacocinéticos, particularmente ABC y $C_{m\acute{a}x}$, definiendo el tiempo de tolerancia en el protocolo.

Cualquier desviación debe ser documentada y reportada a la unidad analítica, ser considerada en el análisis estadístico e incluirse en el reporte final.

Debe ser recolectado un número suficiente de muestras para describir el perfil de concentración plasmática respecto al tiempo.

El horario de muestreo debe incluir muestreos frecuentes alrededor del valor de $t_{m\acute{a}x}$ esperado para proporcionar un estimado confiable del $C_{m\acute{a}x}$ y debe ser planeado para evitar que el primer tiempo de muestreo corresponda al $C_{m\acute{a}x}$, de tal manera, que permita caracterizar el 80% del ABC (mínimo 4 $t_{1/2}$ de eliminación, con al menos cuatro muestras

durante la fase log-terminal para obtener la constante de velocidad de eliminación) a excepción de estudios truncados.

G. Manejo de muestras.

Las muestras deben manejarse de acuerdo a los PNOs establecidos y aprobados en la unidad respectiva, que aseguren su correcta separación (pre-proceso), identificación, almacenamiento, trazabilidad, manejo, conservación e integridad, así como traslado y disposición final de las mismas.

H. Estudio clínico.

En los estudios deben registrarse todos los eventos adversos que se presenten.

El registro debe hacerse en las formas de reporte de caso que emplee la unidad clínica y en apego con la NOM-220-SSA1-2012.

Durante la realización del estudio debe haber vigilancia médica continua; debe existir un PNO en donde se establezcan con claridad las medidas a seguir en caso de una contingencia médica, de acuerdo con lo que se establezca en el protocolo y con las características del medicamento en estudio.

Todas las maniobras realizadas en caso de una contingencia médica deben ser registradas y reportadas de acuerdo a lo que establezca el o los PNOs para este efecto.

Se debe contar con un médico competente para atender cualquier eventualidad que ponga en peligro la seguridad o la integridad física de los sujetos de investigación, debe contar asimismo con un equipo completo de resucitación y transporte a un centro hospitalario o a un servicio de urgencias con quien se tenga firmado un contrato de servicios.

El patrocinador del estudio es responsable de asegurarse de que el Tercero Autorizado realiza el estudio de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y al protocolo autorizado.

El patrocinador debe realizar el monitoreo clínico del estudio, apropiado para cada diseño, cuyo reporte debe ser parte anexa del informe final del estudio de intercambiabilidad.

Los Terceros Autorizados que realicen la fase clínica de los estudios de bioequivalencia deben contar con los PNOs, personal, instalaciones, equipo y la infraestructura necesaria para asegurar el bienestar y la seguridad de los sujetos de investigación participantes.

Los Terceros Autorizados deben llevar a cabo el estudio de acuerdo al protocolo; contar con los mecanismos que aseguren la confidencialidad de los datos de los sujetos de investigación, de los estudios y el adecuado resguardo y manejo de los medicamentos y las muestras. Al concluir el estudio clínico, se debe emitir un informe clínico, mismo que se integrará como parte del informe final.

4.2.6 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

El procedimiento idóneo de fabricación de un medicamento es un aspecto indispensable a verificar; pues se ha constatado que los análisis finales del producto terminado no son evidencia suficiente para asegurar su calidad, ya que la calidad depende de la suma de todas las operaciones individuales involucradas en el proceso, es por ello que a fin de obtener productos que cumplan con los requisitos de calidad que la Secretaria de Salud considera mínimos necesarios, se han establecido por escrito los lineamientos y controles que deben de seguir los productores para garantizar la homogeneidad de la calidad.

Estos lineamientos son descritos en las NOM-059-SSA sobre buenas prácticas de fabricación de medicamentos y NOM-164-SSA para el caso de Buenas Practicas de Fabricación de fármacos; el cumplimiento de estas normas es verificado por la Secretaria de Salud por medio de COFEPRIS, quien a su vez lleva a cabo un visita de verificación sanitaria a petición de los interesados, en el sitio de fabricación (establecimiento) sea este nacional o extranjero, emitiendo como resultado de la verificación, un certificado como constancia que acredita la efectividad de los sistemas de calidad en los procesos, métodos de fabricación y que los insumos utilizados durante la fabricación cuentan con un estándar de calidad que garantiza la calidad global del producto final; este certificado tendrá un vigencia de 30 meses a partir de la fecha de expedición y será requisito indispensable contar con dicho certificado vigente para la solicitud de trámite de registro sanitario, así como para poder participar de licitaciones y del programa de liberación simplificada para productos biológicos, entre otros.

Esta verificación se llevara a cabo por línea de fabricación considerando el número de establecimientos que intervienen en ella desde la elaboración del fármaco, la obtención del fármaco y del producto hasta su acondicionamiento.

Las visitas de verificación sanitaria deben realizarse durante el periodo en cual se solicita la inspección.

La solicitud deberá ingresarse 60 días naturales ante de las fechas en que se esté procesando el producto a verificar.

El trámite debe realizarse bajo la homoclave que se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 15 Información necesaria para el llenado del formato de autorizaciones y visitas para la solicitud de una visita de verificación de CBPF

Homoclave	Campos a llenar	Nombre del trámite
COFEPRIS-01-029	1,2,3,5(1,2,4,5,6,7,15,17 y 22)	SOLICITUD DE VISITA DE VERIFICACIÓN SANITARIA PARA CERTIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE FÁRMACOS, MEDICAMENTOS Y OTROS INSUMOS PARA LA SALUD EN ESTABLECIMIENTOS UBICADOS EN MÉXICO Y EN EL EXTRANJERO PARA EL OTORGAMIENTO O PRÓRROGA DEL REGISTRO SANITARIO.

La solicitud de visitas de verificación sanitaria para la certificación de buenas prácticas de fabricación se acompañará de la siguiente información:

- Formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas, debidamente requisitado.
- Original y dos copias del comprobante de pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos.
- Nombre y datos generales del establecimiento solicitante, que deberá contar con el equivalente de la licencia sanitaria expedida por la autoridad competente del país de origen; en caso de que el solicitante no sea el fabricante, deberá presentar la autorización de éste.

- Nombre del fármaco, medicamento o dispositivo médico, para el cual solicita verificación de buenas prácticas de fabricación.
- Nombre y domicilio completo del o los establecimientos involucrados en cada etapa de fabricación del fármaco, medicamento o dispositivo médico.
- Descripción del proceso que se lleva a cabo en cada uno de los establecimientos involucrados.
- Para el caso de fármacos, proceso de fabricación para el cual se solicita verificación de buenas prácticas de fabricación, así como listado y descripción de productos que se elaboran en dicha línea.
- Para el caso de medicamentos, línea de fabricación según forma farmacéutica para la cual se solicita verificación de buenas prácticas de fabricación, así como listado y descripción de productos que se elaboran en dicha línea.
- Nombre del representante legal, responsable sanitario o persona que se designe por parte del establecimiento solicitante para atender la diligencia.
- Documentación técnica de la línea de fabricación a verificar:
 - » Organigramas (general, de los departamentos de producción y de calidad, indicando las líneas de reporte)
 - » Planos del establecimiento y de las áreas de producción.
 - » Esquema de bloques de los procesos de fabricación.
 - » Resumen general del Sistema de Calidad incluyendo validación y calificación.
 - » En el caso de fármacos y medicamentos, información de los dos últimos reportes de revisión anual de los productos a verificar, indicando concretamente: Lotes fabricados, lotes rechazados (indicando motivos), lotes liberados que fueron sujetos a investigación, conclusión y acciones realizadas, número de lotes reprocesados, quejas, devoluciones y retiro de productos en el mercado, así como conclusiones del reporte.
- Los documentos que acompañen a las solicitudes deberán encontrarse redactados en idioma español, en caso contrario, deberán adjuntar a los mismos su respectiva traducción al español, avalada con la firma del responsable sanitario.
- Los documentos expedidos por autoridades de otros países deberán estar apostillados, legalizados y traducidos por perito traductor.

5. MANEJO DE CONTROLADOS

En nuestro país se realizan importantes esfuerzos para el control y la fiscalización de los medicamentos que contienen estupefacientes y psicotrópicos porque son o pueden llegar a ser un problema de salud pública, por su uso inadecuado.

De acuerdo con el artículo 44 del RIS la obtención, elaboración, fabricación, preparación, mezclado, acondicionamiento, envasado, manipulación, almacenamiento, comercialización, importación, exportación, prescripción médica, suministro, posesión, transporte, empleo, uso consumo y en general todo acto relacionado estupefacientes y psicotrópicos solo podrá realizarse con fines médicos y científicos, previa autorización de la Secretaria; por esta razón comúnmente son denominados controlados.

De acuerdo con la clasificación de la LGS los medicamentos que se consideran controlados son aquellos medicamentos que pertenecen a las fracciones I, II y III de la del artículo 226 de la LGS; es decir, I Estupefacientes que requieren para su surtimiento de una receta especial con código de barras; II Psicotrópicos que pueden venderse por una ocasión y se retiene la receta en la farmacia y III Psicotrópicos que se surten hasta tres veces y se deberá cancelar la receta en la tercera ocasión.

5.1. Disposiciones generales

La posesión de materia prima o medicamentos que contengan sustancias controladas es responsabilidad de quien los posea, y deberán contar con documentación que avale la legitimidad de su tenencia y resguardarla por un plazo de tres años.

Se deberá de contar con un sistema de seguridad para guardia y custodia de los insumos controlados así como con libros de control autorizados que son la compilación de registro escritos, con los necesarios para el control de entradas y salidas de los medicamentos controlados, son libretas foliadas, tamaño legal con empastado que impide el desprendimiento de hojas, con separaciones bien delimitadas por producto, y deben cumplir con el formato que indica el suplemento de insumos para la salud de la FEUM.

Para realizar el trámite de autorización de estos libros se debe entregar la siguiente documentación

- Formato de autorizaciones y visitas, el cual debe ser llenado de acuerdo con la tabla número 17.
- Copia de la Licencia Sanitaria
- Copia del Aviso de Responsable Sanitario

Tabla 17 Información necesaria para llenar el formato de autorizaciones y visitas para la autorización de libros de control.

Homoclave	Campos a llenar	Nombre del trámite
COFEPRIS-03-005-B	1,2,3,	Permiso de libros de control de estupefacientes y psicotrópicos

Para la fabricación de lotes de materia prima o medicamentos que sean o contengan estupefacientes o psicotrópicos destinados a obtener registro sanitario, comercialización o para fines científicos serán registrados en el libro de control autorizado, las entradas y salidas de los materiales controlados dichos registros deberán estar firmados por el responsable sanitario del laboratorio.

Se deben incluir los siguientes datos de acuerdo con el artículo 47 del RIS:

- I. El nombre de la materia prima
- II. El número de lote
- III. La procedencia
- IV. La cantidad a utilizar y balance
- V. El uso y destino que se dará a la misma
- VI. Resumen del proceso

La SSA podrá verificar a través de una orden de visita, las operaciones y datos declarados los cuales quedaran registrados en el libro de control correspondiente.

Adicionalmente a los libro de control se debe notificar mediante un aviso, a la SSA; una previsión de las cantidades que utilizara durante el año siguiente, esta previsión debe realizarse entre los meses de enero-mayo, según lo dispuesto el artículo 49 del RIS.

Este tipo de medicamentos no podrán presentarse en muestras médicas y solo podrán expendirse en establecimientos que cuenten con Licencia Sanitaria, la importación y exportación de los mismos no podrá realizarse en ningún caso por vía postal.

Se debe notificar de inmediato a la SSA las actividades extraordinarias que involucren volúmenes extraordinarios, desapariciones o cualquier caso en el que se tengan motivos infundados para considerar que puede haber desvió de dichas sustancias.

Anualmente se debe realizar un balance que consiste en verificar que las cantidades de insumos controlados existentes coincidan con las entradas y salidas en los libros de control, este balance estará respaldado por las facturas de compra.

El balance anual para la ONU se realiza a solicitud de la misma por orden alfabético a cada uno de los establecimientos que manejen estupefacientes y psicotrópicos, dentro de los primeros meses del año (enero-mayo) con la información contenida en los libros de control autorizados previamente por la SSA.

5.2 Estupefacientes

“Estupefaciente: sustancia que, además de su efecto terapéutico, tiene efectos secundarios como somnolencia y sensaciones placenteras, que pueden crear adicción.” (psiconeurofarmacología, 1988)

En el artículo 234 de la LGS se establecen a modo de lista (anexo 3.1) las sustancias que se consideran estupefacientes y se especifica que también serán considerados estupefacientes y/o psicotrópicos los isómeros de la lista antes mencionada, así como cualquier otro producto derivado o preparado que contenga las sustancias antes señaladas, sus precursores químicos y en general, los de naturaleza análoga y cualquier otra sustancia que determine la SSA o el Consejo General de Salubridad, las listas correspondientes se publican en el diario oficial de la federación.

Según el artículo 237 queda prohibida la siembra, cultivo, cosecha, elaboración, preparación, acondicionamiento, adquisición, posesión comercio transporte en cualquier forma, precisión médica, suministro empleo, uso consumo y en general todo acto relacionado con opio preparado, para fumar, diacetilmorfina, o heroína, sus sales o preparados, cannabis sativa, indica, y americana ó marihuana, papaver somniferum o adormidera, paver bacteatum y erythroxilon novogratense o coca, en cualquiera de sus formas, derivados o preparaciones y únicamente para fines de investigación se podrá obtener una autorización de adquisición según los dispuesto en el artículo 238 de la LGS cuando se haya presentado un protocolo de investigación autorizado, y se deberá comunicar el resultado de la investigación efectuadas y como fueron utilizadas.

Según el artículo 240 de LGS solo podrán prescribir estupefacientes los profesionales que a continuación se describen:

- Médicos cirujanos
- Los médicos veterinarios
- Cirujanos dentistas para casos odontológicos

Las prescripciones de estupefacientes se harán en recetas especiales que contendrán, un código de barras asignado por la Secretaria de Salud, o por las autoridades sanitarias estatales y deben cumplir con los siguientes requisitos como mínimo según el artículo 241 de la LGS:

- I. Deberán ser formuladas para tratamientos no mayores a 30 días
- II. La cantidad máxima de unidades prescritas por día deberá ajustarse con las indicaciones terapéuticas del producto.

5.3 Psicotrópicos

“Psicotrópicos: sustancias químicas que modifican las sensaciones, el humor, la conciencia y otras funciones psicológicas y conductuales”, (psiconeurofarmacología, 1988)

La LGS en el artículo 245 clasifica a los psicotrópicos en relación a las medidas de vigilancia que deberán adoptar las autoridades sanitarias en:

- I. Las que tienen valor terapéutico escaso o nulo y que por ser susceptibles de uso indebido o abuso constituyen un problema especialmente grave para la salud pública.
- II. Las que tienen algún valor terapéutico, pero constituyen un problema grave para la salud pública.
- III. Las que tienen valor terapéutico, pero constituyen un problema para la salud.
- IV. Las que tiene amplios usos terapéuticos y constituyen un problema menor para la salud pública
- V. Las que carecen de valor terapéutico y se utilizan corrientemente en la industria, mismas que se determinaran en las disposiciones reglamentarias correspondientes

Igual que en el caso de estupefacientes y según el artículo 248 de la LGS queda prohibida la siembra, cultivo, cosecha, elaboración, preparación, acondicionamiento, adquisición, posesión comercio transporte en cualquier forma, prescripción médica, suministro, empleo, uso consumo y en general todo acto relacionado con las sustancias incluidas en la clasificación I de psicotrópicos (anexo 1) y únicamente para fines de investigación, se podrá obtener una autorización de adquisición según lo dispuesto en el artículo 249 de la LGS cuando se haya presentado un protocolo de investigación autorizado, y se deberá comunicar el resultado de la investigación efectuada y como fueron utilizadas.

En el artículo 253 de la LGS se establece que las sustancias psicotrópicas propias de la clasificación IV requerirán para su venta o suministro receta médica que contenga el número de cedula profesional del médico que la expida, y podrá surtirse hasta tres veces, con una vigencia de seis meses, contados a partir de la fecha de su expedición y no requerirá ser retenida por la farmacia las primeras dos veces que se surta (medicamento fracción III según la clasificación del artículo 226 de la LGS).

6. FARMACOVIGILANCIA

El uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación riesgo/beneficio. De manera general, un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable.

Las reacciones adversas de los medicamentos se definen como: "Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el humano para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica" (Organización Mundial de la Salud -OMS-, 2002) y la farmacovigilancia como:

"La ciencia que versa sobre la forma de: recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nueva acerca de las reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes" (Organización Mundial de la Salud -OMS-, 2002).

La detección de las reacciones adversas de los medicamentos se lleva a cabo de manera inicial en los estudios clínicos, en los cuales se obtiene información limitada, lo que a su vez hace necesario continuar con esta tarea durante su comercialización, para así detectar las reacciones adversas poco frecuentes (incidencia $<1/1\ 000$), de inicio tardío o en poblaciones específicas (niños, ancianos, mujeres embarazadas, entre otros), dado que en este momento ya se incluyen a todo tipo de sujetos.

En México, la farmacovigilancia inicia oficialmente en 1995, cuando la autoridad sanitaria (Secretaría de Salud) (Secretaría de Salud., 2013), como parte de las Reformas del Sector Salud 1995-2000, implementa dentro del programa de control y vigilancia de medicamentos, el Programa Permanente de Farmacovigilancia, que para dar cumplimiento a las actividades de farmacovigilancia instituye la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) como unidad coordinadora y el establecimiento de Centros de Farmacovigilancia en cada entidad federativa, con el objetivo de fortalecer la racionalización y optimización de la terapéutica mexicana, y así poder detectar

oportunamente, problemas potenciales relacionados con los mismos. El Programa Permanente de Farmacovigilancia sigue los lineamientos establecidos por la Organización Mundial de la Salud y se integra en 1999 al Programa Internacional de Monitoreo de los medicamentos con sede en Uppsala, Suecia.

Los lineamientos sobre la farmacovigilancia se encuentran contenidos en la NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican como se muestra en la figura 4.

Los profesionales de la salud tienen la obligación de notificar todas las sospechas, eventos y reacciones adversas tanto esperadas como no esperadas, que tengan conocimiento, en forma directa a los centros o unidades de farmacovigilancia.

La notificación se llevará a cabo:

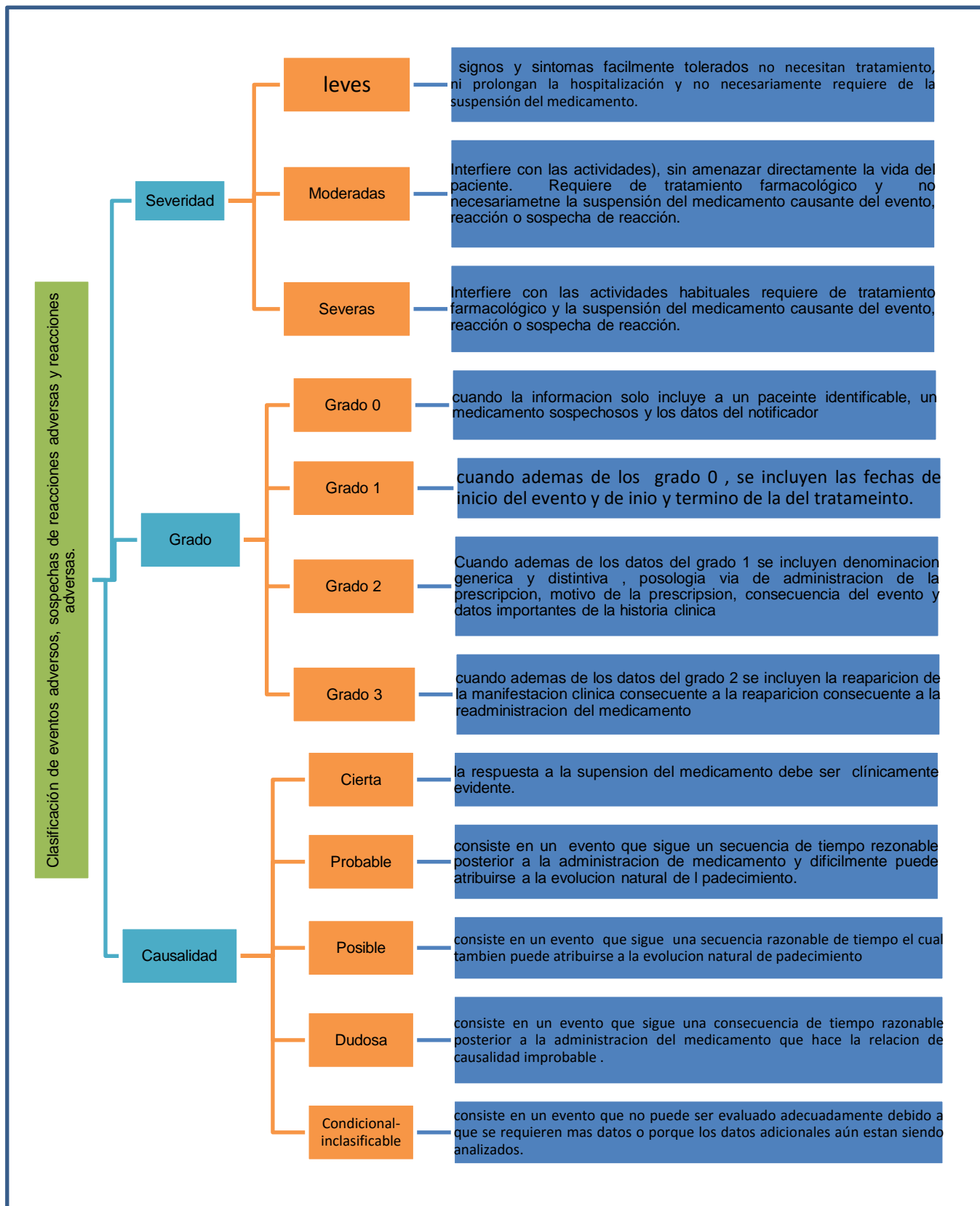
- Durante la atención médica.
- En los estudios clínicos fase I, II, III y IV de intervención, de los cuales se reportarán todos los eventos adversos.
- Durante las actividades del plan de manejo de riesgos.
- Durante el Programa Nacional de Vacunación.

Las notificaciones identificadas en la literatura científica por la unidad de farmacovigilancia del titular del registro sanitario o su representante legal en México, deberá incluirse en los reportes periódicos de seguridad, por lo tanto no será necesario enviar de manera individual al CNFV.

Los medios de envío serán los siguientes:

- Por correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx
- Por teléfono: (55) 50805200 extensión: 1452.
- A través del Centro Integral de Servicios (CIS) en Oklahoma No. 14, Col. Nápoles, C.P. 03810, Deleg. Benito Juárez, México, D.F.
- A través de la página de la COFEPRIS. www.cofepris.gob.mx

Figura 4 Clasificación de eventos adversos, sospechas de reacciones adversas y reacciones adversas según la NOM-220-SSA1-2012.



Las Unidades de Farmacovigilancia de Empresas Farmacéuticas titulares de registros sanitarios están obligadas a:

1. asegurar la notificación al CNFV que tengan conocimiento y que pudiera haber sido causada por los medicamentos que se consumen en el territorio nacional y serán responsables de las siguientes actividades:
2. Contar con un responsable, que deberá tener un perfil profesional relacionado con las ciencias químicas, médicas o farmacéuticas que debe asegurar que todos los eventos adversos de los estudios clínicos y sospechas de reacciones adversas a los medicamentos recibidas en su Unidad de Farmacovigilancia, sean enviadas al CNFV.
3. Informar al CNFV la identidad del profesional responsable de la unidad de farmacovigilancia designado, quien será el único interlocutor válido en términos de Farmacovigilancia ante el CNFV.
4. Elaborar y vigilar el cumplimiento del manual de procedimientos del área de farmacovigilancia, que deberá cumplir con lo señalado en la normatividad y guías vigentes, el cual contará con procedimientos que contemplen la descripción y desarrollo de las siguientes actividades como mínimo:
 - 1) Recibir y registrar cualquier notificación proveniente de:
 - Cualquier fuente documental (notificaciones de pacientes y profesionales de la salud, reportes de estudios clínicos, así como de la literatura científica y médica).
 - Situaciones de mal uso, errores de medicación, ineffectividad terapéutica, abuso, sobredosis, transmisión de agentes infecciosos, evento relacionado con la calidad y cualquier exposición a un medicamento durante el embarazo y la lactancia.
 - 2) Llenar el formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos establecido por el CNFV.
 - 3) Detectar la duplicidad de los datos de la notificación.

- 4) Validar los datos de la notificación.
- 5) Codificar el formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos.
5. Enviar al CNFV las notificaciones en los tiempos establecidos.
6. Elaborar e implementar un programa de capacitación en Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.
7. Sistematizar mediante la digitalización el registro de los datos de farmacovigilancia para su tratamiento estadístico.
8. Elaborar y enviar al CNFV los reportes periódicos de seguridad.
9. Elaborar y enviar al CNFV el informe de seguridad en México.
10. Elaborar y enviar al CNFV un Plan de manejo de riesgo.
11. Elaborar y enviar al CNFV el reporte de seguridad en estudios clínicos.
12. Investigar y realizar seguimiento de casos reportados (notificaciones reportadas).

Para moléculas nuevas de medicamentos, el titular de registro sanitario, su representante legal en México o del responsable sanitario del titular del registro sanitario, con la participación de su Unidad de farmacovigilancia, deberá formular un plan de manejo de riesgos que se presentará al CNFV conforme a lo acordado en el comité de moléculas nuevas, cuya implementación deberá ser avalada por el CNFV.

6.1 Reportes periódicos de seguridad.

El reporte periódico de seguridad (RPS) es un documento que contiene el resumen de la información nacional e internacional actualizada sobre la seguridad de una forma farmacéutica, elaborado por la unidad de Farmacovigilancia y emitido por el titular del registro sanitario del medicamento o su representante legal en el país.

El reporte periódico de seguridad deberán contener como mínimo los siguientes puntos:

- Portada.
- Introducción.
- Estado de la autorización en el mercado nacional e internacional.
- Actualización de las acciones tomadas por las autoridades reguladoras por razones de seguridad.
- Cambios a la información de referencia del producto.
- Pacientes expuestos. El cual se calculara con la siguiente fórmula :

$$N^{\circ} \text{ de pacientes expuestos} = \frac{\text{número de unidades vendidas} \times \text{concentración}}{\text{dosis diaria definida}}$$

- Presentación de casos individuales.
- Estudios clínicos, cuando aplique.
- Otra información.
- Evaluación general de la seguridad; se coloca la experiencia que ha tenido el registro a lo largo de su comercialización.
- Conclusiones.
- Información para prescribir amplia autorizada y actualizada del medicamento en México.
- Ficha técnica nacional en el formato publicado por el CNFV, que deberá contener la siguiente información: número total de casos reportados, número de casos por sospecha de reacción adversa o evento adverso, número y descripción de las características de las sospechas de reacción adversa o evento adverso graves,

reacciones adversas inesperadas incluyendo la naturaleza, frecuencia y gravedad de la reacción, número de unidades comercializadas del medicamento, así como cualquier dato que pueda ayudar a estimar la cantidad de pacientes expuestos.

Estos reportes deberán ser enviados respetando los tiempos de envío con base a la fecha de registro sanitario en México. (Tabla 18 tiempos de envío del RPS al CNFV).

Para el caso de medicamentos autorizados y no comercializados se inicia el envío de RPS una vez iniciada la comercialización respetando los tiempos de envío con base a la fecha de registro sanitario en México.

Tabla 18 Tiempos de envío del RPS al CNFV

Años transcurridos desde la fecha de registro	Periodo que debe cumplir el reporte	Numero de informes totales enviados durante el periodo	Días de tolerancia para envío del reporte una vez transcurrido el periodo
0-2 años	6 meses	4	70 días naturales
3-5 años	1 año	3	90 días naturales
Más de 5 años	5 años	N/A	90 días naturales

Los RPS serán entregados por Registro sanitario y en español o inglés, acompañado de copia simple del registro sanitario, en un dispositivo electrónico anexado a la carta de sometimiento.

6.2 Informe de Farmacovigilancia.

El Informe de Farmacovigilancia es el requisito solicitado para efectos de la Prórroga de Registro Sanitario, el titular de registro deberá presentar el informe de Farmacovigilancia, como parte de su solicitud, el cual contendrá los siguientes acuses:

- Informe de seguridad en México, el cual será entregado 2 meses antes del sometimiento del trámite para la prórroga de registro sanitario.
- RPS conforme a los tiempos establecidos
- Reporte de seguridad de estudios clínicos, cuando aplique.
- Planes de manejo de riesgos.

6.3 Plan de manejo de riesgos

Es un documento que describe las actividades e intervenciones designadas para detectar, caracterizar y prevenir los potenciales riesgos previamente identificados, relacionados con los medicamentos, incluyendo la medición de la efectividad de dichas intervenciones.

Se elabora cuando:

- Se registren como moléculas nuevas en el país cuando así se acuerde en la reunión con el comité de moléculas nuevas (CMN).
- Se ha identificado un riesgo potencial.
- A solicitud de la autoridad sanitaria con base en la justificación técnica correspondiente.
- En productos biotecnológicos (innovadores y biocomparables), biológicos y huérfanos.

Se llevan a cabo en las fases preclínica, clínica y de comercialización. Deberán tener objetivos prácticos, específicos y medibles para poder alcanzar la meta y esto dependerá del tipo, frecuencia y severidad del riesgo. Consta de tres partes:

- 1) especificación sobre la seguridad del producto
- 2) plan de Farmacovigilancia
- 3) plan de minimización de riesgos (acciones propuestas para minimizar los problemas relacionados a la seguridad).

7. Publicidad.

7.1 Disposiciones generales

La diversidad de productos y servicios que se comercializan en el mercado cada vez es más amplia, por lo que su entorno competitivo se agudiza; así la publicidad funge un papel fundamental ya que es un motor comercial para la industria. En este sentido la regulación publicitaria es muy importante en los procesos de comercialización vinculados a la ética publicitaria y responsabilidad social, para favorecer la información veraz con respecto a productos y servicios vinculados a la salud.

La COFEPRIS promueve con la industria y con las entidades federativas los lineamientos publicitarios de carácter técnico que apoyan la ética publicitaria y la autorregulación con el fin de prevenir posibles fraudes a la población o riesgos por exposición a publicidad engañosa; y así mejorar la toma de decisión de los consumidores con respecto a su salud.

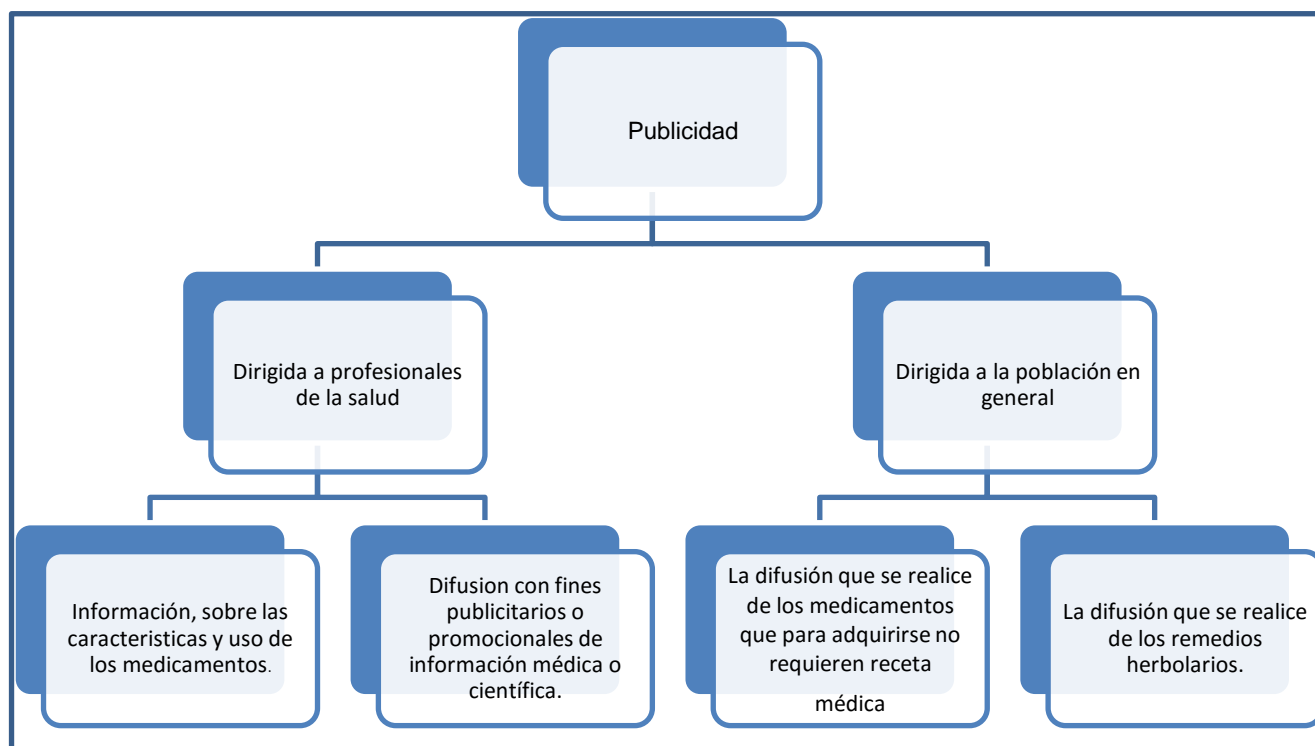
Para el cumplimiento de la misión de la COFEPRIS en materia publicitaria, la Subdirección Ejecutiva de Autorización Sanitaria adscrita a la Comisión de Autorización Sanitaria, ha puntualizado como principal objetivo:

Proteger a la población contra riesgos sanitarios de la exposición a mensajes que promuevan:

- Un producto de riesgo
- El uso o consumo inadecuado de un producto
- Hábitos y conductas relacionadas con riesgos sanitarios, principalmente, en población vulnerable.
- Un servicio de salud vinculado a prácticas riesgosas

En materia de medicamentos, la publicidad se clasifica de acuerdo con el diagrama 2 :

Diagrama 2 Clasificación de publicidad de acuerdo con el reglamento en materia de publicidad de la ley general de salud.



La Información médica es la dirigida a los profesionales de la salud, a través de materiales fílmicos, grabados o impresos, mediante demostraciones objetivas, exhibiciones o exposiciones sobre las enfermedades del ser humano, su prevención, tratamiento y rehabilitación y la información científica es la dirigida a los profesionales de la salud sobre la farmacología de los principios activos y la utilidad terapéutica de los productos en el organismo humano.

En la publicidad de los medicamentos en general, sólo se podrá hacer referencia a características específicas de calidad, cuando éstas hayan sido reconocidas expresamente en la autorización sanitaria respectiva.

7.1.1 Publicidad dirigida a la población en general

La publicidad de medicamentos dirigida a la población en general podrá incluir la descripción de las enfermedades propias del ser humano, diagnóstico, tratamiento,

prevención o rehabilitación expresada en los términos de su registro sanitario y en lenguaje adecuado al público al que va dirigida. Estos mensajes siempre deberán identificar al emisor con la marca del producto o su razón social.

La publicidad de medicamentos y remedios herbolarios dirigida a la población en general, deberá:

- I. Incluir en forma visual para impresos, auditiva para radio, así como visual y auditiva para cine y televisión la leyenda: Consulte a su médico, así como expresar la precaución correspondiente cuando el uso de los medicamentos represente algún peligro ante la presencia de cualquier cuadro clínico o patológico coexistente.

No se autorizará la publicidad de medicamentos dirigida a la población en general cuando:

- Los presente como solución definitiva en el tratamiento preventivo, curativo o rehabilitatorio de una determinada enfermedad
- Indique o sugiera su uso en relación con sintomatologías distintas a las expresadas en la autorización sanitaria del producto.
- Altere la información sobre posología que haya autorizado la SSA
- Promueva su consumo a través de sorteos, rifas, concursos, coleccionables u otros eventos en los que intervenga el azar.
- Promueva el consumo ofreciendo a cambio cualquier otro producto o servicio;
- Haga uso de declaraciones o testimoniales que puedan confundir al público o no estén debidamente sustentados;
- Emplee técnicas de caricaturización que puedan confundir e inducir a los menores de edad al consumo de los productos.

7.1.2 Publicidad dirigida a profesionales de la salud

La publicidad 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, y deberá basarse en la información para prescribir medicamentos.

La publicidad de estupefacientes y sustancias psicotrópicas se autorizará cuando se trate de productos que tengan utilidad terapéutica, y se dirija a los profesionales de la salud.

Los artículos promocionales, no estarán sujetos a autorización previa ni a la leyenda precautoria, cuando únicamente se incluya la denominación distintiva, la denominación genérica o la razón social.

No requerirán autorización las muestras de obsequio, entendidas éstas como los ejemplares de los productos, que se utilizan con el propósito de darlos a conocer mediante su distribución gratuita, que cumplan con los requisitos y especificaciones para los originales de venta al público y sólo contengan un número menor de unidades.

Las muestras de obsequio de medicamentos que sólo pueden adquirirse con receta médica, no podrán distribuirse al público en general.

Tanto éstas como las de medicamentos de libre acceso, no podrán distribuirse a menores de edad.

7.1.3 Medicamentos Genéricos Intercambiables

Las especialidades farmacéuticas incluidas en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, serán las únicas que podrán utilizar en su publicidad las leyendas, siglas, denominaciones y adjetivos siguientes:

- Las siglas GI, su símbolo o logotipo.
- La denominación medicamento genérico intercambiable, o bien, las expresiones genérico o intercambiable.
- Cualquier otra expresión, palabra, imagen o símbolo cuyo fin sea inducir al consumidor a la idea de que el medicamento publicitado es sustitutivo del producto original o innovador.

7.2 Autorizaciones publicitarias

Los anunciantes deberán obtener, en su caso, la autorización o el aviso sellado por la Secretaría, según el producto o servicio que se anuncie y deberá presentar al medio de difusión cuyos servicios utilice, copia certificada de la carátula del registro sanitario vigente, en caso de tratarse de un producto sujeto a esta autorización sanitaria y del permiso o aviso presentado ante la Secretaría.

7.2.1 Permisos de publicidad

De acuerdo con el artículo 79 del reglamento en materia de publicidad de la LGS Requiere permiso de la Secretaría la publicidad relativa a:

- I. Prestación de servicios de salud, salvo cuando se trate de servicios otorgados en forma individual.
- II. Suplementos alimenticios y productos biotecnológicos.
- III. Bebidas alcohólicas y tabaco.
- IV. Medicamentos y remedios herbolarios
- V. Equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgico y de curación, y productos higiénicos;
 - I. Servicios y procedimientos de embellecimiento;
 - II. Plaguicidas, excepto cuando se trate de información técnica;
 - III. Nutrientes vegetales cuando, de conformidad con las normas oficiales mexicanas, tengan características tóxicas.
 - IV. Sustancias tóxicas o peligrosas, cuando se trate de productos sujetos a control sanitario en
 - V. Alimentos y bebidas no alcohólicas que se difundan por televisión abierta, televisión restringida y salas de exhibición cinematográfica
- VI. Cuando la publicidad se dirija a la población en general.

Para obtener el permiso de publicidad deberá presentar:

- Formato de publicidad debidamente requisitado.
- Copia simple del comprobante de pago de derechos.
- Nombre del producto o servicio a publicitarse.
- Número de registro sanitario del producto.
- Número de la licencia sanitaria o aviso de funcionamiento
- Características de la difusión, que considere:
 - ❖ medio publicitario que se utilizará.
 - ❖ duración o tamaño del anuncio publicitario.
 - ❖ número de versiones del anuncio.
 - ❖ título del o los anuncios
 - ❖ Agencia de publicidad.
- Proyecto de publicidad, en dos tantos.
- Documentación que dé sustento a las afirmaciones hechas en la publicidad
- Marbete autorizado

Se deberá solicitar con la homoclave

Tabla 19 Información necesaria para el llenado del formato de publicidad para la obtención de un permiso de publicidad.

Homoclave	Campos a llenar	Nombre del tramite
COFEPRIS-02-001-B	1,2,3,4 (1,2,3,4, 5 y 6)	Modalidad B Insumos para la salud. (medicamentos, remedios herbolarios y productos biotecnológicos)

La Secretaría tendrá cinco días para resolver la solicitud, en los casos en que se presente dictamen por parte de un tercero autorizado de que la publicidad cumple la legislación sanitaria, o se trate de interesados que hayan suscrito los códigos de ética y veinte días en los demás casos.

Los permisos de publicidad se otorgarán por tiempo indeterminado.

El titular del permiso no podrá introducir a la publicidad autorizada ninguna modificación que haga variar las características que sirvieron de base para el otorgamiento del permiso respectivo, excepto cuando tal modificación sea ordenada por otra autoridad en ejercicio de sus atribuciones, lo cual deberá ser hecho del conocimiento de la Secretaría, previamente a su difusión.

7.2.2 Avisos de publicidad

Requiere presentar aviso ante la Secretaría la publicidad relativa a:

Insumos para la salud, cuando se dirija a profesionales de la salud, y Alimentos y bebidas no alcohólicas, que se difundan por televisión abierta, televisión restringida y salas de exhibición cinematográfica cuando dichos productos.

Para solicitar un aviso de publicidad se deberá presentar:

- Formato de Publicidad debidamente llenado.
- El proyecto de publicidad, en dos tantos (preferentemente a color).
- La documentación que dé sustento a las afirmaciones hechas en la publicidad.
- El número de registro sanitario, en su caso.
- El número de la licencia sanitaria o copia del aviso de funcionamiento, en su caso.

El formato deberá equidistarse con la homoclave:

Tabla 20 Información necesaria para el llenado del formato de publicidad para la obtención de un aviso de publicidad.

Homoclave	Campos a llenar	Nombre del tramite
COFEPRIS-02-001-C	1,2,3,4 (1,2,3,4, 5 y 6), 5	Modalidad C Insumos para la salud. Cuando se dirija a profesionales de la salud (medicamentos y dispositivos médicos)

7.3 Copy Advice , Análisis Publicitario

El copy advise forma parte de la comisión de fomento sanitario, tiene el objetivo de prevenir posibles controversias y en un futuro, posibles impugnaciones y es una herramienta de apoyo para los Usuarios, un pre-análisis de los proyectos de Publicidad antes de someter a solicitud de permiso publicitario y es un servicio de consulta sin costo.

Los proyectos de Publicidad son recibidos por correo electrónico, son analizados por el equipo multidisciplinario de Copy Advice de acuerdo a la Ley General de Salud y su reglamento en Materia de Publicidad.

Posteriormente se entregan los resultados por la misma vía, en un período mínimo de una semana.

Para hacer una consulta se debe enviar un correo electrónico a la dirección copyadvice@cofepris.gob.mx con los datos de contacto, (Empresa, dirección, nombre y teléfonos con quien se llevará a cabo la comunicación) y el proyecto publicitario en formato pdf, especificados con nombre del insumo o producto, tipo de medio, versión, el registro del producto y los marbetes actualizados.

El tiempo mínimo de espera para resultados es de una semana, los resultados pueden ser 3 estatus:

1. Ok para trámite, que es un proyecto procedente,
2. Pendiente, es un proyecto que podría realizar adecuaciones o modificaciones para cumplir con las disposiciones legales aplicables.
3. No procede, al obtener esta respuesta se sugiere presentar un nuevo proyecto. En los estatus pendiente y no procede, se anexan observaciones y/o posibles artículos en conflicto.

Todos los proyectos obtendrán un número de folio. En caso de tener un estatus procedente, al momento de presentar el proyecto a solicitud de permiso, este folio deberá formar parte de la versión publicitaria y será el único elemento que podrá integrarse en los documentos e información correspondientes a la solicitud.

Este número de folio no es en ningún caso una autorización o permiso de Publicidad, únicamente es para estadísticas internas del uso de este mecanismo preventivo.

7.4 La Asociación de Fabricantes de Medicamentos de Libre Acceso, (AFAMELA)

La Asociación de Fabricantes de Medicamentos de Libre Acceso, A.C., (AFAMELA), es una asociación civil que impulsa el ejercicio de la automedicación responsable en México.

AFAMELA en nuestro país, ha promovido el conocimiento, comprensión y expansión de los alcances y beneficios del autocuidado y la automedicación responsable, a través de:

- El desarrollo de programas de información acerca de los beneficios que aportan estas dos prácticas a la salud y bienestar de los individuos y a la sustentabilidad del Sistema de Salud
- La elaboración y adhesión a Códigos de Ética Publicitaria que propicien que los anuncios de los medicamentos de libre acceso o venta sin receta de sus asociados sean veraces y no induzcan a confusión o engaño
- Impulsar el uso adecuado de los medicamentos de libre acceso, a fin de que éstos provean los resultados que se esperan de ellos y se evite cualquier efecto secundario derivado de un uso incorrecto de los mismos
- Promover el desarrollo y adopción de criterios que hagan posible poner en mano de los usuarios o consumidores, un mayor número y variedad de medicamentos de libre acceso, en la medida que cumplan con las características de seguridad, eficacia y vía de administración que los caracterizan

(Asociación de Fabricantes de Medicamentos de Libre Acceso, 2006)

AFAMELA ha logrado los siguientes acuerdos con la Comisión Federal Para la Protección Contra Riesgos (COFEPRIS):

- La elaboración de Lineamientos para el Uso de Denominaciones Distintivas de medicamentos que norman el manejo de marcas paraguas o "umbrella" para

medicamentos de libre acceso o venta sin receta, así como de extensiones de línea tanto para este tipo de medicamentos, como para los de receta o prescripción.

- La firma de un Convenio de Autorregulación en Publicidad que permite a las empresas que forman parte de esta Asociación, obtener respuesta a las solicitudes de autorización que someten a la COFEPRIS en un máximo de 5 días hábiles, y en caso de no recibir respuesta en ese lapso de tiempo, proceder a la producción o impresión de su anuncio y a solicitarle al medio que pague dicho anuncio
- El establecimiento de diversos Lineamientos para la realización de Ofertas y Promociones con medicamentos de libre acceso y productos de diversa índole, dispositivos médicos, obsequios, etc., que hagan posible mantener dichos medicamentos en la mente de los consumidores o usuarios, sin inducirles a su compra
- El desarrollo de un esquema basado en evidencias de uso de los consumidores y usuarios de los medicamentos de libre acceso, gracias al cual es factible que dichos consumidores o usuarios son capaces de encontrar y entender efectivamente la información relativa a indicaciones, modo de empleo, dosis, contraindicaciones, precauciones, etc., que aparecen en las etiquetas de dichos medicamentos y, de esta forma, contar con un elevado grado de seguridad de que los medicamentos en cuestión serán correctamente utilizados.

8. IMPORTACIÓN Y EXPORTACIÓN

8.1 Permisos de importación

8.1.1 Importación de productos no controlados

Con la entrada de México al Tratado de Libre Comercio (TLC) en 1986 se acordó la disminución de aranceles de materias primas y simultáneamente se eliminó la negativa de importación si había producción nacional; como consecuencia se empezaron a adquirir en otros países por ser económicamente ventajoso, para el año 2003 la industria

farmacéutica en México fabricaba el 86% de las necesidades de los medicamentos del país, principalmente a partir de principios activos provenientes del extranjero (Secretaría de Salud, 2005).

Adicionalmente con la eliminación del requisito de planta en el año 2008, se permitirá importar a México medicamentos elaborados por laboratorios que no están establecidos en el territorio mexicano.

Naturalmente la importación de materias primas y productos terminados por parte de los laboratorios farmacéuticos es confines de comercialización, pero para que las empresas puedan utilizarlas, estas deben contar con un CBPF ó Certificado de producto farmacéutico (por sus siglas en ingles CPP) para el caso de países que no expidan CBPF como E.U. o Canadá, el cual debe ser expedido una agencia regulatoria reconocida por COFEPRIS debidamente legalizadas o apostilladas según sea el caso.

Las autoridades reconocidas por COFEPRIS 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)
- Therapeutic Goods Administration (TGA de Australia).

En caso de no contar con este documento el interesado en comercializar el producto deberá solicitar una visita in-situ con el fin de que la COFEPRIS a través de la COS verifique que el fabricante cumple con los lineamientos de las CBPF.

Después de las visita si la el dictamine por parte de la secretaria resulta favorable esta emitirá un CBPF valido por 30 meses.

Para el caso de importación de medicamentos solo se podrán importar medicamentos cuya fecha de caducidad sea mayor a doces meses, contados a partir de la entrada de los medicamentos al país, los importadores deberán avisar a la Secretaría del arribo de los medicamentos dentro de los cinco días posteriores al despacho aduanal.

Al momento de realizar el registro de medicamentos importados se debe asegurar que todos los documentos cuenten con su respectiva traducción al español y todos los

certificados analíticos de los insumos de importación deberán estar avalados por el responsable sanitario del laboratorio que solicita el registro.

El permiso sanitario de importación como un requisito legal para la comercialización de insumos para la salud que ingresan al país es de vital importancia, debido a que garantiza que los insumos para la salud ingresados al país provienen de proveedores que cumplen con los requisitos mínimos necesarios para garantizar la calidad de los mismos.

Los permisos que en materia de importación que la secretaria podrá expedir son:

- I. De importación definitiva
- II. De importación temporal por el que se autoriza la entrada a la país de insumos de procedencia extranjera, para permanecer en el territorio nacional por tiempo limitado.
- III. De importación en tránsito, por el que se autoriza la entrada al país de insumos para su traslado de una aduana a otra nacional, para su salida al extranjero, en un plazo no mayor a treinta días.
- IV. De venta o distribución temporal, por el que se autoriza la venta o distribución exclusivamente de medicamentos con fines estratégicos.

Para obtener el permiso de importación de medicamentos que no cuenten con registro ante la secretaria, destinados a la investigación, pruebas de laboratorio, maquila, el importador deberá presentar solicitud en el formato oficial a la cual anexará, según sea el caso, la siguiente documentación:

- I. Para investigación y pruebas de laboratorio: copia del oficio de aprobación del protocolo autorizado por la secretaria
- II. Para maquila: copia de la autorización correspondiente expedida por la secretaria de comercio y fomento industrial
- III.

Tabla 21 Información necesaria para el llenado del formato de autorizaciones y visitas para la obtención de un permiso de importación de materias primas que no sean o contengan estupefacientes o psicotrópicos.

Homoclave	Campos a llenar	Nombre del tramite
COFEPRIS-01-009-B	1,3,4,5(1,2,3,4,5,6,7,8, 10,11,15,17,18,36,37 y 39)	Modalidad A Permiso sanitario de importación de materias destinadas a la elaboración de medicamentos con registro sanitario.

8.1.2 Importación de Insumos controlados

De manera general el procedimiento para importar materias primas controladas se compone de dos tramites uno es el trámite del permiso de importación con el cual él es posible retirar el producto de la aduana el producto saldrá completamente enfajillado, el segundo trámite es la solicitud de liberación y toma de muestras, después de la cual la secretaria deberá enviar a un verificador que sanitario en presencia del cual se retiran las fajillas, para poder retirar las fajillas el verificador deberá constatar el número de lote, la fecha de caducidad, la cantidad y el nombre de la materia prima que se libere con base en el certificado analítico satisfactorio, prosiguiendo a asentar en el acta y en el libro de control el número y fecha del permiso de importación.

Para el caso de materia prima o producto terminado solo se permitirá su ingreso al país por las aduanas autorizadas, y se deberá cumplir con lo siguiente:

El establecimiento importador informara por escrito a la secretaría, en un plazo no mayor a tres días, su entrada al país, manifestando:

- I. Número y fecha de permiso de importación
- II. El nombre la cantidad, el número de lote y fecha de caducidad del insumo
- III. La procedencia
- IV. Copia de la guía área, terrestre o marítima
- V. Pedimento aduanal

Tabla 22 Información necesaria para el llenado del formato de autorizaciones y visitas para la obtención de un permiso de importación de materias primas que sean o contengan estupefacientes o psicotrópicos.

Homoclave	Campos a llenar	Nombre del tramite
COFEPRIS-03-012	1,3,4,5(12,4,6,7,8,9, 10,11,12,13,15,17,18,y 36) y 8	Permiso sanitario de importación de materias primas o medicamentos que sean o contengan estupefacientes y psicotrópicos.

8.1.3 Aduanas autorizadas

Una aduana es una oficina pública del Estado, situada en las fronteras, puertos o aeropuertos, donde se registran los géneros y mercancías que se importan o exportan y se cobran los derechos que adeudan según el arancel correspondiente.

En México existen 17 aduanas y puertos, de los cuales: 13 tiene autorización para la introducción de sustancias Químicas las cuales se enumeran a continuación:

1. Altamira, Tamaulipas
2. Cd. Hidalgo, Chiapas
3. Cd. Juárez Chihuahua
4. Coatzacoalcos, Veracruz
5. Colombia, Nuevo León
6. Guaymas, Sonora
7. Matamoros, Tamaulipas
8. Mexicali, Baja California
9. Nogales, Sonora
10. Pantaco, México
11. Progreso, Yucatan
12. Tijuana, Baja California
13. Tuxpan

De las cuales solo 3 cuentan con la autorización para introducir Psicotrópicos y Precursores Químicos

14. Nuevo Laredo, Tamaulipas
15. Puerto Manzanillo, Colima

16. Puerto Veracruz, Veracruz

Y únicamente el Aeropuerto Internacional de la Ciudad de México, cuenta con la autorización para introducir Estupefacientes.

De manera general cuando una mercancía arriba al país, por medio de un aeropuerto o puerto marítimo, a la aduana correspondiente en donde el dueño de la importación debe retirarlo con el correspondiente permiso de importación previamente solicitado.

Para el caso de la importación de estupefacientes y psicotrópicos con el fin de reforzar el control de las drogas psicotrópicas, estupefacientes, precursores químicos y productos químicos esenciales para prevenir la desviación, COFEPRIS, en colaboración con la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (ONUDD) en junio de 2003 comenzó la implementación del Sistema informatizado para el control nacional e internacional de drogas (NDS en sus siglas en inglés).

Este programa Facilita la administración y el control sobre los movimientos lícitos de drogas Psicotrópicas, Estupefacientes, Precursores Químicos y Productos Químicos Esenciales; de la misma forma para mejorar el intercambio oportuno de información a niveles nacional e internacional y preparación de formularios, en formatos impresos y electrónicos. Así mismo los informes que se someterán al secretario general según los requisitos dentro de las convenciones internacionales de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE).

El uso del NDS permite:

- La validación de los permisos, independientemente de los nuevos puntos de seguridad en el permiso.
- El intercambio de información entre la aduana y las oficinas centrales de COFEPRIS.
- Integrar información que es de utilidad para la realizar informes (formularios) a la JIFE.
- Incluir información de utilidad para posteriormente autorizar el uso o comercialización de los productos importados.
- Realizar reportes, entre otros.

- La información de las sustancias ingresadas está disponible en red, de forma inmediata.
- Es consultada por los dictaminadores que se encargan de dar la autorización del uso y comercialización de las sustancias o productos importados y por los dictaminadores responsables de la elaboración y generación de los formularios a la JIFE.
- En cumplimiento con el artículo 12 de la Convención de 1971 se ratifican las cantidades reales ingresadas para posteriormente emitir el endoso correspondiente.

8.2 Certificados de apoyo a la exportación.

En los últimos años México ha establecido tratados y convenios que permiten y o facilitan la comercialización de productos de producción nacional en otros países, es por ello que gran número de fabricantes de medicamentos mexicanos están abriendo mercados para comercializar medicamentos en el extranjero.

Cuando se pretende exportar el fabricante exportador deberá atender las legislaciones aplicables en materia de medicamentos del país destino, un certificado de apoyo a la exportación es un documento emitido por la COFEPRIS que certifica que los productos o procesos cumplen con las disposiciones sanitarias aplicables para su producción o comercialización en México. Existen 4 tipos de certificados en apoyo a la exportación, mismos que la COFEPRIS deberá atender; cuando sea Certificado de Libre Venta (CLV) o Certificado de Exportación (CE) en 3 días hábiles contados a partir del día de entrada de la solicitud, y para el caso de Certificado para exportación de conformidad de Buenas Prácticas Sanitarias (CBPS) y Certificado para Exportación Análisis de Producto (CEAP) en 5 días hábiles posteriores a la solicitud.

Estos certificados tendrán una vigencia de 5 años excepto en el caso de Certificados de Análisis de Producto el cual tendrá una vigencia por embarque.

8.2.1 Certificado de exportación (CE)

Es el documento que los productos se fabrican en la República Mexicana exclusivamente para ser exportados. La “denominación” y “marca comercial” del producto indicado en la solicitud debe corresponder a aquellos con lo que se notificó ante COFEPRIS

Para obtener el certificado de exportación, se deberá presentar:

- Formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas, debidamente requisitado.
- Original y dos copias del comprobante de pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos.
- Aviso de funcionamiento del establecimiento
- Aviso de responsable sanitario también
- Original de la carta de aceptación del importador final en papel membretado.

Tabla 23 Información necesaria para el llenado del formato de autorizaciones y visitas para la obtención de un certificado para exportación.

Homoclave	Campos a llenar	Nombre del trámite
COFEPRIS-01-007-B	1,3,4,5 (1,2,3,4 y 8), 6, y 8C (solo datos del fabricante y país destino)	Modalidad B Solicitud de certificado para exportación.

8.2.2 Certificado de libre venta (CLV)

Este documento certifica que los productos nacionales y de importación se venden libremente en el territorio nacional. La “denominación” y “marca comercial” de los productos deben corresponder a los que ostenta la etiqueta y a los datos que se notifican ante la COFEPRIS.

Para obtener el certificado de libre venta, se deberá presentar

- Formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas, debidamente requisitado.

- Original y dos copias del comprobante de pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos.
- Etiquetas con las cuales comercializa el producto en Territorio Nacional cuando se presente la solicitud por primera vez, cuando ha transcurrido un año desde la última presentación, o cuando existan modificaciones a ésta. Si por las características del producto no es posible presentarla, se podrá presentar envase secundario que contenga las etiquetas, siempre y cuando éste no sea voluminoso, en cuyo caso se tendrá la opción de entregar fotografías, de 20 por 25 centímetros, del envase por todas sus caras.

Tabla 24 Información necesaria para el llenado del formato de publicidad para la obtención de un certificado de libre venta.

Homoclave	Campos a llenar	Nombre del tramite
COFEPRIS-01-007-A	1,3,4,5 (1,2,3,4 y 8), 6, y 8C (solo datos del fabricante y pais destino)	Modalidad A solicitud de certificado para exportación de libre venta.

8.2.3 Certificado para exportación de conformidad de buenas prácticas sanitarias (CBPS)

Documento que indica que el fabricante del producto a exportar realiza sus procesos de conformidad a las buenas practicas sanitarias y cumple con la legislación sanitaria vigente en México.

Para obtener el certificado de libre venta, se deberá presentar

- Formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas, debidamente requisitado.
- Original y dos copias del comprobante de pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos.
- Copia legible y completa del oficio de notificación de certificación vigente.

Tabla 25 Información necesaria para el llenado del formato de publicidad para la obtención de los certificado de exportación de conformidad de buenas prácticas de fabricación.

Homoclave	Campos a llenar	Nombre del tramite
COFEPRIS-01-007-C	1,3,4,5 (1,2,3 y 4), 6, y 8C (solo datos del fabricante y pais destino)	Modalidad C solicitud de certificado para exportación de conformidad de buenas prácticas de fabricación.
Para todos los casos		

Para obtener este tipo de certificado, debe contar con el oficio de notificación de certificación, mediante la solicitud de visita de verificación sanitaria para exportación:

1. Formato de Autorizaciones certificados y visitas
2. Pago de derechos
3. Atender la visita de verificación por parte de la autoridad sanitaria
4. Estar a la pendiente del dictamen de la visita de verificación y, de ser el caso, realizar las acciones correctivas a fin de obtener un dictamen favorable.

8.2.4 Certificado para exportación análisis de producto. (CEAP)

Este documento presenta los resultados de análisis de laboratorio del producto, estos análisis deberán realizarse en laboratorios de terceros autorizados por la COFEPRIS, conforme a las restricciones que marque la autoridad sanitaria del país importador.

Los datos del reporte de resultados, número de acta, razón social, marca, denominación del producto y lote, deben coincidir con los plasmados en el acta de muestreo y la solicitud, en este documento se pueden incluir un máximo de 6 lotes de un mismo producto por solicitud.

Para solicitarlo se deberá presentar:

- Formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas, debidamente requisitado.
- Original y dos copias del comprobante de pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos.
- Resultados originales de laboratorio efectuados a los productos que se van a exportar y copia del acta de verificación

Tabla 26 Información necesaria para el llenado del formato de publicidad para la obtención de los certificado para exportación análisis de producto.

Homoclave	Campos a llenar	Nombre del tramite
COFEPRIS-01-007-D	1,3,4,5(1,2,3,4,9,10, 11,13,19,24,25,26,27, 28,29,30 y 31) , 6 y 8 (solo datos del fabricante, país de destino y aduana de entrada o salida.	Modalidad D solicitud de certificado para exportación análisis de producto.

8.2.5 Exportación de productos controlados

Según el artículo 151 del RIS una vez que se ha otorgado un permiso de exportación de estupefacientes y psicotrópicas el interesado dará aviso a la secretaria de la fecha en que se pretende realizar la exportación para que se designe un verificador sanitario que levante un acta en que conste:

- I. Que el insumo corresponde al autorizado, corrobore el número y fechas de los permisos de exportación e importación, nombre del producto, número de lote, fecha de caducidad y cantidad.
- II. El nombre de la compañía transportadora
- III. Que le producto quede enfajillado, sellado y lacrado

Los datos anteriores deberán quedar registrados en el libro de control autorizado por la Secretaría, en presencia del responsable sanitario del establecimiento.

Cuando el país importador rechace, por razones sanitarias, una explotación, el exportador, deberá informar a la secretaria en un plano no mayor a cinco días, proporcionando los siguientes datos:

- I. La identificación
- II. La cantidad
- III. La presentación

- IV. El número de lote y partida
- V. La fecha de caducidad
- VI. La fecha de exportación
- VII. El nombre de fabricante o exportador
- VIII. La causa del rechazo
- IX. La certificación de análisis y método analítico autorizado.

En caso de que el exportador decida reingresar al país sus insumos o productos deberá solicitar permiso de importación

9. REGULACIONES INTERNACIONALES

La industria farmacéutica se encuentra inmersa en un proceso de mejora continua que tiende a la globalización como estrategia para garantizar el acceso a la población a terapias medicamentosas de última generación, más eficientes o más económicas.

Para ello el estado establece convenios que facilitan el intercambio de insumos con otros países, es por esto que el farmacéutico debe conocer ciertos aspectos de la regulación enfocados al intercambio internacional.

Cada país cuenta con una agencia regulatoria que establece las normatividades aplicables en materia de medicamentos, mismas que expiden las autorizaciones correspondientes, esto necesariamente conlleva a la necesidad de buscar la homologación de criterios entre los países que desean intercambiar sus insumos.

Con el objetivo de aportar un panorama general sobre la información que debe conocerse para lograr dicho intercambio a continuación se hablara de las convenciones y organizaciones internacionales más relevantes.

9.1 Convenio de la Haya.

El intercambio de insumos conlleva también a un intercambio de documentación entre el país de origen y el país destino; la legislación mexicana prevé que para que un documento extranjero surta efectos en México, es necesario que se presente debidamente legalizado por la Representación Consular mexicana ubicada en el lugar en donde se expidió el documento legalizado, la llamada legalización de firmas y/o sellos, contenidos en documentos públicos extranjeros, es un acto de certificación por medio del cual el funcionario consular certifica que la firma o sello (de un funcionario u oficina gubernamental o notarial) que se localiza dentro de su circunscripción, coincide con la firma o sello registrados en sus archivos.

Por lo general, dicho procedimiento se realiza en dos tiempos; en un primer tiempo, el representante del país en el cual el documento tendrá efectos tiene que certificar la

autenticidad de la firma del funcionario que haya expedido dicho documento y, en un segundo tiempo, se tiene que autenticar la firma de dicho representante, en el país mismo en el cual el documento va a producir sus efectos; la legalización es un procedimiento en cadena, es decir el funcionario de menor rango firma el documento y el superior tiene que autenticar su firma y así sucesivamente, es un proceso lento para reconocer firmas.

Pero este trámite resulta poco conveniente en los casos por ejemplo de empresas que mantiene actividades de exportación en diferentes países, ya que un mismo documento podría tener que ser legalizado en el país en que se almacena para distribución y luego el país en que se pretendiera comercializar generando así una cadena de legalización lo implica un costo mayor del producto final.

Con el fin de facilitar este proceso el 5 de octubre de 1961 fue introducido como método alternativo a la legalización por la Convenio de La Haya la apostilla que es un método simplificado de legalización de documentos a efectos de verificar su autenticidad.

La convención de la Haya del Derecho Internacional Privado, es una organización internacional con sede en la ciudad de La Haya (Países Bajos) que tiene por objeto buscar la homologación de las normas de derecho internacional privado a nivel mundial, ha elaborado una treintena de convenciones internacionales donde una veintena están actualmente en vigencia, y de ellas una gran parte corresponde exclusivamente a conflictos de legislación, por ejemplo en materias de ley aplicable a las obligaciones alimentarias, a los accidentes de tránsito en carreteras, a la responsabilidad de hechos y resultados, a los regímenes matrimoniales o sobre las sucesiones.

A partir del 14 de agosto de 1995, México es parte de dicha Convención. El propósito de la adhesión de México a la Convención de La Haya, fue simplificar el sistema de “legalizaciones en cadena” por un sólo trámite denominado “apostilla”.

No todos los países forman parte de este convenio en esos casos se deberá proceder a la legalización los países incorporados al convenio de la Haya.

9.2 Conferencia Internacional sobre Armonización (International Conference on Harmonisation ICH)

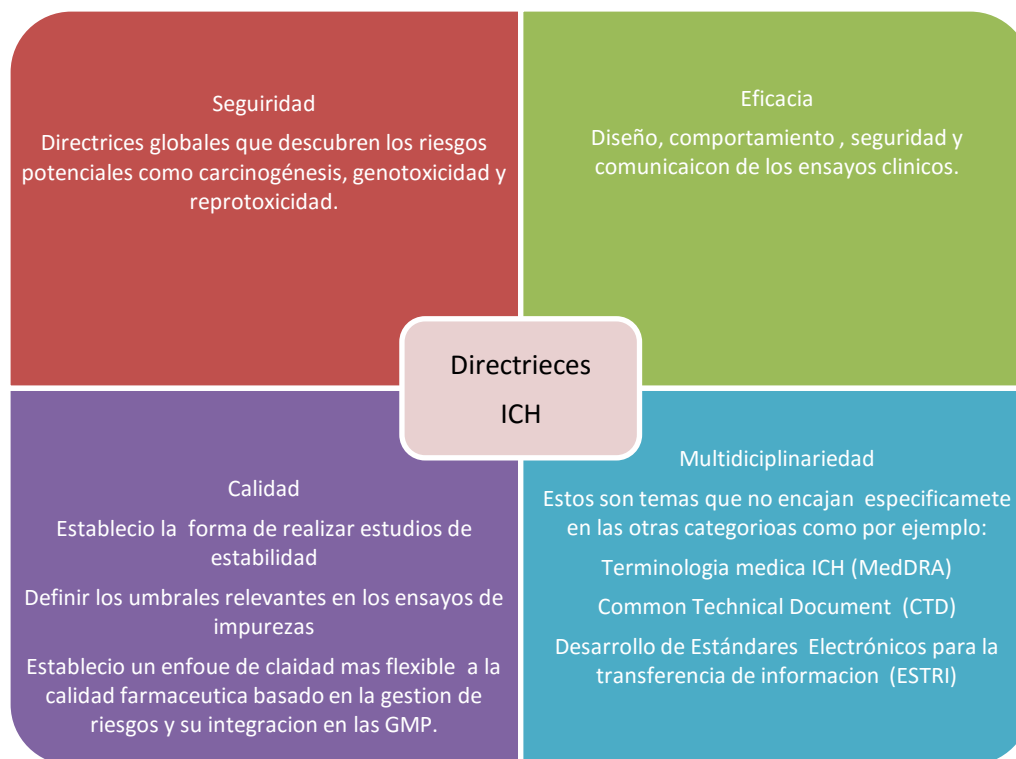
La Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) se creó en Abril de 1990 en Bruselas como resultado de un acuerdo entre la Unión Europea, Japón y Estados Unidos para armonizar los diferentes requerimientos regionales para el registro de productos medicinales farmacéuticos.

Los objetivos de la ICH son:

- La Identificación y eliminación de la necesidad de duplicar estudios para satisfacer demandas de requerimientos regulatorios distintos.
- Garantizar , un uso más eficaz de recursos en el proceso de investigación y desarrollo
- Agilizar el acceso de los pacientes a nuevos medicamentos seguros y eficaces

La ICH publica directrices que agrupa en cuatro categorías las cuales podemos observar junto con los principales logros en cada una de ellas en el diagrama número 3.

Diagrama 3 Categorías de las directrices ICH



9.3 Organización panamericana de la salud (OPS)

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), fundada en 1902, es la agencia de salud pública internacional más antigua del mundo. Brinda cooperación técnica y moviliza asociaciones para mejorar la salud y la calidad de vida en los países de las Américas. La OPS es el organismo especializado en salud del Sistema Interamericano y actúa como Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Junto con la OMS, la OPS es miembro del sistema de las Naciones Unidas.

Su misión es cooperar técnicamente con los Países Miembros y estimular la cooperación entre ellos para que, a la vez que conserva un ambiente saludable y avanza hacia el desarrollo humano sostenible, la población de las Américas alcance la Salud para Todos y por Todos.

La Constitución de la Organización Mundial de la Salud fue adoptada el 22 de julio de 1946 y establece, de conformidad con la carta de las Naciones Unidas, que los siguientes principios son básicos para la felicidad, las relaciones armoniosas y la seguridad de todos los pueblos:

- "La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades.
- El goce del grado máximo de salud que se pueda lograr es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social.
- La salud de todos los pueblos es una condición fundamental para lograr la paz y la seguridad, y depende de la más amplia cooperación de las personas y de los Estados.
- Los resultados alcanzados por cada Estado en el fomento y protección de la salud son valiosos para todos.
- La desigualdad de los diversos países, en lo relativo al fomento de la salud y el control de las enfermedades, sobre todo las transmisibles, constituye un peligro común.

- El desarrollo saludable del niño es de importancia fundamental; la capacidad de vivir en armonía en un mundo que cambia constantemente es indispensable para este desarrollo.
- La extensión a todos los pueblos de los beneficios de los conocimientos médicos, psicológicos y afines es esencial para alcanzar en más alto grado de salud.
- Una opinión pública bien informada y una cooperación activa por parte del público son de importancia capital para el mejoramiento de la salud del pueblo.
- Los gobiernos tienen responsabilidad en la salud de sus pueblos, la cual solo puede ser cumplida mediante la adopción de medidas sanitarias y sociales adecuadas."

La OPS/OMS lleva a cabo su misión en colaboración con los ministerios de salud, quienes pueden delegar la realización de iniciativas a otros organismos gubernamentales e internacionales, organizaciones no gubernamentales, universidades, organismos de seguridad social, grupos comunitarios y muchos otros.

La OPS/OMS también cuenta con una división de armonización denominada Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, que publica documentación técnica de utilidad cuando se desea comercializar productos en los países panamericanos un ejemplo de estos documentos es el Documento Técnico N° 10 acerca de los "Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas".

9.4 Documento técnico común (Common Technical Document CTD)

Naturalmente la importación no es exclusiva de materias primas, cuando una empresa desea registrar un medicamento con el fin de comercializarlo en otro país dicha empresa exportadora deberá enviar un expediente que cumpla con las características regulatorias exigidas por el país destino.

A fin de facilitar este trámite la ICH ha propuesto un documento técnico común al que se apegan las agencias regulatorias de países como E.U., Europa, Japón, Canadá y Suiza.

El beneficio de conseguir un formato de expediente común es compartido por las compañías farmacéuticas y las agencias reguladoras.

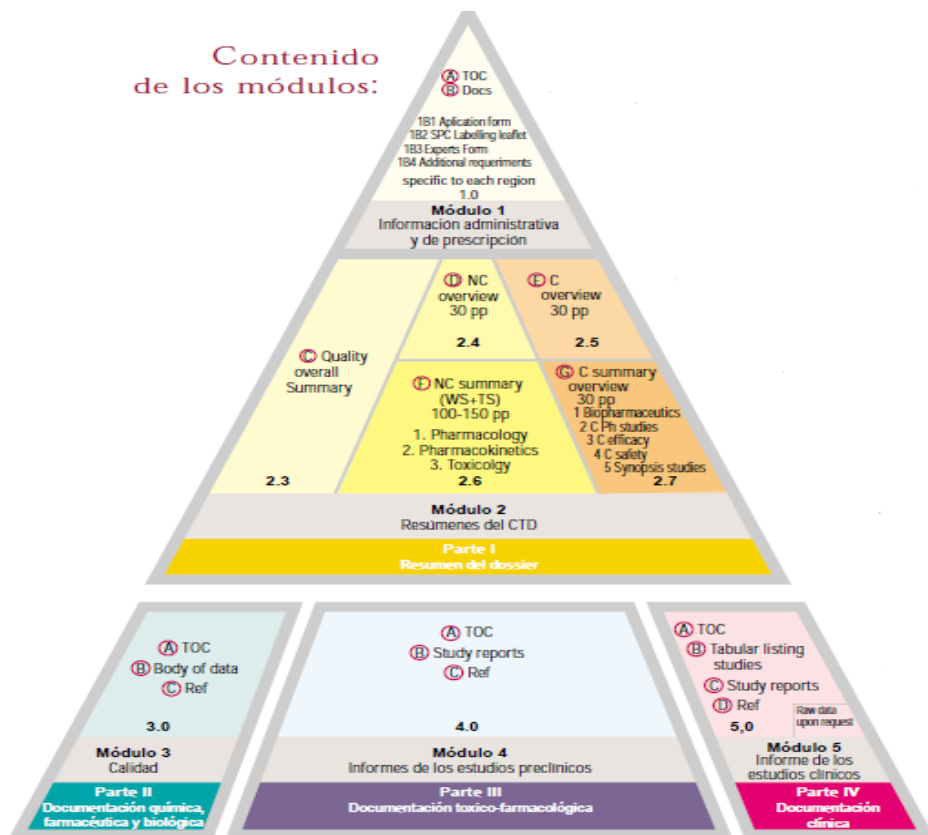
Las compañías farmacéuticas pueden hallar un ahorro de tiempo y recursos en la elaboración de los expedientes de registro, mientras que las agencias reguladoras

consiguen una armonización en la revisión de los expedientes de registro y una mayor comunicación entre sí.

9.4.1 Estructura

El CTD se estructura en 5 módulos representados gráficamente a través de una pirámide. El módulo 1, con la información regional, se encuentra en la punta de la pirámide; el módulo 2, con los resúmenes y revisiones, se encuentra en el centro de la pirámide, y los módulos 3, 4 y 5 que avalan, respectivamente, la calidad, seguridad y eficacia del medicamento se encuentran en la base de la pirámide, como se puede observar en la figura 1:

Figura 1 Estructura triangular del CTD. Tomado de **CENTRAL DRUGS STANDARD CONTROL ORGANIZATION**. (Noviembre de 2010). *Guidance for industry on preparation of common technical document for import/manufacture and marketing approval of new drugs for human use* .



Acotaciones figura 1

- Módulos 1 y 2
- A. Tabla de contenido
 - B. Documentos
 - C. Resumen general de calidad
 - D. Resumen general no clínico
 - E. Resumen general clínico
 - F. Resumen no clínico
 - G. Resumen clínico
- Módulo 3
- A. Tabla de contenidos
 - B. Cuerpo del documento
 - C. Referencias
- Módulo 4
- A) Tabla de contenidos
 - B) Reportes de estudios
 - C) Referencias
- Módulo 5
- A) Tabla de contenidos
 - B) Lista tabular de estudios
 - C) Reportes de estudios
 - D) Referencias

Módulo 1: Información administrativa e información de prescripción

El módulo 1 contiene datos administrativos específicos de cada país

Este módulo contiene básicamente la documentación administrativa como por ejemplo el formulario de solicitud, la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado propuestos. Este módulo, por ser distinto para cada región, no se considera parte del CTD.

Aun cuando la documentación de este apartado podrá variar en cada país de manera general deberá contener:

- Formato de solicitud del tramite
- Copia del CLV ó CPP (según sea el caso) emitido por la entidad regulatoria del país
- Copias de la licencia sanitaria
- Certificado de analítico del producto
- Breve descripción del producto y la clase terapéutica a la que pertenece
- Denominación común o nombre genérico del mismo
- Composición (fórmula cuali-cuantitativa)
- Forma de dosificación
- Concentración
- Requisitos de dispensación
- Vía de administración
- Presentación comercial
- Condiciones de almacenamiento
- IPP
- Marbetes
- Resumen de los procedimientos de embazado
- Resúmenes de los controles de calidad y los controles proceso
- Estado regulatorio en otros países es decir lista de países donde se comercializa donde ha sido retirado, donde ha recibido restricciones.
- Muestras del producto incluyendo materiales promocionales

Módulo 2: Resúmenes del CTD

El módulo 2 contiene resúmenes y revisiones, preparados por personas cualificadas, sobre los datos químicos, farmacéuticos y biológicos, los datos farmacotoxicológicos y los datos clínicos presentados en el módulo 3 de calidad, el módulo 4 de informes de estudios preclínicos y el módulo 5 de informes de estudios clínicos. Deberá contener:

- **Índice de la sección**
- **Introducción** que deberá contener el nombre de la empresa, de la sustancia, la dosis, forma farmacéutica, concentración, vía de administración, y la indicación terapéutica.
- **Resumen general de calidad** es un esquema de datos que se presentan en el módulo 3, proporciona una breve información recogida a partir de secciones pertinentes, normalmente no debe exceder de 40 páginas de texto, con exclusión de las tablas y figuras. Podrá contener:
 - ❖ Resumen del expediente maestro del fármaco
 - ❖ Resumen del expediente maestro del medicamento
 - ❖ Anexos donde debe incluirse un resumen de las instalaciones equipos y excipientes.
 - ❖ Panorama no clínico, en general, se debe abordar la interpretación de los datos, la relevancia clínica de los hallazgos, el entrecruzamiento con aspectos de calidad de la industria farmacéutica, así como las implicaciones de hallazgos no clínicos para el uso seguro del producto farmacéutico
 - ❖ Introducción y declaración de buena prácticas
 - ❖ Descripción general de la estrategia de ensayos no clínicos
- **Resumen clínico** en esta sección se deben presentar las fortalezas y limitaciones del programa de desarrollo y estudio de los resultados, analizar los beneficios y riesgos del medicamento en su uso previsto, y describir cómo los resultados del estudio apoyan las zonas críticas de la prescripción información, el panorama

clínico debería: Describir y explicar el enfoque general de la clínica el desarrollo de un medicamento, incluyendo estudio crítico y decisiones de diseño.

- ❖ Desarrollo del producto y su justificación
- ❖ Panorama biofarmaceutico que presenta es presentar una crítica analítica de algunas cuestiones importantes relacionadas a la biodisponibilidad que podrían afectar la eficacia y / o seguridad del producto.
- ❖ Panorama de farmacología clínica debere ser un análisis crítico de la farmacocinética (PK), farmacodinámica (PD), y relación *in vitro*, el análisis debere considerar todos los datos pertinentes y explicar por qué y cómo apoyan los datos a las conclusiones extraídas enfatizando los resultados inusuales y conocidos o potenciales problemas, o señalar la falta de ellos.
- ❖ Descripción general de la eficacia es una crítica analítica de crítica sobre los datos clínicos pertinentes a la eficacia del medicamento en la población prevista.
- ❖ Visión general de seguridad proporciona un análisis crítico sobre los datos de seguridad, observando como los resultados apoyan y justifican la información para prescribir
- ❖ Beneficios, riesgos y conclusiones el propósito de esta sección es integrar todas las conclusiones alcanzadas en las secciones anteriores sobre la biofarmacia, farmacología clínica, la eficacia y seguridad del medicamento así como para proporcionar en conjunto la evaluación de los beneficios y los riesgos de su uso en clínica práctica.

- **Resumes escritos y tabulados de estudios no clínicos**

- ❖ Farmacología
- ❖ Farmacodinamia
- ❖ Toxicología

- **Sinopsis de los estudios individuales** debe incluir el cuadro titulado Listado de Estudios clínicos, que se describen en la guía para el Módulo 5, seguido por todos los resúmenes de los estudios individuales organizadas en la misma secuencia que el estudio reporta en el Módulo 5, la longitud de un sinopsis será generalmente hasta 3 páginas.

Módulo 3: Calidad

El módulo 3 contiene la documentación química, farmacéutica y biológica que avala la calidad del medicamento. Deberá contener:

- **Información general sobre el fármaco**
- **Documento maestro del fármaco**
- **Documento maestro del medicamento**

Módulo 4: Informes sobre los estudios preclínicos

El módulo 4 contiene los informes sobre los Estudios preclínicos realizados. El módulo 4, junto al resumen escrito preclínico, constituye la documentación toxicológica y farmacológica del expediente de registro.

Deberá contener:

- **Informe de estudios de farmacología**
- **Informe de estudios de farmacodinamia**
- **Informe de estudios de toxicología**

Módulo 5: Informes sobre los estudios clínicos

El módulo 5 contiene los informes sobre los estudios clínicos realizados, junto al resumen escrito clínico, constituye la documentación clínica del expediente de registro.

Deberá contener:

- **Informes de estudios de biodisponibilidad en humanos**
- **Informes de estudios de farmacocinética en humanos**
- **Informes de estudios de farmacodinamia en humanos**
- **Informes de estudios de eficacia y seguridad**
- **Informes de experiencia post-comercialización.**
-

Es este apartado cabe señalar que el proceso completo de los ensayos clínicos deberá realizarse apegado a guías internacionales de ICH, en las cuales se logra un acuerdo sobre una buena práctica clínica. Estas guías contienen una mezcla de políticas, principios y procedimientos con calidad ética y científica internacional, para diseñar, dirigir,

registrar e informar acerca de estudios clínicos. Su cumplimiento en los estudios de investigación clínica aseguran que los derechos, seguridad, métodos de colección de datos, registro de información, la documentación y el análisis estadístico están bien soportados, pero sobre todo son creíbles. Por esta razón las agencias regulatorias las toman como guías para normar y regular los estudios clínicos. Las guías de las buenas prácticas clínicas facilitan la aceptación mutua de los datos clínicos por las autoridades reguladoras.

9.4.2 Características físicas

Los tamaños de fuente para el texto y las tablas deben ser de un estilo y tamaño que sean lo suficientemente grandes como para ser fácilmente legible. Times New Roman, 12 puntos se recomienda para el texto descriptivo y Times New Roman, 9 a la fuente de 10 puntos para contenido de la tabla y el texto.

La numeración de páginas debe ser a nivel de documento y no en el nivel de volumen o módulo, todas las páginas de un documento debe incluir un encabezado único o pie de página que identifica brevemente su contenido; Si una sección contiene más de un documento, una tabla específica de contenidos para esa sección pueden ser incluidos en la pestaña para identificar la cronología y los títulos de los documentos contenidos en el mismo.

Todas las abreviaturas que son utilizadas deben definirse y aparecer en la parte final del expediente

Las referencias deben ser citadas de acuerdo con la edición actual del comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

Se deberá presentar una copia impresa y tres copias en formato PDF en un Compact Disc (CD), cada carpeta del expediente debe ser marcada con el nombre de la empresa solicitante, fecha de presentación, nombre del medicamento (s) y el número de expediente (La numeración de los archivos: 'x' de archivos 'y' por ejemplo, si hay 10 archivos, archivo número 6 será etiquetado como Expediente N° 6/10), estas no deberán ser mayores a 3 pulgadas de espesor.

10. CONCLUSIONES

Se mostró un panorama general de los principales trámites realizados por parte de la industria farmacéutica para comercializar un producto en México , dando a conocer el marco jurídico aplicable en materia de medicamentos, señalando la jerarquización, interrelación y complementación de cada uno de ellos a lo largo de todo el documento, señalando los fundamentos legislativos en cada trámite además de indicar la autoridad sanitaria, su estructura y funcionamiento.

Se identificaron, los requisitos legales y técnicos que debe cumplir un establecimiento que desee fabricar, comercializar, distribuir o almacenar medicamentos, los requisitos para registrar un medicamento alopático, por medio de una descripción y explicación de la estructura, información, y presentación que debe llevar un expediente para fines de registro y las disposiciones especiales que deben cumplirse en caso de que el medicamento se considere controlado según la clasificación para venta o suministro de medicamentos; además de conocer los procedimientos aplicables en materia de farmacovigilancia, así como los lineamientos, herramientas de consulta y ayudas en materia de publicidad.

Adicionalmente se comentó la existencia e importancia de las, conferencias, tratados, convenios y/o recomendaciones internacionales, para el registro de un medicamento, así como los trámites más frecuentemente solicitados en materia de importación y exportación.

Con este panorama se logra establecer los conocimientos mínimos necesarios que debe tener el Licenciado en Farmacia para desarrollarse en el área de asuntos regulatorios en materia de medicamentos dejando un conocimiento precedente que ayude a identificar las directrices que debe seguir el farmacéutico en materia de regulación sanitaria, en los casos particulares que le sean encomendados durante su desempeño profesional.

Finalmente como resultado en conjunto de este trabajo, el farmacéutico puede identificar la importancia del conocimiento, entendimiento y cumplimiento ético de las legislaciones

en materia de medicamentos, como una forma activa de prevenir riesgos contra la salud derivados de las actividades propias de la farmacia, con lo cual se contribuye a garantizar una disposición oportuna de medicamentos eficaces y seguros que promuevan la conservación, obtención y manutención de la salud.

11. REFERENCIAS

1. Asociación de Fabricantes de Medicamentos de Libre Acceso. (2006). *Afamela*. Recuperado el 3 de octubre de 2015, de <http://www.afamela.org/>
2. BAREA., E. M. (Enero de 2005). *O F F A R M*. Obtenido de <http://www.doymafarma.com>
3. CENTRAL DRUGS STANDARD CONTROL ORGANIZATION. (Noviembre de 2010). Guidance for industry on preparation of common technical document for import/ manufacture and marketing approval of new drugs for human use . Nueva Deli, India .
4. Centro de Estudios Sociales y de Opinión Pública. (2010). *COMITÉ DE COMPETITIVIDAD DE LA LX LEGISLATURA*. Recuperado el 04 de Noviembre de 2014, de <http://goo.gl/lb68eZ>
5. CONSTITUCION POLITICA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. (5 de Febrero de 1917). *Diario Oficial de la Federación*(Última reforma publicada DOF 10-07-2015).
6. DIGEMID. (02 de Abril de 2006). *Bloequivalencia: sistema de clasificacion biofarmaceutica*. Obtenido de DIGEMID: <http://www.digemid.minsa.gob.pe>
7. Garduño, P. G. (2012). Precesos de certificacion en buenas practicas de farbicacion ante la comision federeal para la proteccion contra riesgos sanitarios para farbiantes de farmacos y medicamentos. México: UNAM.
8. Lopez, M. M. (1994). LA REGULACION SANITARIA EN MEXICO Y EL TRATADO DE LIBRE COMERCIO. *Salud Publica de México*, 6(36), 617-623.
9. Magos Guerrero, G. A., & Lorenza Jiménez, M. (2009). Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. *Rev. Fac. Med.*, 52(6).
10. Organización Mundial de la Salud. (07 de Abril de 1948). *Conferencia Sanitaria Internacional*. Recuperado el 04 de Noviembre de 2014, de <http://www.who.int/suggestions/faq/es/>
11. Presidencia de la República . (13 de Abril de 2004). Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos a la Salud. *Diario Oficial de la Federación*.

12. psiconeurofarmacología, C. d. (1988). Compendio de psiconeurofarmacología. En A. V. Martín.. Barcelona: Diaz de Santos S.A.
13. salud, O. p. (30 de septiembre de 2015). *Sitio Oficial de la Organización Panamericana de la salud*. Recuperado el 30 de septiembre de 2015, de http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=91&Itemid=220&lang=es
14. Secretaria de Salud . (04 de Enero de 2006). NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. *Diario Oficial de la Federación*.
15. Secretaria de Salud . (04 de Enero de 2013). NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. *Diario Oficial de la Federación*.
16. Secretaria de Salud . (23 de Julio de 2013). NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. *Diario Oficial de la Federación*.
17. Secretaria de Salud . (25 de Enero de 2013). NORMA Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos. *Diario Oficial de la Federación*.
18. Secretaria de Salud. (07 de Febrero de 1984). Ley general de salud. *Última reforma publicada DOF 12-11-2015*.
19. Secretaria de Salud. (24 de Febrero de 2005). DECRETO por el que se reforma el artículo 376 de la Ley General de Salud. *Diario Oficial de la Federación*.
20. Secretaria de Salud. (2005). Hacia una política farmacéutica integral para México. México.
21. Secretaria de Salud. (05 de Agosto de 2008). DECRETO que reforma los artículos 168 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud. *Diario Oficial de la Federación*.
22. Secretaria de Salud. (11 de Noviembre de 2011). COFEPRIS. (Secretaria de Salud) Recuperado el 28 de Abril de 2015, de <http://www.cofepris.gob.mx>
23. Secretaria de Salud. (09 de Noviembre de 2012). NORMA Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. *Diario Oficial de la federación*.

24. Secretaria de Salud. (1 de Julio de 2013). Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria. *Diario Oficial de la Federación*.
25. Secretaria de Salud. (20 de Septiembre de 2013). NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos. *Diario Oficial de la Federación*.
26. Secretaría de Salud. (14 de Febrero de 2014). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad. *Diario Oficial de la Federación*. (DOF 14-02-2014).
27. Secretaria de Salud. (07 de Enero de 2013). NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. *Diario de Oficial de la Federación*.
28. Secretaria de Salud. (01 de Julio de 2013). ACUERDO por el que se modifica el diverso por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaria de Salud, a través de la Comisión Federal Para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Regist. *Diario Oficial de la Federacion*.
29. secretaria de servicios parlamentarios. (1991). LEY DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL. *LEY DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, Última reforma publicada DOF 09-04-2012*. México .
30. The International Conference on Harmonisation. (30 de Septiembre de 2015). *the ICH official website*. Recuperado el 30 de Septiembre de 2015, de <http://www.ich.org>
31. Universidad Complutense de Madrid . (2005). Globalización de los requisitos para la comercialización de medicamentos: importancia de la humedad ambiental en el diseño de los estudios de estabilidad. (71).
32. Vázquez, M. V. (2015). Implementación de estudios de estabilidad de medicamentos en un sistema para la gestión de información del laboratorio. . México, DF. .
33. Zazueta, G. P. (2013). *Pro México Inversión y Comercio secretaria de economía*. Recuperado el 04 de noviembre de 2014, de http://mim.promexico.gob.mx/work/sites/mim/resources/LocalContent/368/2/130820_DS_Farmacutica_ESP.pdf

12. ANEXOS

Anexo 1

Formato de autorizaciones y visitas

Autorizaciones, Certificados y Visitas

Homoclave del formato
FF-COFEPRIS-01
Número de RUPA

Uso exclusivo de la COFEPRIS

Número de ingreso

Antes de llenar este formato lea cuidadosamente el instructivo, la guía y el listado de documentos anexos.
Llenar con letra de molde legible o máquina o computadora.

1. Homoclave, nombre y modalidad del trámite

Homoclave:	Nombre:
Modalidad:	

2. Datos del propietario

Persona física
RFC:
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Teléfono (lada y número):
Correo electrónico:

Persona moral
RFC:
Denominación o razón social:
Representante legal o apoderado que solicita el trámite
RFC:
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Teléfono (lada y número):
Correo electrónico:

Domicilio fiscal de la empresa

Código postal:	
Calle: <small>(Tipo de vialidad por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracerías entre otros.)</small>	
Número exterior:	Número interior:
Colonia: <small>(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Colonia, privada, condominio, hacienda, entre otros)</small>	

Localidad:
Municipio o delegación:
Estado o Distrito Federal:
Entre que calles (tipo y nombre):
Calle posterior (tipo y nombre):
Teléfono (lada y número):

3. Datos del establecimiento

RFC:	Denominación o razón social:
Indique la clave y descripción del giro que corresponda a el establecimiento de acuerdo al Sistema de Clasificación Industrial de América del Norte:	
Clave SCIAN	Descripción del SCIAN
Número de licencia sanitaria o indique si presentó aviso de funcionamiento:	

Responsable sanitario
RFC:
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:

Sólo para el alta de licencia sanitaria										
Horario de operaciones (marcar con una X):										
D	L	M	M	J	V	S	de	HH:MM	a	HH:MM
D	L	M	M	J	V	S	de	HH:MM	a	HH:MM
Fecha de inicio de operaciones:								DD	MM	AAAA

Domicilio del establecimiento

Código postal:	
Calle: <small>(Tipo de vialidad por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracerían entre otros.)</small>	
Número exterior:	Número interior:
Colonia: <small>(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Colonia, privada, condominio, hacienda, entre otros)</small>	

Localidad:
Municipio o delegación:
Estado o Distrito Federal:
Entre que calles (tipo y nombre):
Calle posterior (tipo y nombre):
Teléfono (lada y número):

Representante(s) legal(es) y persona(s) autorizada(s)

Representante legal
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Teléfono (lada y número):
Correo electrónico:

Persona autorizada
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Teléfono (lada y número):
Correo electrónico:

Representante legal
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:

Persona autorizada
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:

Segundo apellido:
Teléfono (lada y número):
Correo electrónico:

Segundo apellido:
Teléfono (lada y número):
Correo electrónico:

Representante legal
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Teléfono (lada y número):
Correo electrónico:

Persona autorizada
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Teléfono (lada y número):
Correo electrónico:

4. Modificación y/o prórroga

Seleccione una opción: Modificación Prórroga

Número de documento:

Dice / condición autorizada

Debe decir / condición solicitada

5. Datos del producto

Producto
1) Nombre de la clasificación del producto o servicio:
2) Especificar:
3) Denominación específica del producto:
4) Nombre (marca comercial) o denominación distintiva:
5) Denominación Común Internacional (DCI) o genérica o nombre científico o identificador único de la OCDE:
6) Forma farmacéutica o forma física:
7) Tipo de producto:
8) Fracción arancelaria:
9) Cantidad de lotes:
10) Unidad de medida:
11) Cantidad o volumen total:
12) Número de piezas a fabricar:
13) Kilogramos o gramos por lote:

Producto
1) Nombre de la clasificación del producto o servicio:
2) Especificar:
3) Denominación específica del producto:
4) Nombre (marca comercial) o denominación distintiva:
5) Denominación Común Internacional (DCI) o genérica o nombre científico o identificador único de la OCDE:
6) Forma farmacéutica o forma física:
7) Tipo de producto:
8) Fracción arancelaria:
9) Cantidad de lotes:
10) Unidad de medida:
11) Cantidad o volumen total:
12) Número de piezas a fabricar:
13) Kilogramos o gramos por lote:

Nota: Reproducir Datos del Producto, tantas veces como sea necesario conforme a lo establecido en cada tipo de trámite.

6. Información para certificados

Uso del certificado (para exportación, registro, prórroga y otros):	País destino:
Especificar características:	

7. Información para protocolo de investigación

Marca con una X el tipo de protocolo a realizar:	<input type="radio"/> Nuevo	<input type="radio"/> Modificación o enmienda
Título del protocolo:		
Vía de administración (medicamentos o dispositivos médicos):		
Nombre del investigador principal:		
Nombre(s) de la(s) institución(es) donde se realizará la investigación:		

8. Información para registro sanitario de insumos para la salud

8.A. Para producto maquilado

Persona física	Datos del responsable sanitario
RFC ^(a) :	RFC:
CURP (opcional):	CURP (opcional):
Nombre(s):	Nombre(s):
Primer apellido:	Primer apellido:
Segundo apellido:	Segundo apellido:
Persona moral	Teléfono (lada y número):
RFC ^(a) :	Fax (lada y número):
Denominación o razón social:	Correo electrónico:

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

Etapas del proceso de fabricación:
Número de licencia sanitaria o aviso de funcionamiento:

Domicilio para producto maquilado

Código postal:	
Calle: <small>(Tipo de vialidad por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracerían entre otros.)</small>	
Número exterior:	Número interior:
Colonia: <small>(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Colonia, privada, condominio, hacienda, entre otros)</small>	

Localidad:
Municipio o delegación:
Estado o Distrito Federal:
Entre que calles (tipo y nombre):
Calle posterior (tipo y nombre):
Teléfono (lada y número):

8.B. Datos del fabricante en el extranjero para productos de importación o nacionales

Persona física
RFC ^(a) :
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:

Persona moral
RFC ^(a) :
Denominación o razón social:

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

Domicilio del fabricante en el extranjero para productos de importación o nacionales

Código postal:	
Calle: <small>(Tipo de vialidad por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracerían entre otros.)</small>	
Número exterior:	Número interior:
Colonia: <small>(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Colonia, privada, condominio, hacienda, entre otros)</small>	

Localidad:
Municipio o delegación:
Estado o Distrito Federal:
País:
Entre que calles (tipo y nombre):
Calle posterior (tipo y nombre):

Nota: En caso de ser más de un fabricante, podrá reproducir esta sección cuantas veces sea necesario.

8.C. Datos del proveedor o distribuidor (para insumos para la salud)

Persona física
RFC ^(a) :
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:

Persona moral
RFC ^(a) :
Denominación o razón social:

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

Domicilio del proveedor o distribuidor (para insumos para la salud)

Código postal ^(a) :

Localidad:

Calle: (Tipo de vialidad por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros.)	
Número exterior:	Número interior:
Colonia: (Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Colonia, privada, condominio, hacienda, entre otros)	

Municipio o delegación ^(a) :
Estado o Distrito Federal ^(a) :
Entre que calles (tipo y nombre):
Calle posterior (tipo y nombre):

Nota: En caso de ser más de un fabricante o distribuidor, podrá reproducir esta sección cuantas veces sea necesario.

8.D. Datos del establecimiento que acondicionará o almacenará los insumos para la salud

Persona física
RFC ^(a) :
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:

Persona moral
RFC ^(a) :
Denominación o razón social:

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

Domicilio del establecimiento que acondicionará o almacenará los insumos para la salud

Código postal:	
Calle: (Tipo de vialidad por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros.)	
Número exterior:	Número interior:
Colonia: (Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Colonia, privada, condominio, hacienda, entre otros)	

Localidad:
Municipio o delegación ^(a) :
Estado o Distrito Federal ^(a) :
Entre que calles (tipo y nombre):
Calle posterior (tipo y nombre):

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

9. Información para importación, exportación y otras autorizaciones

Régimen de importación (sólo para importadores)	<input type="radio"/> Temporal	<input type="radio"/> Definitiva	<input type="radio"/> Depósito fiscal
País de origen:	País de procedencia:		
País de destino:	Aduana de entrada o salida: (Especifique sólo una)		

9.A. Datos del fabricante

Persona física
RFC ^(a) :
CURP (opcional):
Nombre(s):

Persona moral
RFC ^(a) :
Denominación o razón social:

Primer apellido:
Segundo apellido:

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

Domicilio del fabricante

Código postal:	
Calle: <small>(Tipo de vialidad por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracerían entre otros.)</small>	
Número exterior:	Número interior:
Colonia: <small>(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Colonia, privada, condominio, hacienda, entre otros)</small>	

Localidad:
Municipio o delegación ^(a) :
Estado o Distrito Federal ^(a) :
País:
Entre que calles (tipo y nombre):
Calle posterior (tipo y nombre):

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

9.B. Datos del proveedor o distribuidor

Persona física
RFC ^(a) :
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

Persona moral
RFC ^(a) :
Denominación o razón social:

Domicilio del proveedor o distribuidor

Código postal:	
Calle: <small>(Tipo de vialidad por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracerían entre otros.)</small>	
Número exterior:	Número interior:
Colonia: <small>(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Colonia, privada, condominio, hacienda, entre otros)</small>	

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

Localidad:
Municipio o delegación ^(a) :
Estado o Distrito Federal ^(a) :
País:
Entre que calles (tipo y nombre):
Calle posterior (tipo y nombre):

9.C. Datos del destinatario (destino final)

Persona física
RFC:
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:

Persona moral
RFC:
Denominación o razón social:

Domicilio del destinatario (destino final)

Código postal:	
Calle: (Tipo de vialidad por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracerían entre otros.)	
Número exterior:	Número interior:
Colonia: (Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Colonia, privada, condominio, hacienda, entre otros)	

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

Localidad:
Municipio o delegación ^(a):
Estado o Distrito Federal ^(a):
País:
Entre que calles (tipo y nombre):
Calle posterior (tipo y nombre):

9.D Datos del facturador

Persona física
RFC:
CURP (opcional):
Nombre(s) ^(b):
Primer apellido:
Segundo apellido:

(b) Sólo para insumos para la salud.

Persona moral
RFC:
Denominación o Razón social ^(b):

Domicilio del facturador

Código postal:	
Calle: (Tipo de vialidad por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracerían entre otros.)	
Número exterior:	Número interior:
Colonia: (Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Colonia, privada, condominio, hacienda, entre otros)	

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

Localidad:
Municipio o delegación:
Estado o Distrito Federal:
País:
Entre que calles (tipo y nombre):
Calle posterior (tipo y nombre):

10. Información para la autorización de terceros

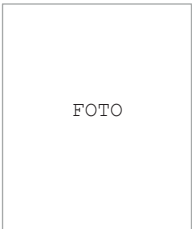
10.A. Laboratorio de pruebas
<input type="radio"/> Análisis de alimentos, bebidas y suplementos alimenticios y productos de perfumería y belleza.
<input type="radio"/> Análisis de medicamentos y dispositivos médicos
<input type="radio"/> Análisis de plaguicidas, fertilizantes y nutrientes vegetales
<input type="radio"/> Otro (especifique):
10.C. Pruebas de intercambiabilidad para medicamentos genéricos

10.B. Unidades de verificación
<input type="radio"/> Verificación de establecimientos
<input type="radio"/> Muestreo
<input type="radio"/> Otro (especifique):

intercambiables	
<input type="radio"/>	Unidad clínica para realizar estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia
<input type="radio"/>	Unidad analítica para realizar estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia
<input type="radio"/>	Unidad analítica para estudios de perfiles de disolución

11. Datos de la persona que realiza tatuajes, micropigmentación y/o perforaciones

Persona física
RFC:
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Teléfono (lada y número):
Fax (lada y número):
Correo electrónico:



Horario de operaciones (marcar con una X):											
D	L	M	M	J	V	S	de	HH:MM	a	HH:MM	
D	L	M	M	J	V	S	de	HH:MM	a	HH:MM	
En caso de prórroga, indique el número de la tarjeta de control sanitario:											

Domicilio particular de la persona que realiza tatuajes, micropigmentación y/o perforaciones

Código postal:	
Calle: <small>(Tipo de vialidad por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracerían entre otros.)</small>	
Número exterior:	Número interior:
Colonia: <small>(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Colonia, privada, condominio, hacienda, entre otros)</small>	




Localidad:
Municipio o delegación:
Estado o Distrito:
Federal:
País:
Entre que calles (tipo y nombre):
Calle posterior (tipo y nombre):

Declaro bajo protesta decir verdad que cumplo con los requisitos y normatividad aplicable, sin que me eximan de que la autoridad sanitaria verifique su cumplimiento, esto sin perjuicio de las sanciones en que puedo incurrir por falsedad de declaraciones dadas a una autoridad. Y acepto que la notificación de este trámite se realice a través del Centro Integral de Servicios u oficinas en los estados correspondientes al Sistema Federal Sanitario.(artículo 35 fracción II de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo)

Los datos o anexos pueden contener información confidencial, ¿está de acuerdo en hacerlos públicos? Si No

Nombre y firma del propietario,
o representante legal o responsable sanitario

Ejemplo de registro sanitario

		460/256362	
SECRETARIA DE SALUD			
COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS COMISION DE AUTORIZACION SANITARIA			
REGISTRO SANITARIO No. 001M2014 SSA No. DE SOLICITUD 133300CT051213 No. DE SOLICITUD ANTERIOR 123300404D0041			
<p>Con fundamento en el Artículo 4 párrafo cuarto, 8, 14, y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 2 fracción I, 14, 17, 26, 39 fracciones XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; Artículo 1, 3 fracciones I, XXI y XXVIII, 4 fracción II, 13 inciso a) fracción IX, X, 17 bis, fracción IV, 194 último párrafo, 194 bis, 197, 204, 221, 222, 223, 368, 371, 376, 376 Bis y 393 primer párrafo de la Ley General de Salud; 1, 2, 3 y 15 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1, 2 inciso c) fracción X, 15, 36 y 37 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1, 2, 153, 157, 167, 168, 169, 170, 172, 173, 174, 177 y 178 del Reglamento de Insumos para la Salud; 1, 3 fracción I inciso b, fracción VII y XII, 4 fracción II inciso C, 11 fracciones VI, XI, y XII y 14 fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; se le OTORGA el presente Registro Sanitario.</p>			
Sandoz, S. A. de C. V.			
La Candelaria No. 186, Col. Atlántida, C. P. 04370, Deleg. Coyoacán, D. F., México.			
SAN 641110MK7			
CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO			
Denominación distintiva:	MITZORATTA		
Denominación genérica:	Olmesartán		
Clasificación Artículo 226 LGS:	IV		
Forma Farmacéutica:	Tableta		
Fabricante del fármaco:	Glenmark Generics Limited, Ankleshwar.		
	Plot No. 3109-C, GIDC Industrial Estate Ankleshwar -383 002, District Bharuch, Gujarat State, India.		
Fabricante del medicamento:	Lek d.d.		
	Verovskova ulica 57, Ljubljana, 1526, Eslovenia.		
Acondicionado por:	Lek d.d.		
	Verovskova ulica 57, Ljubljana, 1526, Eslovenia.		
Distribuido por:	Sandoz, S. A. de C. V.		
	La Candelaria No. 186, Col. Atlántida, C. P. 04370, Deleg. Coyoacán, D. F., México.		
	Fecha de expedición: 09 de Enero del 2014		

Fecha de vencimiento: 09 de Enero del 2019

Presentaciones:

Caja de cartón con 14 ó 28 tabletas de 20 ó 40 mg en envase de burbuja.

Envase para Tableta:

Burbuja de aluminio/aluminio (A/A)

Vida útil: 24 meses, debiendo expresar el año con número y el mes con letra.

Indicación terapéutica: Tratamiento de la hipertensión primaria.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, menores de 18 años y obstrucción biliar.

Se testaron 135 palabras que se localizan en 33 renglones de conformidad con la Ley Federal de Transparencia y acceso a la información pública gubernamental y el artículo 82 y 85 de la Ley de Propiedad Industrial, así como el artículo 9 de los lineamientos para la elaboración de versiones públicas por parte de las dependencias y entidades de la administración pública federal.





Se testaron 112 palabras que se localizan en 11 renglones de conformidad con la Ley Federal de Transparencia y acceso a la información pública gubernamental y el artículo 82 y 85 de la Ley de Propiedad Industrial, así como el artículo 9 de los lineamientos para la elaboración de versiones públicas por parte de las dependencias y entidades de la administración pública federal.

Via de administración: Oral.

Observaciones al Registro:

- Deberán confirmar el plazo de caducidad con estudios de estabilidad a largo plazo de muestras conservadas y analizadas en México, conforme a la NOM-073-SSA1-2005. Estabilidad de Fármacos y Medicamentos.
- El titular del presente Registro Sanitario deberá mantener vigente el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación durante la vigencia del Registro Sanitario que se otorga en este acto.

Anexos: 20.

SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN
EL COMISIONADO DE ALCORZACIÓN SANITARIA

JUAN CARLOS DEL LAGO MOLÓRZANO



Fragmento del listado de medicamentos de referencia



COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA
 Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos
 Medicamentos de Referencia
 Listado susceptible de modificación

Denominación Genérica	Forma Farmacéutica (consideración de uso)	Revisión Concentración	Fracción (Art. 226 LGS)	Denominación Distintiva	Registro Sanitario	Titular	Situación actual
ABACAVIR	Solución (oral)	2g/100mL	IV	ZIAGENAVIR	087M99 SSA	Glaxosmithkline México, S. A. de C. V.	Prorogado
ABACAVIR	Tableta	300mg	IV	ZIAGENAVIR	088M99 SSA	Glaxosmithkline México, S. A. de C. V.	Prorogado
ABACAVIR, Sulfato de / LAMIVUDINA	Tableta	300mg/150mg/300mg	IV	TRIZIVIR	128M2000 SSA	Glaxosmithkline México, S. A. de C. V.	Prorogado
ABACAVIR, Sulfato de / LAMIVUDINA	Tableta	600mg/300mg	IV	KIVEXA	479M2005 SSA	Glaxosmithkline México, S. A. de C. V.	Prorogado
ACAMPROSATO	Gragea (capa entérica)	333mg		CAMPRAL	298M99 SSA	Merck, S. A. de C. V.	En evaluación
ACARBOSA	Tableta	50g y 100mg	IV	GLUCOBAY	458M93 SSA	Bayer de México, S. A. de C. V.	Prorogado
ACECLOFENACO	Solución (inyectable)			BRISTAFLAM	258M98 SSA	Industria Farmacéutica Andrómaco, S. A. de C. V.	En evaluación
ACECLOFENACO	Crema	1.5g/100g	VI	BRISTAFLAM	322M95 SSA	Industria Farmacéutica Andrómaco, S. A. de C. V.	Prorogado
ACECLOFENACO	Polvo	100mg	IV	BRISTAFLAM	392M2003 SSA	Industria Farmacéutica Andrómaco, S. A. de C. V.	Prorogado
ACECLOFENACO	Comprimido	100mg	IV	BRISTAFLAM	440M93 SSA	Industria Farmacéutica Andrómaco, S. A. de C. V.	Prorogado
ACEMETACINA	Cápsula (liberación prolongada)	90mg	IV	RANTUDIL RETARD	240M96 SSA	MEDA Manufacturing GmbH.	Prorogado
ACEMETACINA	Cápsula	60mg	IV	RANTUDIL	247M96 SSA	Bayer de México, S. A. de C. V.	Prorogado

NOTA: Esta actualización contempla modificaciones efectuadas a las condiciones de registro sanitario. La información contenida en el presente documento es de carácter informativo, más no limitativo. Por lo que la COFEPRIS podrá solicitar mayor información o documentación a fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los insumos para la salud

Página 1 de 184
 Fecha de actualización: 15 de agosto de 2013

Anexo 2

Lista de los psicotrópicos de los grupos ii, iii y iv a que se refiere el Artículo 245 de la ley general de salud

Grupo II Nimetazepam	Clorazepam Glutetimida
Amobarbital Nitrazepam	Clorazepato Dipotásico Hidrato de cloral
Anfetamina Nordazepam	Clordiazepóxido Ketamina
Ciclobarbitol Oxazepam	Clotiazepam Mefenorex
Dexanfetamina Oxazolam	Cloxazolam Meprobamato
Fenetilina Pinazepam	Delorazepam Trihexifenidilo
Fenciclidina Prazepam	Diazepam Grupo IV.
Heptabarbitol Quazepam	Estazolam Barbitol
Meclocualona Temazepam	Fludiazepam Benzofetamina
Metacualona Tetrazepam	Flunitrazepam Etinamato
Metanfetamina Trialozam	Flurazepam Fenfluramida
Nalbufina Otros:	Halazepam Fenobarbitol
Pentobarbitol Anfepramona	Halaxazolam Lefetamina
Secobarbitol Carisoprodol	Ketazolam Mazindol
Grupo III Clobenzorex	Laflacepato de etilo Metilfenobarbitol
Benzodiazepinas: Clorofentermina	Loprazolam Pipradol
Alprazolam Etclorvinol	Lormetazepam
Bromazepam Fendimetrazina	Medazepam
Camazepam Fenproporex	
Clobazam Fentermina	

Lista de los psicotrópicos de los grupos a que se refiere el artículo 245 de la ley general de salud.

BARBITURICOS

Clorazepato dipotásico

Alobarbital Cloromezanona

Aprobarbital Cloropromazina

Butabarbital Deanol

Butalbital Desipramina

Butetal Fenelcina

Hexobarbital Flufenazina

Pentotal Sódico Haloperidol

Tialbarbital Hidroxicina

Vinilbital Imipramina

MONOUREIDOS Levodopa

Carbromal Nortriptilina

Ectilurea Paraldehído

OTROS Perfenazina

Acido Gamma amino beta hidroxibutírico Promazina

Amitriptilina Sulpiride

Butriptilina Tioridazina

Carbamazepina Trifluoperazina

Carbidopa Valproico (ácido)

Ejemplo de distribución de columnas de un libro de control

Fecha	Saldo anterior	Entradas	Salidas (venta devolución o destrucción)	Total	Existencia Física actual	Saldo actual en el libro de control	Firma Responsable Sanitario
-------	----------------	----------	---	-------	--------------------------------	---	-----------------------------------

Saldo anterior: cantidad de materia prima o producto terminado que se asentó en el libro de control en el último balance realizado por la COFEPRIS

Entradas: se considera al proceso de ingreso de los insumos para la salud al establecimiento, con factura o documento que ampare la posesión y procedencia lisa.

Salidas: se considera al proceso de dispensación, venta, distribución, baja, y/o destrucción, así como todo tipo de devoluciones incluyendo las destrucciones.

Total: es la suma de la existencia anterior más las cantidades adquiridas.

Saldo: Se refiere a la existencia teórica de acuerdo a lo registrado.

Existencia: es la cantidad que se encuentra en la existencia en planta.

Diferencia: Relación que existe entre el saldo teórico y la existencia.

Anexo 4

Países integrantes del convenio de la haya 2015

ALEMANIA	CROACIA	KAZAJSTÁN
ANDORRA	DINAMARCA (29/12/06)	KIRGUISTÁN (31/07/11)
ANTIGUA Y BARBUDA	DOMINICA	LESOTHO
ARGENTINA	ECUADOR (2/04/05)	LETONIA
ARMENIA	EL SALVADOR	LIBERIA
AUSTRALIA	ESLOVENIA	LIECHTENSTEIN
AUSTRIA	ESPAÑA	LITUANIA
AZERBAIYAN (2/03/05)	EE.UU.	LUXEMBURGO
BAHAMAS	ESTONIA	MACAO
BAHREIN (31/12/13)	FIDJI	MACEDONIA
BARBADOS	FINLANDIA	MALAWI
BELARUS	FRANCIA	MALTA
BÉLGICA	GEORGIA (14/05/07)	MARSHALL, ISLAS
BELICE	GRANADA	MAURICIO, ISLA
BOSNIA-HERZEGOVINA	GRECIA	MÉXICO
BOTSWANA	HONDURAS	MOLDAVIA (16/03/07)
BRUNEI-DARUSALAN	HONG-KONG	MÓNACO
BULGARIA	HUNGRIA	MONGOLIA (31/12/09)
CABO VERDE (13/02/10)	INDIA (12/03/08)	MONTENEGRO
CHIPRE	IRLANDA	NAMIBIA
COLOMBIA	ISLANDIA	NICARAGUA (EV. 14/05/13)
COOK, ISLAS	ISRAEL	NIUE, ISLA
COREA (14/07/07)	ITALIA	NORUEGA
COSTA RICA (14/12/11)	JAPÓN	NUEVA ZELANDA

OMÁN (30/01/12)	RUSIA, FEDERACIÓN DE	SUECIA
PAÍSES BAJOS	SAMOA	SUIZA
PANAMÁ	SAN CRISTOBAL Y	SURINAME
PARAGUAY (01/09/2014)	NIEVES	SWAZILANDIA
PERÚ (30/09/10)	SAN MARINO	TONGA
POLONIA (14/08/05)	SAN VICENTE Y	TRINIDAD Y TOBAGO
PORTUGAL	LAS GRANADINAS	TURQUÍA
REINO UNIDO	SANTA LUCÍA	UCRANIA
REPÚBLICA CHECA	SANTO TOMÉ Y PRÍCIPE	URUGUAY (EV14/10/12)
REPÚBLICA	(13/09/08)	UZBEKISTÁN (15/04/12)
DOMINICANA (30/08/09)	SERBIA	VANUATÚ
REPÚBLICA ESLOVACA	SEYCHELLES, ISLAS	VENEZUELA
RUMANIA	SUDÁFRICA	

Ejemplo de tabla de estudios clínicos

Tipo de estudio	Identificación del estudio	Localización del reporte de estudios (en el expediente)	Objetivo del estudio	Diseño del estudio y tipo de control	Forma farmacéutica y vía de administración	N° de sujetos	Criterios de inclusión	Duración del tratamiento	Estado del estudio y tipo de reporte
FC	001	Vol. 6 sec.3,3 p 29	Definir FC	Abierto-cruzado	Tableta, 500 mg Dosis única , oral	32 pacientes	Insuficiencia renal	Dosis única	Completado Final
FC	002	Vol. 6 sec.4,2 p147	Estudio puente entre regiones	Randomizado Placebo controlado	Tableta, 500mg, dosis múltiple oral, cada 8 horas	24 pacientes 12medicados 12placebo	Pacientes con hipertensión primaria	2 semanas	En curso Provisional

Ejemplo de tabla de estudios clínicos

Tipo de estudio	Identificación del estudio	Localización del reporte de estudios (en el expediente)	Objetivo del estudio	Diseño del estudio y tipo de control	Forma farmacéutica y vía de administración	N° de sujetos	Criterios de inclusión	Duración del tratamiento	Estado del estudio y tipo de reporte
FC	001	Vol. 6 sec.3,3 p 29	Definir FC	Abierto-cruzado	Tableta, 500 mg Dosis única , oral	32 pacientes	Insuficiencia renal	Dosis única	Completado Final
FC	002	Vol. 6 sec.4,2 p147	Estudio puente entre regiones	Randomizado Placebo controlado	Tableta, 500mg, dosis múltiple oral, cada 8 horas	24 pacientes 12medicados 12placebo	Pacientes con hipertensión primaria	2 semanas	En curso Provisional

13. Índice Diagramas, ilustraciones, figuras y tablas.

TABLA 2 ESTRUCTURA DE LA COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN DE RIESGOS PARA LA SALUD.....	10
ILUSTRACIÓN 1 PASOS PARA EL INGRESO DE TRÁMITES RELACIONADOS A MEDICAMENTOS.....	11
TABLA 3 CONFORMACIÓN DE LA HOMOCLAVE	12
TABLA 4 TARIFAS DE PAGO DE DERECHOS.	13
TABLA 5 CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS DE ACUERDO A LA LGS	14
TABLA 6. INFORMACIÓN NECESARIA PARA EL LLENADO DEL FORMATO DE AUTORIZACIONES PARA LA EXPEDICIÓN DE UNA LICENCIA SANITARIA EN MODALIDAD B.	20
TABLA 7 MODALIDADES DE REGISTRO DISPONIBLES EN MÉXICO.	23
TABLA 16 INFORMACIÓN NECESARIA PARA EL LLENADO DEL FORMATO DE AUTORIZACIONES Y VISITAS PARA LA SOLICITUD DE UN REGISTRO SANITARIO	23
DIAGRAMA 1. ESTRUCTURA DEL DOSSIER.....	24
TABLA 8 CLASIFICACIÓN DE ZONAS CLIMÁTICAS Y SUS RESPECTIVAS CONDICIONES PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.	31
TABLA 9 OBJETIVO Y APLICACIONES DE LOS TIPOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.....	33
TABLA 10 CONDICIONES GENERALES PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE ACUERDO A LA NOM-073-SSA-2005.	34
TABLA 11. CORRECTA EXPRESIÓN DE LA FÓRMULA PARA MARBETES.	38
TABLA 12 CRITERIOS DEL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA.	51
TABLA 13 CLASIFICACIÓN BIOFARMACEUTICA	51
TABLA 14 CRITERIOS DE ASIGNACIÓN DEL TIPO DE PRUEBA DE INTERCAMBIABILIDAD EN MÉXICO... ..	52
TABLA 15 INFORMACIÓN NECESARIA PARA EL LLENADO DEL FORMATO DE AUTORIZACIONES Y VISITAS PARA LA SOLICITUD DE UNA VISITA DE VERIFICACIÓN DE CBPF	64
TABLA 17 INFORMACIÓN NECESARIA PARA LLENAR EL FORMATO DE AUTORIZACIONES Y VISITAS PARA LA AUTORIZACIÓN DE LIBROS DE CONTROL.	67
TABLA 18 TIEMPOS DE ENVÍO DEL RPS AL CNFV	77

DIAGRAMA 2 CLASIFICACIÓN DE PUBLICIDAD DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO EN MATERIA DE PUBLICIDAD DE LA LEY GENERAL DE SALUD.	80
TABLA 19 INFORMACIÓN NECESARIA PARA EL LLENADO DEL FORMATO DE PUBLICIDAD PARA LA OBTENCIÓN DE UN PERMISO DE PUBLICIDAD.	84
TABLA 20 INFORMACIÓN NECESARIA PARA EL LLENADO DEL FORMATO DE PUBLICIDAD PARA LA OBTENCIÓN DE UN AVISO DE PUBLICIDAD.	85
TABLA 21 INFORMACIÓN NECESARIA PARA EL LLENADO DEL FORMATO DE AUTORIZACIONES Y VISITAS PARA LA OBTENCIÓN DE UN PERMISO DE IMPORTACIÓN DE MATERIAS PRIMAS QUE NO SEAN O CONTENGAN ESTUPEFACIENTES O PSICOTRÓPICOS.	91
TABLA 22 INFORMACIÓN NECESARIA PARA EL LLENADO DEL FORMATO DE AUTORIZACIONES Y VISITAS PARA LA OBTENCIÓN DE UN PERMISO DE IMPORTACIÓN DE MATERIAS PRIMAS QUE SEAN O CONTENGAN ESTUPEFACIENTES O PSICOTRÓPICOS.	92
TABLA 23 INFORMACIÓN NECESARIA PARA EL LLENADO DEL FORMATO DE AUTORIZACIONES Y VISITAS PARA LA OBTENCIÓN DE UN CERTIFICADO PARA EXPORTACIÓN.	95
TABLA 24 INFORMACIÓN NECESARIA PARA EL LLENADO DEL FORMATO DE PUBLICIDAD PARA LA OBTENCIÓN DE UN CERTIFICADO DE LIBRE VENTA.	96
TABLA 25 INFORMACIÓN NECESARIA PARA EL LLENADO DEL FORMATO DE PUBLICIDAD PARA LA OBTENCIÓN DE LOS CERTIFICADO DE EXPORTACIÓN DE CONFORMIDAD DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.	97
TABLA 26 INFORMACIÓN NECESARIA PARA EL LLENADO DEL FORMATO DE PUBLICIDAD PARA LA OBTENCIÓN DE LOS CERTIFICADO PARA EXPORTACIÓN ANÁLISIS DE PRODUCTO.	98
DIAGRAMA 3 CATEGORÍAS DE LAS DIRECTRICES ICH.	102
FIGURA 1 ESTRUCTURA TRIANGULAR DEL CTD.	105

14. Abreviaturas

AFAMELA.....	Asociación de Fabricantes de Medicamentos de Libre Acceso
ANVISA.....	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
BPC.....	Buenas Prácticas Clínicas
CAS.....	Comisión de Autorización Sanitaria
CBPF.....	Certificado de Buenas Practicas de Fabricación
CBPS.....	Certificado para exportación de conformidad de Buenas Practicas Sanitarias
CE.....	Certificado de Exportación
CEAP.....	Certificado para Exportación Análisis de Producto
CIS.....	Centro Integral de Servicios
CLV.....	Certificado de Libre Venta
CMN.....	Comité de Moléculas Nuevas
CNFV.....	Centro Nacional de Farmacovigilancia
COFEPRIS.....	Comisión Federal para la Protección de Riesgos contra la Salud
CPP.....	Certificate of Pharmaceutical Product
CTD.....	Common Technical Document
DCI.....	Denominación Común Internacional
DMF.....	Drug Master File
EMA.....	European Medicines Agency
FDA.....	Food and Drug Administration
FEUM.....	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
GI.....	Genérico Intercambiable
HVAC.....	Heating Ventilation and Air Conditioning
ICH.....	International Council for Harmonisation
IMPI.....	Instituto Mexicano de Propiedad Industrial
IPP.....	Información Para Prescribir
JIFE.....	Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes
LGS.....	Ley General de Salud
NDS.....	Nacional Drug Control System
NOM.....	Norma Oficial Mexicana
OMS.....	Organización Mundial de la Salud
ONU.....	Organización de Naciones Unidas
ONUDD.....	Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito
OPS.....	Organización Panamericana de la Salud
FD.....	Pharmacodynamics (Farmacodinamia)
PHSB.....	Pharmaceutical and Food Safety Bureau
PK.....	Pharmacokinetics (Farmacocinética)
SCBF.....	Sistema de Clasificación Biofarmaceutica
TLC.....	Tratado de Libre Comercio

15. Glosario

Acabado sanitario. A la terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza.

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

Área. Al cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

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

Bioequivalencia. A la relación entre dos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes.

Calidad. Al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

Centro Nacional de Farmacovigilancia. Al organismo oficial de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud, encargado de organizar a nivel nacional el programa, además de emitir las políticas y lineamientos en farmacovigilancia acordes con la legislación en materia de salud del país y con los lineamientos del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos; así como evaluar y comunicar los resultados del programa al Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (The Uppsala Monitoring Centre).

Certificado de análisis. Al resumen de los resultados obtenidos de las determinaciones efectuadas a muestras de productos, materias primas, materiales o cualquier otro insumo, que incluya las referencias de los métodos de análisis o de prueba utilizados y la determinación del cumplimiento a especificaciones previamente establecidas, avalado por la persona autorizada.

Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación. al documento emitido por la Autoridad Sanitaria de un país, posterior a una visita de verificación sanitaria realizada a un establecimiento, para confirmar su estado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación conforme a las disposiciones jurídicas aplicables.

Comité de Moléculas Nuevas. Al órgano auxiliar de consulta y opinión previa a las solicitudes de registros de medicamentos y demás insumos para la salud que sean presentados ante la Secretaría y que puedan contener una molécula nueva en términos del Reglamento de Insumos para la Salud y la normatividad aplicable en la materia.

Control de calidad. A un sistema de actividades operacionales rutinarias puestas en el lugar donde se desarrollan los procesos para identificar y corregir las desviaciones de los requisitos establecidos.

Criterios de aceptación. A las especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas

Denominación Común Internacional (DCI). Al nombre que identifica una sustancia farmacéutica o principio activo farmacéutico mediante un nombre único que es reconocido a nivel mundial y es de dominio público.

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

Denominación genérica. denominación común internacional o nombre genérico, al nombre del medicamento, determinado a través de un método preestablecido, que identifica al fármaco o sustancia activa, reconocido internacionalmente y aceptado por la autoridad sanitaria.

Eficacia. Al grado en que una intervención o tratamiento origina un resultado esperado en ciertas condiciones, medido en el contexto de un Ensayo Clínico o Preclínico Controlado.

En el caso de formas farmacéuticas sólidas deberá corresponder al menos al 10% del lote de producción o 100 000 tabletas o cápsulas; en el caso de otras formas farmacéuticas se presentará justificación técnica de su tamaño.

Envase primario. Elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto con el fármaco o el medicamento.

Envase secundario. A los elementos que forman parte del empaque en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y no están en contacto directo con él.

Especificación. A la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación..

Fabricación. A las operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de insumos hasta su liberación como producto terminado.

Fármaco conocido. Al fármaco que ha sido utilizado previamente en el país.

Fármaco nuevo. Al fármaco que no ha sido utilizado previamente en el país.

Fármaco. 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 presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Fecha de caducidad. Fecha que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento.

Forma Farmacéutica. Es la mezcla de uno o más fármacos con o sin aditivos, que permita su administración.

Insumos. A todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y productos que se reciben en una planta.

Lote. A La cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

Medicamento conocido. Es un medicamento que cuenta con registro en el país.

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

Medicamento de referencia. Al medicamento indicado por la Secretaría como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, que se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los criterios establecidos en las Normas.

Medicamento nuevo. Al medicamento que no ha sido registrado previamente en el país.

Medicamento. Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Número de lote. A la combinación numérica o alfanumérica que identifica específicamente un lote.

Producto a granel. Al producto en cualquier etapa del proceso de producción antes de su acondicionamiento primario.

Producto intermedio. Al material obtenido durante etapas de la producción antes de convertirse en un producto a granel.

Producto terminado. Al medicamento en su presentación final.

Protocolo. Al documento que describe el objetivo(s), justificación, diseño, metodología, consideraciones estadísticas, organización de un estudio, la forma en que se cumplirá con los requerimientos regulatorios y, en su caso, las enmiendas correspondientes.

Reacción adversa a un medicamento (RAM). A cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica.

Reporte. Al documento de la realización de operaciones, proyectos o investigaciones específicas, que incluye resultados, conclusiones y recomendaciones.

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

Sistemas críticos. A aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos.

Trazabilidad. A la propiedad del resultado de una medición o del valor de un estándar por la cual ésta puede relacionarse por un material de referencia reconocido a través de una cadena ininterrumpida de comparaciones teniendo todas incertidumbres determinadas. Sus requisitos deben especificarse para un cierto periodo o desde un cierto momento de la partida.

Unidad de Farmacovigilancia, a la entidad dedicada a la implementación y desarrollo de actividades de farmacovigilancia del Sistema Nacional de Salud y de la industria farmacéutica.

Validación. A la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez.

Vida útil. Es el intervalo de tiempo en el que un medicamento o fármaco permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, en el envase de comercialización.