

rej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

EN EL MARCO DE LA NUEVA LEY GENERAL DE SALUD:
MECANISMO PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICO BIOLOGICA

PRESENTA:

DULCE ROCIO ANGUIANO MACIAS



MEXICO, D. F.

1999.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

original



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

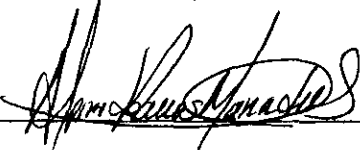
Jurado Asignado:

Presidente	Prof. IBARMEA AVILA JOSE LUIS
Vocal	Prof. GUZMAN MARTINEZ GABRIEL RENE
Secretario	Profra. ALPIZAR RAMOS MARIA DEL SOCORRO
1er. suplente	Profra. KELLER WURTZ ANA INGRID
2do. suplente	Prof. RODRIGUEZ SAENZ RICARDO

Sitio donde se desarrolló el tema:

Ciudad Universitaria, Circuito Exterior s/nj México, D.F.

Asesor del tema:



QFB. María del Socorro Alpizar Ramos

Sustentante:



Dulce Rocío Anguiano Macías

A mi abue:

Te dedico este trabajo....

Por que te desvelaste cada noche para acompañarme

Porque sufriste cada vez que no obtenía la nota deseada

Porque supiste como alentarme

Porque cada madrugada estuviste lista para decir:

“Ya es la hora “

Porque escuchaste cada uno de mis lamentos

Porque cada día esperabas que te platicara las experiencias vividas

Porque soportaste serenamente todos mis ensayos

Porque me diste el coraje para luchar y seguir

Por que te quiero y eres mi ejemplo

A mi má:

Te dedico este trabajo....

Porque me has impulsado a obtener esta meta

Porque creíste que podía ser capaz

Porque me diste la tenacidad para volverme a levantar después de cada caída

Porque escuchaste cada una de mis travesuras y fallas

Porque no dejaste que me rindiera en el camino

Porque cada noche estabas allí esperando para escuchar

Porque tus palabras abrieron posibilidades en mi mente

Porque te quiero y eres mi ejemplo

A mi pá:

Te dedico este trabajo....

Porque aún cuando la distancia es inmensa tu tenacidad me enseñó que no importa la edad

que uno tenga, así sea uno un anciano se puede lograr llegar al anhelo buscado.

A mis hermanas:

Les dedico este trabajo....

Porque se divertieron por mi

Por pensar que “era lo mas descabellado del mundo”, y apoyarme cada día

Porque con sus risas y juegos me dieron alegría cada noche

Maestra Socorro Alpizar:

Por la admiración y respeto que siempre he sentido por ti

Por aceptar dirigir esta tesis

Por dedicar un poco de tiempo a este trabajo

Por el entusiasmo que siempre me has infundido

Por toda la orientación que diste para elaborar esta tesis

A mis amigos

Tadeo

Por ser mi apoyo incondicional, darme la fuerza necesaria para inspirar una oración y no flaquear, por inspirarme respeto para esta profesión, por dejarme saber que con dedicación y un poco de esfuerzo se logran las cosas.

Alejandro Osorio

Por tu sinceridad, apoyo y amistad que fueron fundamentales en el momento preciso

Ana Garcia Garcia
Por ser mi confidente, mi apoyo, mi amiga y mi tercera mamá

Diana García
Por tu amistad
Por ser mi “pequeña amiga traviesa”
Por enseñarme que puedes ser valiente y enfrentarte a todo

Esteban Santamaría:
Por tu ayuda, apoyo y comprensión.
Por no limitar mi desarrollo
Por enseñarme a “buscar” lo que se necesita para “hacer” el trabajo bien, completo y a la primera

José Colín:
Por tu paciencia, tus palabras de aliento
Por dejarme ver que la vida en el Banco de Sangre es un compromiso con la vida misma

Rio Gil Vázquez:
Por tus interminables luchas por alcanzar una meta
Por enseñarme que si tengo una meta y trazo la ruta y cumplo el objetivo seré el número “1”
Por enseñarme que la pasión por algo es lo que te motiva a alcanzar una meta

Verónica Rojas:
Por tu apoyo
Por ser mi “pequeña amiga”
Por estar allí y hacerme sentir que a mi alrededor había alguien a quien le importo

Roberto y David Gómez Gallardo
Por enseñarme que todo se puede lograr con un toque de diversión y que sin estrés todo resulta más sencillo

Isabel González, Esther Hernández, Lilia Rosas y Claudia Cortez
Por darme su amistad y confiar en mí

Benito Quintero
Por darme apoyo, enseñanzas y la tranquilidad que inspira cuando la tormenta está sobre los hombros

Oscar Castañeda
Por darme confianza, mostrarme que todo es cuestión de actitud y que debo tomar los retos sin miedo, asumiendo los riesgos que se encuentren inherentes a ellos

INDICE

Pag.

OBJETIVO.....	1
CAPITULO 1.....	2
1.1 Introducción.....	2
1.2 Síntesis del Principio Activo.....	2
1.3 Búsqueda.....	3
1.4 Clasificación de los Medicamentos en México.....	3
1.5 Requisitos para Venta y Distribución de Medicamentos en México	3
1.6 Medicamentos Genéricos Intercambiables.....	4
1.7 Estabilidad de Medicamentos.....	4
1.7.1 Estudios de Estabilidad Acelerada.....	5
1.8 Bitácoras de Registro de Experimentos.....	6
1.9 Reportes Analíticos de Materias Primas.....	7
1.10 Ordenes de Manufactura de Lotes Piloto.....	7
CAPITULO 2.....	9
2.1 Sistema de Salud en México.....	9
2.2 Antecedentes del Sistema de Salud.....	10
2.2.1 Evolución del Sistema de Salud.....	10
2.2.2 Modelo Actual.....	11
2.2.3 Expansión y Crisis.....	12
2.3 Conformación del Sistema de Salud.....	13
2.4 Programa de Reforma del Sector Salud 1995-2000.....	14
2.4.1 Programa de control sanitario de bienes y servicios.....	14
2.4.2 Programa de control y vigilancia de medicamentos.....	14
2.4.3 Revisión y formulación de medicamentos.....	14
2.4.4 Simplificación de licencias sanitarias.....	15
2.4.5 Regulación de medicamentos herbolarios, homeopáticos y vitamínicos.....	15
2.4.6 Control de establecimientos productores de medicamentos.....	15
2.4.7 Normalización.....	15
2.4.8 Farmacovigilancia.....	15
2.5 Programa de control y vigilancia de dispositivos médicos.....	16
2.6 Programa de control sanitario de la publicidad.....	16
2.7 Mecanismo de control y vigilancia de productos importados.....	16
2.8 Procedimientos de apoyo a las exportaciones.....	16
2.9 Procedimientos de desregulación y simplificación administrativa....	16
2.10 Modelo administrativo de regulación sanitaria.....	16
2.11 Actualización y complementación de los instrumentos legales y normativos.....	17
2.12 Ampliación de la cobertura de vigilancia.....	17
2.13 Mecanismos de aprobación y de auditorías.....	17

CAPITULO 3.....	18
3.1 Ley General de Salud.....	18
3.2 Reglamento de la Ley General de Salud para la investigación clínica en México.....	18
3.3 Etica de la investigación en México.....	18
3.4 Clasificación de las investigaciones.....	19
3.4.1 Investigación sin riesgo.....	19
3.4.2 Investigación con riesgo mínimo.....	19
3.4.3 Investigación con riesgo mayor que el mínimo.....	19
3.5 Requisitos para realizar investigación en humanos.....	20
3.6 Investigación farmacológica.....	20
3.7 Estudios clínicos.....	21
3.7.1 Fase I.....	21
3.7.2 Fase II.....	21
3.7.3 Fase III.....	22
3.7.4 Fase IV.....	22
3.8 Lineamiento para el Registro de Medicamentos indicados por Ley General de Salud.....	22
3.8.1 Requisitos para obtener el Registro Sanitario de un Medicamento Alopático.....	23
3.8.2 Envasado y etiquetado.....	23
3.9 Medicamentos Vitamínicos.....	25
3.10 Medicamentos Homeopáticos.....	26
3.11 Medicamentos Herbolarios.....	26
CAPITULO 4.....	27
4.1 Requisitos para registro Sanitario de Medicamentos en México...	27
4.2 Requisitos para registro.....	27
4.3 Requisitos para incorporación de medicamentos en el catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables.....	31
4.4 Resolución de la Secretaria de Salud para trámites sometidos....	32
4.5 Documentación individual por proyecto de medicamento a registrar.....	34
4.6 Monografía del producto.....	34
4.7 Documentación legal de un producto.....	35
4.8 Documentación presentada para solicitar un Registro Sanitario..	35
4.9 Documentación que se obtiene al otorgarse el Registro Sanitario.	38
4.10 Modificaciones a condiciones de registro.....	38
4.11 Contenido de Dossier (Expediente maestro).....	40
4.11.1 Validación de método.....	40
4.11.2 Certificado Analítico.....	41
4.11.3 Certificado de Libre Venta (CLV).....	42
4.11.4 Oficio de la Secretaría de Salud (respuesta a oficio de solicitud de registro).....	42
4.11.5 Solicitud de Registro Sanitario de Medicamento.....	42
4.11.6 Proyecto de Marbete.....	43

4.11.7	Información para prescribir.....	44
4.11.8	Certificado de producto nacional o internacional.....	45
4.11.9	Informe de la documentación química y farmacéutica.....	45
4.11.10	Informe de las especificaciones de la forma farmacéutica.....	46
4.11.11	Informe de la formulación para fabricación.....	46
4.11.12	Certificado de análisis.....	47
4.11.13	Informe de Estabilidad.....	47
4.11.14	Informe Toxicológico y Farmacológico.....	48
4.11.15	Informe del experto en documentación clínica.....	49
4.11.16	Informe de mutagénesis/carcinogénesis.....	50
	CONCLUSIONES.....	51
	GLOSARIO.....	53
	BIBLIOGRAFIA.....	56
	ANEXO 1.....	58
	Formato de Solicitud para Registro de Medicamentos ante Secretaría de Salud	
	ANEXO 2.....	70
	Contenido de un Protocolo de Investigación Clínica	
	ANEXO 3.....	71
	Contenido de un documento de Consentimiento Informado	
	ANEXO 4.....	72
	Proyecto de Marbete	
	ANEXO 5.....	73
	Código EAN (Código de Barras)	

OBJETIVO

Desarrollar una propuesta general para el registro de medicamentos en México de acuerdo a los lineamientos marcados por la Ley General de Salud.

Específicos

1. Revisar la perspectiva del mecanismo de registro de los medicamentos genéricos en México.
2. Revisar el mecanismo de registro de los medicamentos homeopáticos, vitamínicos y herbolarios en México
3. Revisar la regulación sanitaria en México en lo referente al registro ante Secretaría de Salud

CAPITULO 1

1.1 INTRODUCCIÓN

Al principio de todo trabajo de investigación y desarrollo para un nuevo fármaco esta la *planeación*. Para poder fijar un objetivo médico, es imprescindible informarse, por medio del estudio a fondo de la literatura del ramo, sobre el estado de los conocimientos científicos en el campo de las prescripciones médicas.

Al estudio de la literatura le continua el establecer las estructuras de los principios activos que se van a sintetizar. Antes de iniciarse en la síntesis de los principios activos planeados, se deben realizar amplias investigaciones en todo lo referente a las patentes, para así asegurar que los principios activos planeados no están sujetos a patentes ajenas.

Al establecer el concepto de investigación se estudia también los costos de producción de los principios activos nuevos que se planea encontrar y que resultarán justificables.

Se estudia también si las instalaciones con las que cuenta el laboratorio y el personal que desea desarrollar dicho principio activo cuenta con el soporte necesario para el proyecto o bien si es necesario realizar una inversión.

1.2 Síntesis del Principio Activo

Una vez que se ha establecido el objetivo de la investigación, se debe definir como se procederá para realizar la síntesis del principio activo, así como las técnicas de laboratorio que serán aplicadas para determinar la estructura de la molécula buscada.

La síntesis del principio activo se realiza a micro escala en el laboratorio químico, partiendo de un diseño experimental en papel en el cual se proponen las fuentes posibles de obtención de la sustancia. Pudiendo partir de una fuente natural, de la cual se obtendrá un extracto con el principio activo.

También se puede emplear la síntesis química transformando un compuesto hasta lograr obtener la molécula buscada que pueda presentar las características fisicoquímicas necesarias para convertirse en una sustancia con propiedades farmacológicas reproducibles.

La industria farmacéutica se ha enfocado con mayor éxito a modificar químicamente principios activos o fármacos conocidos para obtener por

variaciones moleculares otros fármacos con propiedades que pueden ser distintas o similares a las del fármaco original

1.3 Búsqueda

La búsqueda de una nueva sustancia que presente propiedades farmacológicas que puedan ser útiles para contrarrestar algunas enfermedades que afectan al ser humano, se sintetizan cientos de moléculas y al mismo tiempo se descartan muchos otros cientos por que no presentan las propiedades farmacológicas requeridas en los objetivos de la investigación.

De modo que a cada una de estas sustancias se les practican pruebas que ayudan a determinar las propiedades farmacológicas y toxicológicas que presentan.

De esta forma se determina si el extracto o la sustancia puede o no convertirse en un prototipo de fármaco.

Los medicamentos, estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan deberán contar con una autorización sanitaria, la cual está abalada por la Secretaría de Salud. En la Ley General de Salud se indica de forma extensa todos aquellos compuestos o derivados de estos, que son considerados como psicotrópicos y estupefacientes; así como a los laboratorio que fabriquen productos con ellos cuales son las características y regulaciones que deben cumplir, para obtener los permisos necesarios sin ser sancionados.

1.4 Clasificación de los medicamentos

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

Magistrales: cuando son preparados de acuerdo a la fórmula prescrita por el médico

Oficiales: cuando la preparación se realiza de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

Especialidades Farmacéuticas: cuando son preparados con fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud en establecimientos que se dedican a las ciencias químico farmacéuticas.

1.5 Requisitos para venta y distribución de medicamentos en México

Los medicamentos para su venta y distribución al público se han considerado de la siguiente forma:

- a) Medicamentos que solo pueden adquirirse con receta o permiso especial, expedido por la Secretaría Salud (estupefacientes), corresponde a la fracción I de la Ley General de Salud.
- b) Medicamentos que para venderse requieren receta médica que es retenida por la farmacia que la surte y ser registrados en los libros de control (psicotrópicos), corresponde a la fracción II de la Ley General de Salud.
- c) Medicamentos que solo pueden surtirse hasta tres veces la receta debe sellarse y registrarse en el libro de control, a la tercera vez que se surta la receta se retendrá, corresponde a la fracción III de la Ley General de Salud.
- d) Medicamentos que para adquirirse requieren receta medica y pueden surtirse cuantas veces los indique el médico, corresponde a la fracción IV de la Ley General de Salud.
- e) Medicamentos que no requieren receta medica, corresponde a medicamentos OTC (over the corner), de venta al público.

1.6 Medicamentos Genéricos Intercambiables

Los medicamentos destinados al mercado de genéricos serán únicamente las especialidades farmacéuticas que, en términos del presente Reglamento, sean intercambiables.

El Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud (SSA), por medio de las publicaciones en el Diario Oficial de la Federación *determinarán las pruebas que deberán aplicarse a los medicamentos considerados como intercambiables, según la naturaleza y las forma farmacéutica de cada uno. Los criterios y requisitos a los que deberán sujetarse dichas pruebas se establecen en las Normas correspondientes.*

El Consejo de Salubridad elabora y publica periódicamente en el Diario Oficial de la Federación un catálogo que contiene la relación de la Medicamentos Genéricos Intercambiables, el cual se mantiene actualizado constantemente.

1.7 Estabilidad de Medicamentos

El objetivo es establecer los requisitos de los estudios de estabilidad que deben de realizarse a los medicamentos nacionales o de importación que se comercializan en territorio nacional, para poder garantizar la conservación de sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas, y biológicas por un tiempo determinado y que tenían al momento de la fabricación.

Se debe tener una evidencia documentada de la estabilidad de dichos medicamentos

Todos los medicamentos que se encuentran en el mercado deben tener una fecha de caducidad no mayor a 5 años a partir del momento de la fabricación.

1.7.1 Estudios de Estabilidad Acelerada:

Para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro. Se deben de llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro, de acuerdo al siguiente condiciones específicas:

A. Medicamentos con fármacos nuevos

Tiempo 180 días

Condiciones de almacenamiento	Análisis
40°C ± 2°C con 75% de HR ± 5% para formas farmacéuticas sólidas	30, 60, 90 y 180 días
40°C ± 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas semisólidas y líquidas	30, 60, 90 y 180 días
30°C ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas	Inicial, 90 y 180 días

B. Medicamentos con fármacos conocidos

Tiempo 90 días

Condiciones de almacenamiento	Análisis
40°C ± 2°C con 75% de HR ± 5% para formas farmacéuticas sólidas	30, 60 y 90 días
40°C ± 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas semisólidas y líquidas	30, 60 y 90 días
30°C ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas	Inicial y 90 días

Los estudios de estabilidad a largo plazo se deberán realizar en tres lotes piloto o de producción a 30 °C ±2°C por un período mínimo igual al periodo de caducidad tentativo, para poder confirmarlo. Analizar cada tres meses durante el primer año. Cada seis meses durante el segundo año y después cada año.

Notas:

*Cuando el medicamento que se pretende registrar no cumple con los requisitos de temperatura y humedad descrita se deberán realizar los estudios de estabilidad a largo plazo tomando en cuenta las características del envase que se utilizará, y el tiempo que se pretende conservar el medicamento.

*Cuando se realiza cualquier cambio en la formulación o el proceso de la fabricación de lo que originalmente se registro deberán justificarse los cambios, por medio de un estudio de estabilidad acelerada a por lo menos dos lotes en los cuales se demuestre que él medicamentos continúa siendo estable y la fecha de caducidad se mantendrá.

*Cada lote de biomedicamentos fabricado antes de ser liberado deberá cumplir con lo que establezca la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en cuanto a calidad, pureza, identidad y potencia. Cuando no exista información correspondiente podrá utilizarse la información farmacopeica de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones y recomendaciones de organismos especializados en estas fuentes de información científica internacional.

Dentro del proceso requerido para llevar a cabo el desarrollo de un producto, la generación de información es una variable que debe ser manejada bajo cierto orden para poder tener un adecuado control sobre ella; es necesario contar con un sistema establecido para el seguimiento de experimentos, de los reportes analíticos de los materiales a ser utilizados en los lotes piloto del producto, el proceso que han seguido estos lotes, además de toda la información que nos servirá de base para apoyar el proyecto de registro del medicamento.

Por lo tanto se contemplan las distintas facetas que deben cubrirse en un sistema de documentación del desarrollo y registro de un medicamento.

Para llevar a cabo el desarrollo de un producto, la información tecnológica que se genera en los proyectos de investigación debe estar incluida en un archivo, que para efecto de este trabajo llamaremos archivo del producto.

Este archivo de producto estará constituido por documentos, tales como:

- 1) Bitácora de Registro de Experimentos.
- 2) Reportes Analíticos de Materias Primas.
- 3) Ordenes de Manufactura de Lotes Piloto.
- 4) Documentación individual del proyecto.
- 5) Monografía del producto.
- 6) Especificaciones del producto.

1.8 Bitácoras de Registro de Experimentos.

Para poder dar seguimiento a un experimento, que pretenda como objetivo final el obtener una información farmacéutica cuyo método de manufactura y/o control analítico sea reproducible y confiable es necesario primero que exista un diseño de este experimento que deberá delimitar lo que se espera de él.

Este diseño deberá documentarse paso a paso y los trabajos que se realicen sobre el desarrollo del diseño también deberán ser documentados. Es de suma importancia que se cuente con libretas de registro de los experimentos que contengan las distintas etapas que se cubren con la labor de desarrollo.

Se deberá contar un procedimiento normalizado de operación (PNO), para controlar los avances, que indique como registrar dichos experimentos y como deben ser conservados para un fácil manejo y consulta.

1.9 Reportes Analíticos de Materias Primas.

Estos reportes analíticos deberán basarse en una especificación para cada materia prima que se pretenda utilizar en la formulación del producto; deberá referirse a un libro de consulta oficial ya sea la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), o cualquier otro documento reconocido internacionalmente; o bien alguna referencia dada por el propio laboratorio que esté desarrollando el producto en cuestión.

Este reporte analítico de materia prima contará con un número de lote, que será único y se conservará a lo largo de todo el trabajo de desarrollo cuando se refiera en específico a esta materia prima, además en este documento se podrán observar los resultados obtenidos en cada análisis realizado a este material, así como la fecha, nombre o iniciales del analista y dictamen del material y observaciones que se hagan del mismo. El formato que será utilizado se diseñará previamente. Deberá existir un procedimiento normalizado de trabajo para que describa los puntos a seguir para llenar este formato, así como el uso de estos documentos.

1.10 Ordenes de Manufactura de Lotes Piloto.

Cuando se fabrican lotes piloto o bien lotes para estudios de estabilidad, se deberá contar con Procedimientos de Manufactura que describan detalladamente los pasos a seguir para una fabricación.

Cada orden de manufactura deberá tener asignado un número de lote que será único, se deberá incluir el nombre, número de piezas, así como las cantidades de materia prima y materiales de acondicionamiento a ser utilizados en la manufactura del producto.

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

Cualquier observación, ya sea de las materias primas utilizadas o del proceso de manufactura, no deberá pasarse por alto, sino que deberá ser registrado, ya que estos detalles pueden ser importantes en la obtención adecuada o no de un producto a granel.

Dentro de esta orden de manufactura será conveniente incluir las etapas de muestreo para el monitoreo del proceso así como, los resultados obtenidos de estas muestras, tomadas durante el proceso y los tiempos en que fueron recolectadas las muestras.

Se contará con un procedimiento normalizado de operación que describirá los pasos a seguir para el muestreo de las diferentes formas farmacéuticas, de tal manera que se asegure que dicho muestreo es representativo de la etapa muestreada o del lote fabricado.

Durante todo el proceso de manufactura se deberán monitorear los puntos que sean considerados como críticos, de acuerdo al diseño del experimento, se registrará en el procedimiento de fabricación el apego o desapego a lo original diseñado con la finalidad de establecer los parámetros de verificación cuando se realice el escalamiento.

Se debe contar con un formato para que sea considerado como una orden de fabricación de lote piloto o lote de estabilidad.

CAPITULO 2

2.1 Sistema de Salud en México

Es indudable que la salud de los mexicanos ha mejorado notablemente en los últimos años, y que la esperanza de vida al nacimiento rebasa los 72 años, mientras que la mortalidad infantil ha disminuido a más de la mitad de la que se tenía hace 25 años.

El Sistema de Salud actual enfrenta serios problemas en el perfil epidemiológico y demográfico de la población; y por otro lado, la organización y estructura ya no es capaz de satisfacer con calidad y eficiencia las demandas de la población.

Los servicios de salud dividen a la población mexicana en 4 segmentos:

- a) Personas con acceso a servicios de salud que otorgan instituciones de seguridad social.
- b) Personas con acceso a servicios que ofrece la Secretaría de Salud como por ejemplo el programa IMSS - Solidaridad.
- c) Personas que acuden a servicios privados de salud.
- d) Personas que no tienen acceso a los servicios de salud constituidos por aproximadamente 10 millones de mexicanos.

La razón por la cual surge la reforma al Sistema de Salud es por la calidad insuficiente, duplicaciones, centralismo y cobertura limitada del servicio de salud.

Todos los programas específicos se orientan hacia el fortalecimiento de un nuevo modelo de asistencia y destacan lo preventivo sobre lo curativo por enumerar algunos se tiene:

Capacitación para la salud familiar, ejercicio físico para la salud, educación nutricional y salud escolar. También se toman en consideración las diferentes etapas de la vida en las que se hace énfasis como son salud infantil, enfermedades prevenibles por medio de la vacunación, enfermedades diarreicas y respiratorias, que están dentro de los programas de prevención, programas de enfermedades de transmisión sexual y SIDA.

Es importante recordar que cada una de estas enfermedades, así como las variantes que puedan surgir requieren medicamentos dirigidos para controlarlas.

El Sistema Nacional de Salud no es solamente un sistema prestador de servicios, ya que la enseñanza y la investigación constituyen aspectos fundamentales para

su renovación e introducción de procesos innovadores; además, son elementos insustituibles que garantizan la calidad intrínseca de los servicios que ofrece.

De esta forma, las instituciones de salud fortalecen sus vínculos con los de la educación superior e investigación científica para seguir juntos en la formación de recursos humanos de alto nivel, ya que el elemento humano es el más valioso del sistema.

2.2 Antecedentes del Sistema de Salud.

El sector salud ha hecho posible un avance continuo en la salud de los mexicanos durante las últimas décadas. La esperanza de vida al nacer aumentó de 44 años en la década de los cuarenta a 72.6 años en 1994, Las tasas de mortalidad infantil han venido disminuyendo de forma sistemática y en 1994 fueron menos de la mitad de los que fueron en 1970. La mortalidad materna disminuyó casi 50% tan solo en los últimos 15 años. La cobertura de la vacunación con esquema completo alcanzó el año pasado a más de 90 por ciento de la población infantil y en abril de 1995 la Organización Mundial de la Salud (OMS) entregó a México el certificado de erradicación de la poliomielitis.

Aproximadamente 10 millones de personas carecen de acceso regular a servicios de salud y subsisten grupos de población al margen de las condiciones mínimas de salubridad e higiene. La calidad de los servicios es heterogénea y la eficiencia limitada.

Por otro lado, el aumento de la esperanza de vida y la disminución de la mortalidad infantil hacen que los servicios de salud enfrenten un crecimiento de una población de mayor edad, que presenta padecimientos crónicos, cuya prevención y tratamiento demanda mayores recursos.

El sector salud ha conseguido logros indiscutibles, pero esto no significa que se pueda pensar que el sistema esta completamente desarrollado de modo que sigue enfrentando cambios que lo van transformando para poder tener nuevas herramientas para atender a los problemas de salud que se generan hoy en día en México.

2.2.1 Evolución del Sistema de Salud.

A final de la revolución mexicana, el país contaba con un panorama de salud desolador, las políticas de salud de esa época estaban basadas en la acción municipal orientada por el Consejo Superior de Salud, que eran evidentemente insuficientes y se hacía indispensable un organismo del Ejecutivo Federal con amplia capacidad para destinar recursos y tomar acciones contra las epidemias y el saneamiento urbano. De modo que de esta necesidad surge el Departamento de Salubridad, apoyado por el Consejo de Salubridad General como órgano asesor y de gestión para establecer junto con el Poder Legislativo, las medidas precisas. Hasta 1929, éste fue el principal marco de política en cuestión de salud

que se tenía, lo que permitió establecer Unidades Sanitarias Cooperativas con los estados y municipios.

La administración del presidente Cárdenas (1934-1940) continuó con las líneas de política de salud que se tenían entonces, hasta que generó un nuevo modelo: la gestión de servicios de salud entre gobierno, banca de desarrollo ejidal y los campesinos beneficiados por la colectivización de tierra. Por primera vez se implantó el pago de servicio de salud por anticipado, en ese momento se enfatizó la prestación de servicios médicos.

El Departamento de Salubridad a partir de entonces aumentó los apoyos gubernamentales para proporcionar mayor servicio de salud a los ejidatarios que a los Servicios Coordinados de Salud de los Estados. La participación gubernamental en salud fue creciente y cada vez más centralizada e integral. Se relegó así la contribución de los propios campesinos, mientras que las decisiones sobre las prioridades de inversión fueron asumidas por la banca ejidal y en menor grado por el Departamento de Salubridad. También se intervino en la formación de médicos *para garantizar la atención al medio rural, estratégica pero poco atractiva* para los profesionistas, ya que al darse cuenta de las condiciones de trabajo no deseaban colaborar, así que se buscó una alternativa para poder brindar asistencia a la parte rural del país; de esta forma se creó el servicio social universitario en 1936.

A principios de la década de los cuarenta ya sé vislumbrada la coexistencia de tres guías para la asignación de recursos públicos en materia de salud que actualmente siguen vigentes:

- a) problemas de salud específicos, caracterizadas por campañas sanitarias iniciadas en las Unidades Coordinadas Sanitarias Cooperativas;
- b) La asignación de recursos a servicios no personales y en menor grado la asistencia para la totalidad de residentes de estados y municipios, tal como era la misión de los Servicios Coordinados de Salud Pública en los Estados;
- c) Canalización de recursos públicos y privados para servicios personales de salud, en beneficio de grupos estratégicos para la producción, por medio de contribuciones de trabajadores, aportadores de capital y gobierno.

La aceptación social y la experiencia con estos tres modelos de políticas de salud durante esos años fueron muy importantes para el apoyo de la política económica y social que originaría al Sistema de Salud actual.

2.2.2 Modelo Actual

La fundación del moderno Sistema de Salud se dió en los albores de una nueva etapa en la vida del país, caracterizada por la industrialización, la urbanización y la alfabetización. El desarrollo se sustentó por medio de una alianza entre los trabajadores, industriales y el gobierno federal, bajo la conducción de este último.

En aquellos años se decidió dar un fuerte impulso al sector industrial con el objetivo de estimular su crecimiento. Así, en los años 1939 a 1945, el Producto Interno Bruto (PIB) aumentó. Durante la segunda guerra mundial las exportaciones y manufactura registraron un crecimiento importante, esto favoreció el crecimiento y fortalecimiento de la salud pública y asistencial.

La fundación del actual sistema de salud data de 1943. En este año fueron establecidos el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y la Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA). Se buscó entonces un arreglo institucional que permitiera alcanzar los mayores beneficios de cada uno de los tres modelos de política de salud ya aprobados, ampliando sus beneficios al sector industrial y reduciendo los conflictos a que debían dar lugar sus diferentes objetivos.

El IMSS se creó para canalizar contribuciones en apoyo a la industrialización de las principales ciudades del país, bajo la dirección del gobierno federal. La SSA fue creada con la fusión de la Secretaría de Asistencia y el Departamento de Salubridad, su objetivo real era el de asignar recursos a los Servicios Coordinados de Salud Pública, además se haría cargo de combatir las epidemias y problemas específicos de salud.

En 1959 se creó el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), que consolidó la diversidad de sistemas de pensiones y prestaciones de los burócratas federales, de aquí surgieron otros servicios médicos fuera del IMSS como fueron los casos de Petróleos Mexicanos, Ferrocarriles Nacionales y la Comisión Federal de Electricidad, en 1976 se creó el Instituto de Seguridad Social para las Fuerzas Armadas de México, de modo que el Sistema de Salud fue creciendo por la necesidad de encontrar bienestar y servicios de salud para la población que lo demandaba.

2.2.3 Expansión y crisis

A partir de los años sesenta el PIB, creció a tasas promedio superiores al 6 por ciento anual y tan solo el segundo lustro de la década el IMSS duplicó su cobertura. El acelerado crecimiento de la clase media permitió una mayor oferta de servicios privados. Del mismo modo se procuró la ampliación y regionalización de los servicios de asistencia de la SSA, en el medio urbano y en el rural. Desafortunadamente estos servicios no se enfocaron a la población marginada, sino que solo se tomó en cuenta la zona geográfica y el cobro de los servicios sobre la base de escalas móviles relativas en función al salario del trabajador.

Los trabajadores beneficiados fueron aquellos con ingresos mayores que en aquel momento eran los de la clase media, así que el servicio fue prácticamente para ellos. Otro factor importante a considerar fue que la matrícula de las escuelas y facultades que contaban con carreras referentes al cuidado de la salud aumentó provocando mayor oferta de médicos privados, además del proceso de urbanización acelerado, se propiciaba una mayor capacidad de pago para estos sectores de población y una menor cantidad de asegurados insatisfechos con

respecto a la demás población que contaba con los servicios de asistencia pública, lo que provocó que la demanda de servicio y oferta no estuvieran equilibradas.

2.3 Conformación del Sistema de Salud

La estructura actual del Sector Salud se encuentra relacionada con la población productiva. Los trabajadores asalariados cuentan con acceso a las instituciones de seguridad social, en tanto que el resto de la población recibe atención de otras instituciones públicas como la SSA y el programa IMSS – Solidaridad. De modo que el financiamientos de la seguridad social depende principalmente de las contribuciones de los empleados y patrones, además de la aportación del gobierno federal.

Hasta ahora solo pertenecen al régimen obligatorio:

- a) Los trabajadores que tienen relación de trabajo .
- b) Miembros de sociedades cooperativas de producción y administraciones obreras o mixtas.
- c) Los ejidatarios, comuneros, colonos y pequeños propietarios organizados en grupos, sociedades locales o unidades de crédito.

La ley de Seguro Social cuenta con la posibilidad de incorporar al régimen obligatorio a los trabajadores federales, estatales y municipales que no están incluidos en algún otro sistema como el ISSSTE. Si también se ampara a los dependientes económicos de los asegurados, el servicio de salud de la seguridad social cubre aproximadamente a más del 50% de la población.

Existen grupos de personas que no están dentro de la Seguridad Social y son los trabajadores en industrias familiares e independientes como son profesionistas, comuneros y pequeños propietarios y los patrones como personas físicas con trabajadores a su servicio, estos grupos pueden tener las prestaciones médicas del IMSS, por medio de un seguro voluntario, pero los costos son altos, los requisitos de acceso y la falta de promoción a esta opción han provocado que no se utilice.

Por otro lado, la medicina privada ha crecido al margen de las políticas oficiales aprovechando las deficiencias existentes en la oferta pública de servicios y la falta de respuesta a las necesidades de la población. De modo, que los servicios privados de salud disponen de aproximadamente 30% de las camas accesibles, emplean el 34% de los médicos y proporcionan alrededor del 32% de las consultas médicas, pero aún así los servicios médicos privados tienen una cobertura limitada y no son capaces de brindar un aseguramiento total. Ni parcial a la población que lo requiere.

Una de las deficiencias más grandes del Sector Salud es su falta de cobertura a los grupos más pobres de la sociedad que se tiene estimado en 10 millones de habitantes.

2.4 Programa de Reforma del Sector Salud 1995 – 2000

En atención a lo dispuestos por los artículos 4° y 26° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, la SSA presenta el programa de Reforma del Sector Salud 1995 - 2000.

El Sistema Nacional de Salud actual enfrenta serios problemas como resultado de una organización y estructuras que ya no son capaces de satisfacer las necesidades de calidad y las demandas de la población, sobre todo en las que se presentarán en próximos años.

En la actualidad el Sistema de Salud cuenta con diferentes objetivos y lineamientos pero para efectos de este trabajo sólo me enfocaré a los referentes al fomento sanitario de bienes, servicios y establecimientos que tengan aplicación en los medicamentos.

2.4.1 Programa de control sanitario de bienes y servicios.

La SSA es responsable de promover la mejora de las condiciones sanitarias de los productos, disminuyendo con esto las enfermedades. El objetivo del fomento sanitario es contribuir a proteger la salud de la población por medio de la detección, prevención de riesgos de la salud en especial de los productos que se fabrican, producen, distribuyen y comercializan. De esta forma se crearon subprogramas que involucran diferentes aspectos que están enfocados al fomento sanitario.

2.4.2 Programa de control y vigilancia de medicamentos

La SSA es responsable de supervisar la calidad, seguridad y eficiencia de los medicamentos que se comercializan en el país y de establecer normas para reglamentar su venta y proteger la salud de los consumidores.

El control y vigilancia de los medicamentos se basa en la expedición de licencias y registros sanitarios y en la verificación, control analítico y evaluación de los mismos. De modo que este programa lo que tiene que hacer es garantizar la seguridad y eficacia terapéutica de los medicamentos que se comercializan en México.

2.4.3 Revisión y formulación de medicamentos

Este subprograma fue diseñado para retirar del mercado farmacéutico nacional todos aquellos productos cuyas fórmulas sean inapropiadas, evitar que la *prescripción* de estos resulte en daños graves a la salud en vez de proporcionar beneficios.

De modo que solo se registran medicamentos que garanticen seguridad, calidad y eficacia terapéutica que sea probada por tecnología científica. Se reformularán aquellos que ya estén registrados para actualizar el catálogo de productos aprobados, el número de medicamentos que se pretende revisar son 2400 por año, siempre y cuando sea necesario reformular.

2.4.4 Simplificación de licencias sanitarias

Este subprograma pretende optimizar los tiempos para la expedición de las licencias y registros sanitarios de esta forma garantizar que los establecimientos cuenten con las instalaciones adecuadas y cubran los requisitos en las pruebas de fabricación. Se pretende que por año se sustituyan 350 licencias sanitarias por aviso de apertura.

2.4.5 Regulación de medicamentos herbolarios, homeopáticos y vitamínicos.

Lo que hará este subprograma es identificar para su registro de entre los productos herbolarios, homeopáticos y vitamínicos aquellos que solo sean medicamentos, de aquí se desprenderá una regulación que solo sea específica para este tipo de productos, dándole la oportunidad a estos de ser considerados seriamente. Se pretende registrar anualmente 200.

2.4.6 Control de establecimientos productores de medicamentos

Pretende verificar la adecuada manufactura de los medicamentos y garantizar que *estos cumplan con las especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, con lo que se evaluará por año a 1500 establecimientos y se tomarán muestras de 200 medicamentos.

2.4.7 Normalización

Este está encargado de elaborar las Normas Oficiales Mexicanas y la actualización permanente de la FEUM. Las normas desarrolladas aquí deben cumplir con el doble propósito de ser un instrumento de regulación y contar con las especificaciones necesarias para los insumos que se comercializan en México. Se editarán dos suplementos de la FEUM en su 6ta. Edición y para la 7ma. tendrá información específica para las farmacias.

2.4.8 Farmacovigilancia

Pretende fortalecer la racionalización y optimización de la terapéutica mexicana a través de evaluaciones de información recabada por los profesionales de la salud acerca de las reacciones adversas de los medicamentos y vacunas entre otros.

Estas actividades necesitan el establecimiento de centros de farmacovigilancia en cada entidad, encargados de la recopilación de la información sobre las reacciones adversas.

2.5 Programa de control y vigilancia de dispositivos médicos

Este se refiere a todo lo referente con prótesis, órtesis y ayudas funcionales, agentes de curación, productos higiénicos y agentes de diagnóstico. Con los que se tendría el control de establecimientos que son productores de este tipo de materiales.

2.6 Programa de control sanitario de la publicidad

Se refiere a que la normatividad se ha aplicado muy poco no se tiene una diferencia de productos ya que algunas de las leyendas que se utilizan para advertir de los efectos adversos del producto no tienen un impacto comunicativo. Lo más frecuente es que se encuentran propiedades sustituidas, cualidades preventivas, terapéuticas o rehabilitatorias que no tienen un sustento científico lo que provoca un fraude para el consumidor.

De modo que este programa lo que pretende es evitar el empleo de mecanismos publicitarios que puedan propiciar fraudes por parte de los productores, alertando a la población sobre los daños que pueden causar, que grupos de población puedan ser blanco de la publicidad malintencionada.

2.7 Mecanismo de control y vigilancia de productos importados

En relación a los productos importados será necesario revisar y evaluar los procedimientos previamente utilizados, con el fin de estudiar que no exista posibilidad alguna de daño para la salud.

2.8 Procedimiento de apoyo a las exportaciones

En el caso de exportaciones la Secretaria de Salud no es responsable de autorizaciones expresas, pero si de apoyar a estas con los tramites que requieran los importadores. Se pretende agilizar los tramites solicitados por los exportadores, con lo que se avala que los medicamentos fabricados en territorio nacional cumplen con los requisitos mínimos indispensables, para cubrir las demandas internacionales.

2.9 Procedimientos de desregulación y simplificación administrativa

Pretende analizar cuales giros de establecimientos deben quedar bajo regulación sanitaria y cuales no lo requieren o pueden canalizarse a otro giro.

2.10 Modelo administrativo de regulación sanitaria

Este se encargará de revisar y actualizar los procedimientos administrativos en cuanto a la regulación sanitaria se refiere.

2.11 Actualización y complementación de los instrumentos legales y normativos

Este se refiere al establecimiento de normas que deben estar orientadas por criterios científicos y epidemiológicos que garanticen la aplicación de una manera imparcial. De esta forma surge la necesidad de actualizar constantemente el reglamento en materia de control sanitario de las actividades, establecimientos, productos y servicios de la Ley General de Salud, así mismo el consolidar el desarrollo de las Normas Oficiales Mexicanas.

2.12 Ampliación de la cobertura de vigilancia

El esquema de vigilancia sanitario esta basado en la administración de programas y solución a problemas apoyado en los procedimientos técnicos y científicos, trabaja por medio de sistemas computacionales, que ayudan a realizar sus funciones.

2.13 Mecanismo de aprobación y de auditorias

El aumento en el número de establecimientos que desean promover sus productos en los mercados nacionales e internacionales, así como la diversidad de los que se importan, exige establecer una estructura adecuada para verificar que las Normas Oficiales Mexicanas se cumplan.

De modo que, lo que se hace es revisar los procedimientos para la instrumentación y operación de la aprobación de organismos certificados, unidades de verificación y laboratorios de prueba, proponiendo la integración de comités de evaluación que son responsables de llevar a cabo los lineamientos que establecen las normas vigentes.

Por medio de los ocho subprogramas se elaboran las Normas Oficiales Mexicanas para la regulación de los alimentos, bebidas, cosméticos, productos de limpieza, así como sus aditivos y materias primas. Se trabaja en un programa de control sanitario de bienes y servicios que simplifique la gestión administrativa, la aprobación de laboratorios de prueba, organismos de certificación por mencionar algunos.

Se fortalece la capacitación del personal que esta encargado de la vigilancia sanitaria, y se promueve la participación de otros sectores en la prevención de riesgos para la salud

CAPITULO 3

3.1 Ley General de Salud

La ley General de Salud es el documento por el cual se rigen todas las actividades que tienen inferencia con la salud. Por los que en materia de medicamentos y registro de los mismos estipula lineamientos que deberán cumplir para obtener el registro de un producto de manera exitosa.

3.2 Reglamento de la Ley General de Salud para la investigación Clínica

La Ley General de Salud establece los lineamientos para la investigación científica en México. La investigación para la salud incluye el desarrollo del conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en humanos, conocer las causas de la enfermedad, la práctica médica, la prevención y control de problemas de salud, el conocimiento y evolución de los efectos nocivos que puede tener el ambiente en la salud, estudio de las técnicas y métodos que pueden ayudar a mejorar la salud.

La Secretaria emite normas técnicas que aplican al territorio nacional, verifica y realiza investigaciones para verificar el cumplimiento de las normas, además de que organiza, promueve, orienta, evalúa las actividades encaminadas a la investigación, y coordina la investigación desarrollada en el Sistema de Salud.

Por otra parte las partes gubernamentales de cada entidad del país organizan, operan, elaboran y proporcionan la información requerida para la investigación, además de que se vigila el cumplimiento de las normas, y colabora con el Sistema de Salud.

3.3 Etica de la investigación en México

La investigación que se realiza en México en humanos se basa en los siguientes puntos:

Se debe ajustar a los principios éticos y científicos, fundamentada en la experimentación previa en animales de laboratorio, se realizará solo si los resultados de la investigación no pueden obtenerse por otro medio, el individuo al someterse en el experimentos deberá estar informado y por escrito del tipo de investigación a realizar o así su representante legal, se realizarán los estudios por personal profesional capacitado de la salud con experiencia suficiente para cuidar de la salud del humano y bajo la responsabilidad de una institución de atención de salud, además de contar con la supervisión de las autoridades sanitarias, además de que se contará con un dictamen favorable de las comisiones de Investigación, Etica y de Bioseguridad. Si es necesario que la investigación cuente con varios grupos de humanos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una imparcialidad en los participantes de los grupos de este modo se evitarán los daños o riesgos. Es importante recalcar que el individuo podrá tener total

privacidad, a menos que autorice revelar su identidad o que el estudio así lo requiera.

Por ley para el desarrollo de estudios clínicos es necesario asegurar el cumplimiento de los estándares éticos que garanticen la protección a los seres humanos e informar acerca de las reacciones adversas que ocurran durante la investigación clínica.

3.4 Clasificación de las investigaciones

Los tipos de investigaciones según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud son:

3.4.1 Investigación sin riesgo

Las investigaciones sin riesgo son aquellas en las que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva y no se realiza ninguna modificación fisiológica, social y psicológica al individuo que participa en el estudio, solamente se trata de cuestionarios, entrevistas y revisar expedientes clínicos.

3.4.2 Investigación con riesgo mínimo

La investigación con riesgo mínimo se trata de estudios prospectivos que utilizan el registro de datos por medio de procedimientos basados en exámenes físicos o psicológicos o de diagnóstico o de tratamientos de rutina, pueden ser pruebas de agudeza, pesar al sujeto, colección de especímenes (heces fecales, muestras de orina o de sangre), recolección de placentas durante el parto, obtención de saliva, obtención de placa dentobacteriana, líquido amniótico al romperse las membranas, corte de pelo, medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, y autorizado para su venta empleando las vías de administración que están establecida.

3.4.3 Investigación con riesgo mayor que el mínimo

La investigación con riesgo mayor al mínimo es aquella en la que las probabilidades de afectar al sujeto en estudio son importantes, dentro de las cuales se consideran: los estudios radiológicos, y con microondas, pruebas con medicamentos nuevos o procedimientos quirúrgicos de extracción de sangre en cantidades que afecten la integridad del individuo o neonato, técnicas que provoquen invasión de un agente externo en el individuo.

El individuo(s) que será(n) sometido(s) a estudios clínicos deberán contar con un consentimiento informado, (anexo 3), se deberá dar una explicación clara y completa sobre los aspectos de justificación y objetivos de la investigación, los procedimientos que se vayan a seguir, las molestias, riesgos esperados, las alternativas, ventajas para el individuo, la(s) garantía(s) de que recibirá(n) una

respuesta a cualquier pregunta y aclaración sobre la(s) duda(s) que pueda(n) surgir durante la investigación

También contar con la libertad de retirarse de la investigación cuando ya no desee seguir participando.

3.5 Requisitos para realizar investigación en humanos

La autoridad correspondiente de la institución donde se quiera realizar la investigación deberá obtener la autorización de la Secretaría de Salud, y presentar la siguiente documentación y cumplir todos los requisitos:

a) Protocolo de investigación (*anexo 2*) en éste documento se deberá presentar un análisis comparativo de los riesgos involucrados en la nueva investigación con respecto a lo existente, las expectativas de las condiciones de vida de los individuos con y sin el procedimiento que se propone.

b) Carta de aceptación del titular de la institución donde se llevará acabo la investigación.

c) Dictámen positivo de la Comisión de Investigación, Ética y Bioseguridad.

d) Descripción detallada de los recursos, con los que se cuenta (equipo de laboratorio, servicios, personal, etc.).

e) Descripción de los recursos disponibles en caso de emergencia.

f) La capacitación con la que cuenta el personal que estará destinado a esta investigación.

g) Consentimiento informado, documento en el que se acepta que el individuo participe en la investigación, este documento cuenta con la firma del investigador a cargo, dos testigos y la firma del apoderado legal o paciente (*anexo 3*).

En el *anexo 2* se muestra un ejemplo del contenido de un Protocolo de investigación clínica.

3.6 Investigación Farmacológica

Se entiende por investigación farmacológica a las actividades científicas que llevan al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, respecto de los cuales no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría de Salud y por lo tanto no sean distribuidos en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su uso con diferentes modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración de las que ya están establecidas, incluyendo combinaciones durante su empleo

Todas las investigaciones en farmacología clínica que se realicen deberán estar precedidas por estudios preclínicos completos que incluyan las características fisicoquímicas, actividad farmacológica, toxicidad, farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento en diferentes especies de animales, frecuencias, vías de administración y duración de las dosis estudiadas que pueden servir como base para la seguridad de su administración en el ser humano; también se necesitarán estudios sobre mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis.

3.7 Estudios clínicos

La investigación de medicamentos en farmacología clínica abarca a los estudios de fase I, II, III y IV, que serán explicados en breve a continuación:

3.7.1 Fase I

En esta fase del desarrollo se realizan, en voluntarios sanos y bajo control médico permanente, pruebas de farmacología humana acerca de la tolerancia y el comportamiento del fármaco nuevo que se está probando en el organismo humano. Se determina el modo de acción, la relación que existe entre la dosis y el efecto, así como la duración del efecto, los límites de la tolerancia, la dosis menor eficaz y los posibles efectos secundarios. Además se realizan pruebas de farmacocinética referentes a la absorción. En este trabajo trabajan juntos médicos de clínicas, científicos y el laboratorio que está interesado en la sustancia.

3.7.2 Fase II

En la fase II se investiga a un grupo pequeño de pacientes seleccionados, que han dado su consentimiento y bajo medidas de precaución estrictas, hasta que punto se pueden confirmar en la aplicación terapéutica del fármaco en personas que presentan el padecimiento, los conocimientos adquiridos con la experimentación con animales y la farmacología clínica. Un objetivo de esta fase es la investigación de la dosis óptima, la eficacia del fármaco y se realizan comparaciones con otros medicamentos existentes en el mercado, además de los efectos colaterales y la tolerancia al mismo.

También se determina la toxicidad crónica, o sea la toxicidad que se observa después de la administración repetida del fármaco durante un periodo de medio año a dos años o tal vez más. Cuando se termina este ensayo se necesitan de 18 meses para realizar la evaluación de los resultados histológicos, la elaboración de los informes y la redacción final de las pruebas, así que estas pruebas duran de 3.5 a 4 años.

Paralelamente se realizan los estudios de carcinogenicidad en las sustancias que poseen elementos estructurales que se parecen a las sustancias que producen el cáncer, muestran resultados positivos en los ensayos de mutagenicidad en

bacterias, células de mamíferos y animales, y están diseñadas para tratamientos muy largos. Muchos de los fármacos nuevos no logra demostrar que son inocuos y eficaces

3.7.3 Fase III

En esta fase se corroboran los resultados que se obtienen de las fases anteriores. Se atiende a un grupo mucho mayor de pacientes, para poder realizar un evaluación estadística, que es necesaria para el registro del medicamento. El desarrollo clínico se lleva a cabo en hospitales, pero el financiamiento lo proporciona el laboratorio farmacéutico interesado; esta es la fase que implica mayor costo debido a que colaboran muchas personas entre las cuales pueden ser médicos, químicos, enfermeras, especialistas de diversas ramas. Solo es posible determinar la supuesta actividad del fármaco por medio del seguimiento de cientos o miles de pacientes y sobre todo la frecuencia de los efectos colaterales. También se estudian las posibles interacciones medicamentosas, la forma farmacéutica la dosificación y las contraindicaciones.

Las conclusiones que arroje el estudio determinan si el principio activo puede ser introducido como medicamento, considerando los factores terapéuticos y económicos.

3.7.4 Fase IV

En esta fase se observa la administración del medicamento después de que se comercializa (Farmacovigilancia), se realizan estudios con poblaciones expuestas a lo que se desea curar (grupos dirigidos), y se realizan los estudios de post – marketing por medio de grupos dirigidos, se comprueba que el producto funcione como el fabricante indica, pero no están vigilados por la Secretaría de Salubridad

3.8 Lineamientos para el Registro de Medicamentos indicados por Ley General de Salud

La Secretaría al otorgar el registro sanitario a los insumos, los identifica asignándoles una clave alfanumérica y las siglas SSA, que el titular del registro expresará en el etiquetado de los productos conforme lo establezca la norma correspondiente.

Las solicitudes del registro sanitario de medicamentos alopáticos serán resueltas por la Secretaría conforme a lo siguiente:

- I. Cuando se trate de medicamentos que incluyan ingredientes activos y con indicaciones terapéuticas ya registradas en los Estados Unidos Mexicanos, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de cuarenta días. En el caso de que el solicitante presente dictamen favorable expedido por Tercero Autorizado por la Secretaría, se otorgará el registro en un plazo máximo de veinte días.
- II. Cuando se trate de medicamentos cuyos ingredientes activos no estén registrados en los Estados Unidos Mexicanos, pero se encuentren registrados y se

vendan libremente en el país de origen, o bien incluyan nuevas indicaciones terapéuticas para los ingredientes ya registrados, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de sesenta días. En caso de que el solicitante presente dictamen favorable expedido por Tercero Autorizado por la Secretaría, en el sentido de que el medicamento cumple con las condiciones sanitarias y que el establecimiento cumple con las buenas prácticas de fabricación, o bien que un organismo internacional reconocido, por la Secretaría recomiende la autorización del medicamento, la Secretaría otorgará el registro en un plazo máximo de veinte días.

III. Cuando se trate de medicamentos con moléculas nuevas, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de noventa días.

3.8.1 Requisitos para obtener el registro sanitario de un medicamento alopático.

Presentar la documentación siguiente:

I. La información técnica y científica que demuestre:

- a) La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos;
- b) La estabilidad del producto terminado conforme a las Normas correspondientes;
- c) La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda;

II. La información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida, y

III. El proyecto de marbete.

3.8.2 Envasado y etiquetado

La denominación distintiva de dos o más insumos cuando ortográfica o fonéticamente sean semejantes deberán diferenciarse por los menos en tres letras de cada palabra.

No deberá usarse la misma Denominación Distintiva cuando se trate de diferentes formas farmacéuticas o diferentes dosis con un mismo principio activo y registradas por el mismo laboratorio.

Sólo podrá utilizarse la misma Denominación Distintiva cuando se trate de diferentes formas farmacéuticas o diferentes dosis con un mismo principio activo y registradas por el mismo laboratorio.

Las etiquetas deberán contener cuando menos la siguiente información sanitaria y reunir las características y requisitos que establezca la Norma correspondiente:

- La denominación Genérica;
- La Denominación Distintiva, excepto cuando se trate de los Medicamentos Genéricos Intercambiables;
- La declaración de ingredientes activos;
- La identificación y domicilio del fabricante y, en su caso, del distribuidor;
- Las instrucciones para su conservación;
- La fecha de caducidad;
- El número de lote;
- La dosis y vía de administración;
- Las leyendas precautorias, incluyendo su riesgo de uso en el embarazo;
- Las leyendas de advertencia;
- La leyenda o símbolo que, en su caso, lo identifique como Medicamento Genérico Intercambiable, y
- Cuando se trate de medicamentos de origen biológico de acción inmunológica se indicarán las especificaciones del organismo vivo que se utilizó para la preparación del medicamento y el nombre de la enfermedad a la cual se destinada de acuerdo con la nomenclatura internacional aceptada.

Cuando la información se exprese en otros idiomas, desde el país de origen deberá aparecer también en idioma español, cuando menos, con el mismo tamaño y *proporcionalidad tipográfica*.

Cuando la etiqueta contenga las Denominaciones Genérica y Distintiva de los medicamento, estas deberán imprimirse en una proporción tal que el tamaño de una sea cuando menos una tercera parte de la otra, medida en puntos de la misma tipografía o, en su defecto en letra helvética.

El etiquetado de los medicamentos destinados exclusivamente para las instituciones de salud y de seguridad social, se sujetarán a las disposiciones específicas que emitan esas instituciones.

El etiquetado de los productos cuyo proceso se realice en México y que se destinen exclusivamente para exportación, estarán exentos de cumplir los *lineamientos* del reglamento de Insumos para la Salud

3.9 Medicamentos Vitamínicos

Un medicamento vitamínico es un producto que en su composición sólo contiene vitaminas y minerales como mono o polifármaco, indicado para prevenir o tratar alguna enfermedad derivada de la falta de los mismos. Deberán contar con un registro sanitario, en cuanto a su venta no necesitarán receta médica siempre y cuando ninguno de sus componentes rebase las dosis indicadas en las tablas 3.1 y 3.2

Tabla 3.1 Dosis máximas de vitaminas para medicamentos vitamínicos permitidas por Secretaria de Salud (SSA).

Vitaminas	Dosis
Vitamina A / Retinol	2400 µg
Acido Fólico	2000 µg
Beta Caroteno	150 µg
Biotina	1000 µg
Vitamina B1/Tiamina	150 µg
Vitamina B2 / Riboflavina	170 µg
Vitamina B3 / Niacina	500 µg
Vitamina B5 / Acido Pantoténico	550 µg
Vitamina B6 / Piridoxina	250 µg
Vitamina B 12 / Cianocobalamina	1000 µg
Vitamina C / Acido Ascórbico	2000 µg
Vitamina D	50 µg
Vitamina E / d - α - Tocoferol	1000 µg
Vitamina K	65 µg

Tabla 3.2 Dosis máximas de minerales para medicamentos vitamínicos permitidas por Secretaria de Salud (SSA)

Minerales	Dosis
Calcio	2000 µg
Cobre	10 µg
Cromo	500 µg
Flúor	5.0 µg
Fósforo	2000 µg
Hierro	75 µg
Magnesio	1000 µg
Manganeso	10 µg
Molibdeno	350 µg
Selenio	200 µg
Yodo	500 µg
Zinc	50 µg

Los medicamentos vitamínicos o minerales con dosis mayores a las indicadas en las tablas 3.1 y 3.2, y los que se administren por vía parenteral sin importar la

concentración, necesitan para su venta receta médica para que puedan surtirse tantas veces como lo indique el médico que prescriba.

3.10 Medicamentos homeopáticos

Las pruebas para los medicamentos homeopáticos se valorarán por medio de los parámetros físicos y microbiológicos en los casos de que sean formas farmacéuticas semisólidas (pomadas o ungüentos), líquidas (soluciones óticas y oftálmicas).

Estos medicamentos no podrán incluir sustancias como procaina, efedrina, yohimbina, hormonas animales y cualquier sustancia que tenga actividad hormonal o antihormonal y si fuera el caso de uso de sustancias psicotrópicas o estupefacientes deberán estar diluidas.

En cuanto a la comercialización de estos medicamentos se pueden vender en establecimientos que no sean farmacias.

3.11 Medicamentos herbolarios

Los medicamentos herbolarios contienen material vegetal pero si fuera el caso para obtener presentaciones de formas farmacéuticas conocidas pueden utilizar los excipientes necesarios, lo que no esta permitido utilizar para este tipo de producto son las hormonas de tipo animal o humano y mucho menos las sustancias psicotrópicas o estupefacientes de origen sintético ni la mezcla de medicamentos alopáticos, o cualquier sustancia que pueda tener un riesgo para la salud.

La información que por lo menos deberá incluirse tomando en cuenta el tamaño del envase primario, se ilustra en la tabla 3.3.

Tabla 3.3 Comparación de la información de deben incluir los envase primario y secundario para medicamentos herbolarios según Secretaria de Salud (SSA)

Envase primario	Envase secundario
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Denominación distintiva ▪ Forma Farmacéutica ▪ Dosis y vía de administración ▪ Contraindicaciones en el caso de que existan ▪ Leyendas de conservación ▪ Numero de lote ▪ Fecha de caducidad ▪ Clave alfanumérica de registro 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fórmula que exprese los nombre botánicos por género y especie, excipiente o vehiculos ▪ Denominación distintiva ▪ Forma Farmacéutica ▪ Indicación terapéutica ▪ Dosis y vía de administración , modo de empleo ▪ Reacciones adversas ▪ Precauciones y contraindicaciones cuando existan ▪ Uso en el embarazo y lactancia ▪ Uso pediátrico ▪ Fecha de caducidad ▪ Clave alfanumérica de registro

CAPITULO 4

4.1 Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos en México

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

Los organismos gubernamentales en los países del mundo y en México, además de la industria farmacéutica nacional e internacional han puesto mucho cuidado en que los medicamentos al ser autorizados a través del registro sanitario se hayan analizado y declarado como eficaces y seguros.

En el capítulo anterior se revisaron los requisitos para diferentes tipos de medicamentos que pueden llegar a registrarse, a continuación se detallan estos requisitos.

4.2 Requisitos para registro.

Para ser titular del registro sanitario de un medicamento se requiere contar con licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano.

Para ser titular del registro sanitario de vacunas y hemoderivados además de cumplir con todas las disposiciones aplicables para medicamentos alopáticos, deberán atenderse las Normas correspondientes a productos biológicos y hemoderivados.

Para obtener el registro sanitario de medicamentos alopáticos de fabricación extranjera, además de cumplir con los documentos requeridos, se anexará a la solicitud los documentos siguientes:

- I. Certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen;
- II. Certificado de que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos y constancia de buenas prácticas de fabricación expedida por la autoridad correspondiente del país de origen, y
- III. Carta de representación, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro.

Las fórmulas para alimentación enteral especializadas requieren de registro sanitario, para ellos se presentará solicitud en el formato correspondiente al cual se anexarán los siguientes documentos:

- I. Descripción del producto;
- II. Fórmula cuali-cuantitativa;
- III. Proyecto de marbete con leyendas precautorias y contraindicaciones de manejo, conservación y almacenamiento;
- IV. Instructivo de uso, en su caso;
- V. Pruebas de estabilidad;
- VI. Certificado de análisis de materias primas y producto terminado, sus métodos de control y referencias bibliográficas;
- VII. Especificaciones de producto terminado;
- VIII. Certificado de libre venta emitido por la autoridad sanitaria u organismo competente del país de origen, si el producto es de importación;
- IX. Carta de representación del producto

La Secretaría tendrá sesenta días para resolver la solicitud. Si el solicitante presenta dictamen favorable expedido por Tercero Autorizado ante la Secretaría , esta autorizará el registro dentro de los quince días.

Los medicamentos vitamínicos requerirán de registro sanitario, para ello se presentará solicitud en el formato correspondiente, al cual se le anexarán los siguientes documentos:

- I. La monografía del producto terminado con métodos de control, cualitativo y cuantitativo, de todos los componentes;
- II. Las condiciones de manejo, conservación y almacenamientos;
- III. La descripción de los Envases Primario y Secundario y pruebas de atoxicidad;
- IV. Los proyectos de marbete con leyendas de precauciones;
- V. El instructivo de uso, en su caso;
- VI. Las pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma;

VII. El certificado de análisis de materia prima y producto terminado, que contenga las especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas;

VIII. El certificado de libre venta o equivalente, si el producto es de importación, emitido por la autoridad sanitaria u organismo competente del país de origen y carta de representación del proveedor.

La Secretaría tendrá cuarenta y cinco días para resolver la solicitud.

En caso de que el solicitante presente dictamen favorable expedido por Tercero Autorizado ante la Secretaría, esta autorizará el registro dentro de los quince días.

Para obtener el registro de medicamentos homeopáticos de fabricación nacional, se requiere presentar solicitud en el formato oficial, al cual se anexará la siguientes documentación:

I. La información técnica y científica que demuestre:

a) La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establezca la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos o, en su defecto, las farmacopeas homeopáticas de otros países o fuentes de *información científica internacional*

b) Estabilidad del producto terminado conforme a la Norma correspondiente.

II. Las indicaciones terapéuticas;

III. Los proyectos de marbete;

IV. La génesis del principio activo;

V. El *instructivo para su uso*, en su caso;

VI. La descripción del proceso de fabricación del medicamento por registrar, y

VII. El texto de la versión amplia y reducida de la información para prescribir en el caso de los medicamentos a que se refieren las fracciones I a la IV del artículo 226 de la Ley General de Salud.

La Secretaría tendrá cuarenta y cinco días para resolver la solicitud. En caso de no hacerlo en dicho plazo se entenderá procedente la solicitud

En caso de que el solicitante presente dictamen favorable expedido por Tercero Autorizado ante la Secretaría, esta autorizará el registro en un plazo máximo de quince días.

Para obtener el registro de medicamentos herbolarios de fabricación nacional, se requiere presentar solicitud en el formato oficial, al cual se anexará lo siguiente:

- I. La información técnico y científica que demuestre:
 - a) La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establezcan las farmacopeas especiales o en su defecto, las fuentes de información científica internacional;
 - b) La estabilidad del producto terminado, y
 - c) La identificación taxonómica.
- II. Las indicaciones terapéuticas;
- III. Los proyectos de marbete;
- IV. El instructivo para su uso;
- V. La descripción del proceso de fabricación del medicamento a registrar.

La Secretaría tendrá cuarenta y cinco días para resolver la solicitud.

En caso de que el solicitante presente dictamen favorable expedido por Tercero Autorizado ante la Secretaría, esta otorgará el registro en un plazo de quince días.

Para obtener el registro sanitario de medicamento homeopáticos y herbolarios de fabricación extranjera, además de los requisitos señalados en los párrafos anteriores se requerirá la siguiente documentación:

- I. Certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen;
- II. Certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, en el papel membretado y avalado por los responsables sanitarios de las empresas extranjeras y nacional;
- III. Carta de representación del fabricante, solo cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro.

La Secretaria resolverá las solicitudes dentro de los plazos señalados anteriormente.

Todo cambio de fabricación nacional o extranjera de un medicamento amerita cambio a las condiciones del registro que deberá cumplir con los lineamientos anteriores.

Para autorizar el cambio de fabricación extranjera a nacional de cualquier medicamento registrado se presentará la solicitud en el formato establecido en función del tipo de medicamento que se trate.

Para obtener el registro sanitario de biomedicamentos, se requiere presentar solicitud en el formato oficial, al que se anexará la información documental siguiente:

- I. La monografía del biofármaco, composición y fórmula;
- II. El origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector - hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo;
- III. Resumen del proceso de fabricación; cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación;
- IV. Métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos;
- V. Validación del proveedor de acuerdo con buenas practicas de fabricación, que el producto cumple con las especificaciones predeterminadas;
- VI. Monografía del medicamento: forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas;
- VII. Proceso de fabricación: formulación, llenado y acondicionamiento;
- VIII. Proyectos, en su caso, de marbete y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los envases primario y secundario;
- IX. Estudios *in vitro* o clínicos que señala la Secretaría.

La Secretaría resolverá las solicitudes de registro de los insumos antes mencionados en un plazo máximo de 90 días.

4.3 Requisitos para incorporación en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables.

- I. Contar con registro sanitario vigente
- II. Con respecto al medicamento innovador o producto de referencia, que tenga la misma sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, utilice la misma vía de administración y con especificaciones farmacopéicas iguales o comparables;
- III. Cumplir con las pruebas determinadas por el Consejo de Salubridad General y la Secretaría ;

IV. Cumplir con los perfiles de disolución o biodisponibilidad u otros parámetros, según sea, son equivalentes a los medicamentos innovadores o productos de referencia, y

V. Estar incluidos en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel y el Catálogo de Insumos para el segundo y tercer nivel.

El catálogo se editará en dos versiones, una dirigida a los médicos y otra para el público en general y personal que expende en farmacia, droguería y boticas.

Para solicitar la inclusión de un medicamento en el Catálogo de Genéricos Intercambiables, el titular del registro sanitario vigente deberá acreditar ante la Secretaría que cuenta con los requisitos establecidos, además deberán incluir en sus etiquetas la leyenda o sello autorizado por la Secretaría.

4.4 Resolución de la Secretaría de Salud (SSA) para trámites sometidos

La Secretaría de Salud tiene 40 días para resolver cualquier solicitud, contados a partir del día siguiente de la recepción de la solicitud de autorización sanitaria o cualquier otra.

El plazo se suspende cuando la SSA necesite documentos, aclaraciones o información faltante y después de recibida la información se reanuda al día siguiente.

Para solicitud de documentación administrativa la SSA contestará en la tercera parte del plazo otorgado para resolver la solicitud aproximadamente 13 días.

Para solicitud de documentación técnica será un plazo de las dos terceras partes o sea aproximadamente 26 días.

La SSA notifica en más o menos 15 días si no se cumple con lo establecido por la Ley al titular del establecimiento.

La autorización para importar o exportar requiere de 180 días con un prórroga de 180 días siempre y cuando no cambien las condiciones iniciales de registro.

Solicitud de licencia sanitaria aproximadamente 60 días, si no hay respuesta en 10 días se asume aceptada la licencia.

Solicitud de terceros autorizados (maquiladores) aproximadamente 10 días, si no hay respuesta de la SSA significa autorizada la solicitud.

Tipo de trámite	Días para obtener resolución del registro
a) Medicamentos con principio activo e indicaciones terapéuticas en México	Máximo 40 días
a') Cuando se use maquilador (Tercero autorizado) para fabricación de medicamento con principio activo e indicación terapéutica en México	Máximo 20 días
b) Medicamento con principio activo no registrado en México pero si en el país de origen y con libre venta	Máximo 60 días
b') Medicamento con nuevas indicaciones terapéuticas para principio activo ya registradas	Máximo 60 días
b'') Si se utiliza un maquilador para los puntos b) y b') y se cumple con las buenas prácticas de fabricación y las instalaciones son favorables	Máximo 20 días
c) Medicamentos con moléculas nuevas	Máximo 90 días
d) Fórmulas de alimentación enteral con su documentación establecida	60 días
d') Formulas de alimentación enteral con documentación establecida fabricadas por maquilador	15 días
e) Medicamento vitamínico	45 días
e') Medicamento vitamínico fabricado por maquilador f) Medicamento homeopático	15 días
f) Medicamento homeopático	45 días
f') Medicamento homeopático fabricado por maquilador	15 días
g) Medicamento herbolario	45 días
g') Medicamento herbolario fabricado por maquilador	15 días
h) Medicamento homeopático y herbolario de fabricación extranjera	45 días

Estos días se toman en cuenta siempre y cuando no sea solicitada alguna información adicional a lo sometido a la Secretaría

4.5 Documentación individual por proyecto de medicamento a registrar.

Dentro de este paquete de documentos se incluirán:

- a) Reportes de Preformulación del medicamento específico
- b) Reporte de Desarrollo de Formulaciones, incluir en este reporte la formulación tentativa, para estabildades y producción de la formulación a nivel lote piloto.
- c) Reportes de Validación de los métodos analíticos a ser utilizados para poder analizar la formulación diseñada.
- d) Estudio de Biofarmacia que incluirá los estudios realizados "in vitro", métodos analíticos en fluidos biológicos, validación de las metodologías analíticas; así como, las realizadas "in vivo", junto con el análisis de datos y conclusiones de estos estudios.

4.6 Monografía de producto.

Una vez que se cubran los puntos anteriores se procederá a conformar la monografía del producto la cual deberá incluir:

- a) Formulación que se ha probado a través del trabajo de desarrollo.
- d) Procedimiento de manufactura del producto indicando los puntos críticos a ser controlados durante el proceso de producción.

Tales procedimientos tendrán que ver con el control físico del producto, su cuantificación, los procedimientos para verificar la identidad de los principios activos y la metodología a seguir para la cuantificación de excipientes, cuando las concentraciones de estas juegan un papel importante en la formulación o en la estabilidad.

- c) Especificaciones del empaque primario y secundario que se tomaron como base para los resultados de estabilidad de la formulación sometidos a diferentes temperatura y humedades de acuerdo a como lo indica la norma mexicana NOM-073-SSA-1-1993, Estabilidad de medicamentos.
- d) Especificaciones del producto por parte de Desarrollo de productos nuevos, se diseñarán las especificaciones del producto así como la metodología analítica que será utilizada para la evaluación rutinaria del producto final.

4.7 Documentación Legal de un Producto

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

Es importante tener los documentos generados sobre el producto en cuestión que provengan de las comunicaciones que se tengan con las agencias reguladoras de México, es decir todos los escritos hechos a la Secretaría de Salud, así como los oficios generados por la misma, donde se contemple:

El registro otorgado al medicamento, las indicaciones, formulaciones y marbetes autorizados que formarán parte del expediente.

4.8 Documentación presentada para solicitar Registro Sanitario.

a) Información química del principio activo y el o los excipientes.

- ◆ Nombre dado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- ◆ Nombre químico según la IUPAC.
- ◆ Nombre genérico.
- ◆ Fórmula desarrollada.
- ◆ Fórmula condensada.
- ◆ Masa molecular.
- ◆ Resumen del procedimiento de obtención.
- ◆ Método de valoración.
- ◆ Reacciones de identificación.
- ◆ Propiedades Físicoquímicas y Microbiológicas.
- ◆ Pruebas de estabilidad

- ◆ Especificaciones de manejo y conservación.
- ◆ Certificado de análisis (en caso de que se trate de fármacos provenientes del extranjero, los certificados deberán presentarse legalizados).

b) Información sobre la forma farmacéutica

- ◆ Forma farmacéutica
- ◆ Formula cuali-cuantitativa.
- ◆ Resumen del Procedimiento de manufactura,
- ◆ Control del producto terminado incluyendo:
 - Especificaciones.
 - Método de análisis.
 - Reacciones de identificación.
 - Pruebas de estabilidad
 - Conservación y almacenaje
 - Especificaciones del envase primario
 - Certificado de análisis del producto terminado (si el producto es importado el certificado deberá estar legalizado)
 - Certificado de libre venta del país de origen legalizado
 - Marbetes propuestos.

c) Información Farmacológica

- ◆ Estudio de farmacología preclínica.
- ◆ Resumen en español de la actividad farmacológica que sugiera la actividad terapéutica.
- ◆ Estudios de seguridad, toxicología (aguda, subcrónico, y crónico, teratogenicidad, mutagénesis, carcinogénesis).

d) Información clínica.

Fase I Desarrollo del perfil farmacológico

- ◆ Dosis máxima tolerada.

- ◆ Dosis-Efecto.
- ◆ Duración -Efecto.
- ◆ Efectos sobre las constantes biológicas.
- ◆ Efectos colaterales iniciales.
- ◆ Farmacocinética.
 - Absorción.
 - Distribución: concentración en plasma.
 - Excreción: tiempo de vida media

Fase II: Estudios piloto de eficacia y tolerancia.

- ◆ Eficacia de dosis variables.
- ◆ Dosis máxima tolerada y mínima efectiva.
- ◆ Dosis terapéutica media ó dosis eficaz media.

e) Seguridad.

- ◆ Tolerancia a dosis variables.
- ◆ Efecto secundario indeseable.
- ◆ Efecto sobre las constantes biológicas.
- ◆ Estudio comparativo.

Fase III : Perfil extenso terapéutico y de seguridad con la forma farmacéutica definitiva.

- ◆ Indicación primaria.
- ◆ Contraindicaciones.
- ◆ Efectos secundarios indeseables.
- ◆ Interacciones.
- ◆ Incompatibilidades.
- ◆ Antídotos.

◆ Precauciones

f) Información biofarmacéutica.

◆ Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

4.9 Documentos que se obtienen al otorgarse el registro sanitario.

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

4.10 Modificación a condiciones de registro

Para obtener la autorización de modificaciones a las condiciones de registro de cualquier medicamento, deberá presentarse solicitud en el formato oficial acompañada de los proyectos de marbete y en su caso, los proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir, así como cuando proceda cualquiera de lo siguiente:

- I. Las pruebas de estabilidad de acuerdo a la Norma correspondiente, para los cambios en los procesos de fabricación, material de envases primario, plazo de caducidad y de aditivos o excipientes;
- II. La justificación técnica por escrito que avale la necesidad o conveniencia de cambio de envase primario;
- III. Las copias de las monografías de los aditivos y excipientes y sus referencias bibliográficas para cambios de dichos ingredientes;
- IV. El método de control por especificaciones de los fármacos y aditivos y producto terminado firmado por el responsable sanitario del establecimiento, para cambios de proceso de fabricación, envases o aditivos y excipientes.

La Secretaria resolverá las solicitudes de modificaciones a las condiciones de registro de cualquier medicamento de conformidad con los siguientes plazos:

- I. En cuarenta y cinco días, cuando se trate de modificaciones que impliquen cambios en el proceso de producción;
- II. En treinta días cuando se trate de modificaciones a:

- a) El plazo de caducidad
- b) Los aditivos, sin cambio en la forma farmacéutica
- c) Los envases primarios
- d) El cambio de fabricación nacional a fabricación extranjera, sin modificaciones en el proceso de producción;
- e) El cambio de fabricación extranjera a fabricación nacional, sin modificación en el proceso de producción;

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

- a) El nombre o domicilio del titular del registro sin cambio en el proceso de producción
- b) El nombre comercial del medicamento.

a) Documentos provenientes de modificaciones al registro.

1. Modificaciones a la fórmula autorizada.

La solicitud de modificación, los estudios de estabilidad que soporten los cambios y el oficio de autorización de la Secretaría de Salud (SSA), deberán ser anexados a este expediente.

b) Modificaciones a los marbetes autorizados.

Los originales de los marbetes autorizados, así como el oficio emitido por la SSA, se deberán conservar en este expediente.

c) Varios

Cualquier cambio a las condiciones originales del registro se deberá conservar en la documentación legal del producto, así como la información que justifique los cambios y la respuesta oficial de las autoridades.

d) Documentos complementarios.

Son los documentos oficiales que se emiten con respecto al producto registrado.

Solicitudes y autorizaciones de maquiia.

Permisos de importación y exportación.

Certificados de libre venta.

Libro de control de psicotrópicos.

Autorizaciones de propaganda e información médica.

4.11 Contenido del DOSSIER (Expediente maestro)

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

4.11.1 Validación del método

El objetivo de este reporte es evaluar la *conveniencia de las pruebas para la* determinación de la disolución del principio activo contenido en la forma farmacéutica, y se *evaluará la precisión, exactitud, especificidad, rango y la* estabilidad de las soluciones, también se evalúa la prueba a utilizarse para determinar si esta es adecuada o no para realizar la validación del método, se tomo en cuenta la monografía de análisis para el principio activo y producto terminado.

Dentro de la parte experimental, se deberá incluir:

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

La preparación de las soluciones y la respuesta medida además de indicar en que técnica se utilizó cada una de estas soluciones, también es importante indicar las pesadas de los estándares, placebos, además del principio activo cada uno con sus valores obtenidos del instrumento analítico.

La descripción de la técnica que se siguió, al preparar cada solución, los disolventes y cosolventes en los que se *solubilizó el principio activo, además de* indicar a que método de análisis pertenecen.

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

Se incluyen la representación gráfica de cada una de las determinaciones mencionadas, ya que de esta forma se observan mejor los resultados del análisis,

así como los cromatogramas y estructuras químicas desarrolladas del principio activo y el placebo utilizados en el análisis, además de reportar las ecuaciones empleadas para los cálculos de donde se obtienen los resultados que se presentan.

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

4.11.2 Certificado analítico

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

- Nombre del producto
- Código interno (con el que se le clasifica dentro del laboratorio y es de identificación única)
- Número de análisis (es el consecutivo de los análisis realizado en el laboratorio)
- Numero de lote
- Orden / remisión
- Cantidad a analizar
- Numero de envases
- Fecha de recibido
- Técnica de análisis (de acuerdo a los métodos validados y con identificación por clave o código interno del laboratorio, la cual deberá estar documentada)
- Persona que solicita el análisis
- Departamento al que pertenece el solicitante
- Tipo de análisis (primera vez o reanálisis)
- Identificación de casa matriz (si aplicara)
- Determinaciones a realizar (aspecto del producto, color, impresión si es que presenta, identificación con respecto al estándar de principio activo (s), disolución, sustancias relacionadas.
- Analista quien realizó el estudio
- Bitácora de registro
- Página en donde se encuentran los resultados
- Tiempo de análisis
- Persona que revisa
- Persona que autoriza
- Fecha
- Responsable sanitario
- Dictamen final (aprobado o rechazado)

4.11.3 Certificado de Libre Venta (CLV)

Este documento debe ser expedido por el laboratorio fabricante y en los casos en los que se importa el producto el país fabricante deberá de enviar una copia de autorización del país donde se ubique, en el que el organismo de salubridad que aplique, testifique la seguridad del producto así como el que puede ser comercializado sin problemas el producto del que se trate. Especificando el tipo de medicamento, uso, y que cumple con las disposiciones oficiales del país como la FDA o Secretaría de Salud, según sea el caso.

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

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

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

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

4.11.5 Solicitud de registro sanitario de medicamento

Este conjunto de documentos son formatos que la Secretaría de Salud emite para que el fabricante o la persona que desea registrar incluya la información de su producto y pueda ser analizada por los peritos. *(anexo 1 Formatos de Solicitud para Registro de Medicamentos SSA)*

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

La solicitud del registro del producto debe incluir el nombre comercial del producto y el nombre genérico así como la forma farmacéutica, se especifica si se trata de monofarmaco o polifarmaco, así como el tipo del mismo que puede ser alopático, alimentación general, biotecnológico, homeopático, herbolario o vitamínico.

Y debe quedar claramente definido si se fabricará de forma nacional, importación o maquilado.

Se debe describir la composición cualitativa y cuantitativa del medicamento separando la composición del principio activo y los aditivos o excipientes. Se debe

incluir las fuentes de los métodos de análisis con los que se analiza las materias primas que deben ser la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y si no existiera un método indicado en la misma puede utilizarse cualquier otra farmacopea en la que se indique el método de análisis.

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

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

En cuanto a las indicaciones terapéuticas, debe considerarse la(s) enfermedades hacia las cuales está dirigido el producto.

Las contraindicaciones son las precauciones en las cuales el producto no deberá utilizarse

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

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

Embarazo y lactancia

Recomendaciones para este tipo de pacientes

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

Leyendas de advertencia y precauciones son los cuidados que debe tener el fabricante con el producto para garantizar su vida en anaquel, además de evitar ser consumido por personas de forma accidental (Anexo 4).

4.11.6 Proyecto de marbete

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

El proyecto de marbete debe incluir la información que contendrá impreso el marbete del medicamento, así como la obligatoriedad de que aparezca en el envase primario y secundario con lo que se cumple con la legislación y deberá escribirse de forma clara y precisa ajustándose a las dimensiones de los envases primario y secundario (anexo 4), como se indicó en el punto 3.7.2 Envasado y

etiquetado de este trabajo. Además será necesario incluir el código EAN (barras) en los estuches del producto (anexo 5).

4.11.7 Información para prescribir (IPP)

Este tipo de información se divide en información para prescribir amplia (IPPA) y en reducida (IPPR), ambas tienen el mismo contenido, la diferencia es que una es extensa y la otra no tanto.

a) Información para prescribir amplia (IPPA)

El contenido de esta información debe ser el siguiente:

- Nombre comercial del medicamento
- Principio activo
- Forma farmacéutica
- *Contenido por unidad/dosis* del principio activo
- Indicaciones terapéuticas
- Farmacocinética y farmacodinámica en humanos
- Propiedades farmacocinéticas (de principio(s) activo(s))
- Grupos especiales de pacientes (considerando a pacientes con diferentes tipo de enfermedades)
- Propiedades farmacodinámicas
- Contraindicaciones
- Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia
- Reacciones secundarias y adversas
- Interacciones medicamentosas y de otro género
- Alteraciones de pruebas de laboratorio
- Precauciones y relaciones con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad
- Advertencias y precauciones especiales de empleo
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas
- Vía de administración
- Dosis
- Sobredosificación o ingesta accidental: manifestaciones y manejo (antídotos)
- Presentación (es)
- Recomendaciones para el almacenamiento
- Leyendas de protección
- Nombre del laboratorio y dirección
- Numero del registro del medicamentos
- Numero de autorización de la IPP E I. Med. Cuando proceda

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

b) Información para prescribir reducida (IPPR)

El contenido de esta información debe ser el siguiente:

- Nombre comercial del medicamento
- Principio activo
- Forma farmacéutica
- Contenido por unidad/dosis del principio activo
- Indicaciones terapéuticas
- Contraindicaciones
- Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia
- Reacciones secundarias y adversas
- Interacciones medicamentosas y de otro género
- Precauciones y relaciones con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad
- Advertencias y precauciones especiales de empleo
- Vía de administración
- Dosis
- Sobredosificación o ingesta accidental: manifestaciones y manejo (antídotos)
- Presentación (es)
- Recomendaciones para el almacenamiento
- Leyendas de protección
- Nombre del laboratorio y dirección
- Numero del registro del medicamentos
- Numero de autorización de la IPP E I. Med. Cuando proceda

4.11.8 Certificado del producto nacional o internacional

Que indique que el producto esta valorado oficialmente, analizado y autorizado para ser lanzado al mercado, con todos los datos del laboratorio fabricante, el numero de licencia que lo avala.

4.11.9 Informe de la documentación química y farmacéutica

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

- Composición del medicamento
 - Formulaciones para las pruebas clínicas
 - Desarrollo farmacéutico
- Método de preparación
 - Controles durante el proceso
 - Validación del proceso

- Control de las materias primas
 - Principios activos
 - Especificaciones y métodos de análisis
 - Datos de estequiometría
 - Excipientes
 - Material de acondicionamiento primario
- Métodos de análisis de control en proceso del semiterminado y granel
- Métodos de análisis de producto terminado
- Estabilidad
 - Estudio de estabilidad del principio (s) activo (s)
 - Estudio de estabilidad del producto terminado
- Biodisponibilidad / Bioequivalencia
 - Método de análisis para los estudios en metabolismo y farmacocinética y su validación
- Información complementaria
- Conclusiones del reporte.

4.11.10 Informe de las especificaciones de la forma farmacéutica

En este informe se reportan todas las especificaciones que son necesarias para control de calidad como son el color, forma, longitud, ancho, espesor, peso, tipo de grabado.

La composición de cada unidad debe estar definida, y reportada con el nombre químico y el genérico de cada componente, así como la cantidad y la fuente farmacopeica de referencia de la cual se toma el método de análisis.

Es importante señalar en el caso de ser gragea la composición del recubrimiento, además de los disolventes utilizados para el recubrimiento.

4.11.11 Informe de la formulación para fabricación

En este informe debe incluirse el tamaño de lote que se pretende fabricar para que la formulación corresponda a dicho tamaño.

El proceso de fabricación deberá ser incluido y descrito de manera breve, además de incluir un diagrama de flujo del proceso de la fabricación del producto, y los controles que se llevarán acabo durante la fabricación.

Se deberán de incluir las especificaciones para el producto a granel dentro de las cuales se consideran el aspecto, dimensiones, peso, friabilidad, tiempo de

desintegración, dureza, que deberán ser congruentes con el tipo de forma farmacéutica de que se trate.

La descripción del envase primario y las especificaciones del mismo de acuerdo a las características del producto, tomando en cuenta el clima donde se venderá ya que para cada zona climática I, II, III, son distintos.

4.11.12 Certificado de análisis

El análisis se realizará en el producto terminado y al principio activo a utilizar para la fabricación del medicamento.

Los certificados deberán avalar la calidad de cada materia prima utilizada en el proceso, así como del o los principios activos que se utilizarán.

Este informe deberá contener pruebas de identidad, grado de impurezas, productos de degradación, contenido de principio activo.

Además de las condiciones de almacenamiento

4.11.13 Informe de estabilidad

El informe de estabilidad debe contener los datos de la estabilidad de 5 lotes durante periodos de almacenamiento de hasta 12 meses de duración, tomando como base dichos lotes, se debe considerar que la preparación sea estable en las diferentes zonas climáticas bajo las condiciones envasado y almacenamiento indicadas.

- El informe contendrá al menos lo siguiente:
 - Numero y naturaleza de los lotes
 - Lotes sometidos a pruebas
 - Características de los envases

- Características y métodos
 - Características químicas
 - Contenido de los principios activos
 - Contenido de las sustancias relacionadas

- Características físicas
 - Aspecto
 - Dureza
 - Pérdida por secado
 - Tiempo de disgregación
 - Velocidad de disolución

- Validación del proceso de prueba

- Resultado de los ensayos
 - Resultados químicos
 - Contenido de principio activo
 - Contenido de excipientes o sustancias relacionadas

- Resultados físicos
 - Aspecto
 - Dureza
 - Pérdida por secado
 - Tiempo de desintegración
 - Velocidad de disolución de principio activo a 45 minutos
- Discusión e interpretación de cada uno de los análisis realizados.
- Conclusiones

4.11.14 Informe toxicológico y farmacológico

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

Introducción y declaración de cumplimiento con las Buenas Practicas de Laboratorio (GLP)

- Farmacodinámia
 - Estudios *in vitro*
 - Estudios *in vivo*
 - Interacciones con otros medicamentos
- Farmacocinética
 - Método de análisis
 - Absorción y biodisponibiidad
 - Metabolismo y distribución
 - Eliminación y excreción
 - Gestación y lactancia en animales
 - Farmacocinética comparada
- Toxicidad
 - Toxicología general
 - Toxicidad embrio - fetal, perinatal y de la reproducción
 - Potencial mutagénico
 - Potencial oncogénico / carcinogénico
- Impurezas y producto de degradación
- Evaluación ambiental
- Conclusiones
- Bibliografía

- Informes internos
- Literatura publicada
- Información acerca del perito o experto en toxicología y farmacología

4.11.15 Informe del experto en documentación clínica

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

Descripción del problema

Introducción y declaración del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP)

- *Farmacodinámia*
- *Farmacocinética*
 - Estudio de interacciones
 - Farmacocinética en grupos especiales de pacientes
 - Estudio de bioequivalencia
- *Interacciones*
 - Estudios clínicos*
 - Estudios de determinación de dosis
 - Estudios clínicos controlados con un placebo
 - Estudios clínicos controlados con tratamientos de referencia
 - Pacientes en los que no se logra un control adecuado con la concentración seleccionada del medicamento una vez al día
 - Estudios de comparación directa con otros medicamentos
- *Estudios clínicos no controlados*
- *Análisis global de la eficacia del medicamento*
- *Análisis global de la seguridad, Fases I – III*
 - Aspectos específicos en relación a la tolerancia y la seguridad
 - Combinación del medicamento con alguno otro para observar el efecto en la función de alguno de los sistemas del organismo
 - Resumen de la seguridad y la tolerancia
- *Experiencias posteriores a la comercialización, Fase IV*

- Relación costo / beneficio en las indicaciones clínicas
- Conclusiones
- Bibliografía
- Informes internos
- Literatura publicada
- Información sobre el perito clínico

4.11.16 Informe de mutagénesis / carcinogénesis

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

- Resumen
- Introducción
- Antecedentes
 - Métodos analíticos
- Resumen de los estudios toxicocinéticos
- Resumen de los estudios farmacocinéticos en humanos
- Discusión y conclusiones

CONCLUSIONES

En este trabajo se indican los pasos que se deben seguir para obtener el registro sanitario de un medicamento, pues se listan todos los requisitos y documentos que la Secretaría de Salud pide en el momento de hacer la solicitud; es importante contar con toda la información técnica detallada, ya que de ello depende que no existan dudas o discrepancias por parte de las autoridades

La información a someter debe ser clara y concisa para que no haya malos entendidos que provoquen retrasos en la duración del trámite. Ya que al haber incongruencias en la información ó ambigüedades, los verificadores requerirán aclaraciones que retrasarán o alargaran los plazos estipulados para la obtención del registro.

En la actualidad el periodo de tiempo requerido para el registro de un medicamento es menor si consideramos que hace algunos años era el doble del mismo. Sin embargo sigue siendo alto y esto es debido a la gran cantidad de personas que revisan cada una de las partes que componen los documentos que se someten a la Secretaría de Salud, situación que debe depurarse.

Es recomendable dar seguimiento a los trámites que se realicen en la Secretaría de Salud, ya que debido a la carga de trabajo del personal de la SSA la documentación puede quedar atorada y el proceso ser muy lento, y evitar que por falta de seguimiento no se obtenga el registro a tiempo.

La Secretaría está haciendo un gran esfuerzo en cumplir con los tiempo establecidos por ella misma para otorgar los registros, por lo que es importante que el laboratorio o persona que realiza el o los trámites haga(n) un cálculo aproximado, tomando como base los señalado en el reglamento, pero dando un márgen extra de tiempo para que con esto el laboratorio pueda sacar a la venta su producto sin contratiempos y presiones innecesarias, pensando en que muchos laboratorios establecidos en México desean registrar sus productos por lo que el tiempo del trámite puede aumentar.

Los medicamentos herbolarios están menos regulados en comparación con los alopáticos, lo que provoca que se presenten posibles fraudes en los medicamentos herbolarios, ya que su composición no se detalla en los marbetes en comparación con los alopáticos. Por lo que los productores de medicamentos herbolarios deberán continuar especializando y documentando sus técnicas de análisis para poder definir las concentraciones de las sustancias activas por unidad de dosis; así como mejorar sus envases primarios y secundarios.

En cuanto a las instalaciones donde se fabrican, deberán adecuarse a las instalaciones de un laboratorio farmacéutico para que obtengan el reconocimiento ante la sociedad como "medicamento" y no tan sólo como un preparado de hierbas. Ya que en México contamos con una amplia tradición herbolaria que no está del todo reconocida

En cuanto a los medicamentos genéricos en la actualidad están tomando mucha fuerza al competir en el mercado con los de marca, pero creo que deberán cumplir con todos los requisitos que exige Secretaría de Salud y demostrar que son bioequivalentes en comparación con los de marca. Para poder erradicar la idea de que por no tener una marca reconocida son de menor calidad .

Glosario

Control Sanitario:

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

Insumos para la Salud:

Se consideran los medicamentos, sustancias psicotrópicas, estupefacientes, materias primas y aditivos que intervienen en la elaboración de los mismos.

Medicamento:

Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tengan un 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.

Fármaco:

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

Medicamento genérico intercambiable:

A la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopéicas iguales o comparables, que después de haber cumplido con las pruebas a que se refiere el presente Reglamento, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se le identifica con su Denominación Genérica.

Condiciones de almacenamiento normales:

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

Estabilidad:

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

Estudio de Estabilidad:

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

Estabilidad Acelerada:

Estudios diseñados para aumentar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.

Estudio de Estabilidad a Largo Plazo (Tiempo Real):

Son aquellos estudios en donde se evalúa las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.

Estudio de Anaquel:

Son estudios que se diseñan para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados, en las condiciones normales o particulares establecidas.

Fecha de Caducidad:

Es la fecha que se indica en el material del envase primario y/o secundario que determina el periodo de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación y se toma en cuenta el periodo de caducidad.

Protocolo de Estabilidad:

Conjunto de indicaciones relativas al manejo de las muestras, a las pruebas, métodos analíticos y condiciones de estudio de estabilidad (tiempo, temperatura, humedad, luz, frecuencia de análisis)

Periodo de Caducidad Tentativo:

Es el periodo de caducidad provisional que secretaría de Salud autoriza tomando como base los resultados de los estudios de estabilidad acelerada presentados en el paquete de registro del producto a someter.

Biodisponibilidad:

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

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 autorización de la autoridad sanitaria y registro ante las autoridades competentes.

Denominación Genérica:

Al nombre del medicamento determinado a través de un método preestablecido que identifica al fármaco o sustancia activa reconocida internacionalmente y aceptado por las autoridades sanitarias.

BIBLIOGRAFIA

1. Antecedentes y Requisitos Regulatorios para cumplir con Inspecciones a Plantas Farmacéuticas por la FDA; Bautista Victor; Informacéutico; Vol 1; Num 1; marzo-abril 1994; México
2. CFR 21 part 1 – 99; Subpart 50TH “Protection of Human Subjects” ; Washington; 1994
3. Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences; Dosage Form Design and Bioavailability; Swarbrick, James; Lea & febiger; Philadelphia, 1973.
4. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, séptima edición, 1997, México
5. Ley General de Salud, SSA, 12a edición México 1995.
6. Manual de Normas para la estandarización de empaques de medicamentos del Sector Salud, SSA, México, 1991.
7. Norma Oficial Mexicana NOM –059-SSA1-1998, Requisitos Mínimos indispensables para el establecimientos de la industria Químico Farmacéutica, Diario Oficial de la Federación, México, 8 marzo de 1998
8. Norma oficial Mexicana NOM –073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos, Diario Oficial de la Federación, México, 8 marzo de 1996
9. Preparing for an FDA pre-approval inspection (PAI); Tetzlaff, Roland; Atlanta, G.A. 1994.
10. Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM –072-SSA1-1993 Etiquetado de Medicamentos, Diario Oficial de la Federación, México. 19 diciembre de 1994
11. Programa de Reforma del Sector Salud 1995 – 2000; Diario Oficial de la Federación; SSA; 1996; México.
12. Reglamento de Insumos para la Salud; Diario Oficial de la Federación; SSA; 04 Feb 1998; México.
13. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; SSA; 1987; México.

14. Regulación Sanitaria Nacional; memorias AFM,A.C. México, 1998.

15. Requisitos para el Trámite de Registro Sanitario de Medicamentos en México; SSA; 1990; México.

16. Stability Testing of New Drug Substances and Products; ICH Steering Committee at step 4 of the ICH Process; October 1993; ICH Harmonised Tripartite Guideline.

17. The United States of America's, View of the uses of Expert Reports in Future Systems of Regulatory Control; Kumkumian, Charles, Federation International Pharmaceutique Congress, Lisbon. Portugal; Sept 4-9, 1994.



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

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO ADJUNTO

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

LLENESE CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA

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

1.- DATOS DEL PROPIETARIO O RAZON SOCIAL

NOMBRE O RAZON SOCIAL				LICENCIA SANITARIA	
R.F.C.				Nº RESPONSABLE SANITARIO	
DOMICILIO, CALLE, Nº Y LETRA				Nº ENTIDAD FEDERATIVA	
COLONIA		DELEGACION POLITICA O MUNICIPIO			
CÓDIGO POSTAL	TELEFONO(S) Y FAX	LOCALIDAD			

1.1.- NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL

--

DENOMINACION DISTINTIVA
NOMBRE GENERICO
FORMA FARMACEUTICA

1.2.- MARQUE LA OPCION DEL MEDICAMENTO A REGISTRAR

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

FIRMA DEL PROPIETARIO O DE SU REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE SANITARIO DEL ESTABLECIMIENTO



PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SACTEL) A LOS TELEFONOS: 5-480-2000 EN EL D.F., Y AREA METROPOLITANA DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-001-4800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-684-3377 O AL TELEFONO: 5-553-7190 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO, EN LA CIUDAD DE MEXICO. DISTRITO FEDERAL.

3.- ENVASE PRIMARIO

MATERIAL Y ESPECIFICACIONES:

CAPACIDAD:

4.- ENVASE SECUNDARIO

MATERIAL:

CAPACIDAD:

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

PRODUCTO PARA:

SECTOR SALUD

VENTA EN EL PAIS

VENTA - EXPORTACION

EXCLUSIVA EXPORTACION

5.- CLAVE DEL CBMS8

6.- INDICACIONES TERAPEUTICAS.

1.-

2.-

3.-

4.-

5.-

7.- CONTRAINDICACIONES

7.1.- DOSIS

8.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

8.1.- USO EN EL EMBARAZO Y LACTANCIA

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

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

10.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y/O ALIMENTARIAS

11.- LEYENDAS DE ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES

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

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

12.- DOCUMENTOS ANEXOS

Los documentos no deberán presentar alteraciones, raspaduras o enmendaduras.

1. Presentar solicitud en el formato oficial debidamente requisitado, anexando los siguientes documentos según sea el caso.
2. Para todos los medicamentos:
 - 2.1. Copia de la licencia sanitaria vigente.
 - 2.2. Copia del aviso o, en su caso, de la autorización de responsable sanitario.
3. Para medicamentos alopatícos, vacunas y hemoderivados:
 - 3.1. La información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes:
 - 3.1.1. Para las materias primas:
 - 3.1.1.1. Monografía de la materia prima y sus referencias bibliográficas.
 - 3.1.1.2. Métodos de Control, su validación y referencias bibliográficas.
 - 3.1.1.3. Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos.
 - 3.1.2. Del producto terminado:
 - 3.1.2.1. Monografía y sus referencias bibliográficas.
 - 3.1.2.2. Métodos de Control, su validación y referencias bibliográficas.
 - 3.1.2.3. Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos.
 - 3.1.2.4. Copia de las órdenes de producción de los lotes utilizados para las pruebas de estabilidad.
 - 3.1.3. De los materiales de envase:
 - 3.1.3.1. Descripción y capacidad de los materiales de envase primario y secundario.
 - 3.1.3.2. Pruebas de toxicidad del envase primario en caso de ser de plástico.
 - 3.1.4. Prueba de hermeticidad del producto terminado en el envase primario, resultados y referencia bibliográfica.
 - 3.1.5. La información técnica y científica que demuestre la estabilidad del producto terminado conforme a las Normas Oficiales Mexicanas correspondientes o las normas del país de origen.
 - 3.1.6. La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica publicada en revistas de prestigio y referencias bibliográficas.
 - 3.1.7. La información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.
 - 3.1.8. El proyecto de etiqueta para envases primario y/o secundario conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
 - 3.2. Para medicamentos alopatícos, vacunas y hemoderivados de fabricación extranjera, además de lo anterior:
 - 3.2.1. Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen.
 - 3.2.2. Original del Certificado de que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos expedida por la autoridad correspondiente del país de origen.
 - 3.2.3. Original del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación expedida por la autoridad correspondiente del país de origen.
 - 3.2.4. Original de la Carta de Representación, autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español realizada por perito traductor, cuando el laboratorio que lo fabrica en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario.
4. Para fórmulas para alimentación enteral especializada:
 - 4.1. Descripción del producto.
 - 4.2. Fórmula cuantitativa.
 - 4.3. Proyecto de etiqueta con leyendas precautorias y condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.
 - 4.4. Instructivo de uso, en su caso.
 - 4.5. Pruebas de estabilidad.
 - 4.6. Original del certificado de análisis de materias primas y producto terminado, sus métodos de control y referencias bibliográficas.
 - 4.7. Especificaciones de producto terminado.
 - 4.8. Original del certificado de libre venta emitido por la autoridad sanitaria u organismo competente del país de origen, si el producto es de importación.
 - 4.9. Original de la carta de representación del producto, en su caso, autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español realizada por perito traductor.
5. Para Biomedicamentos:
 - 5.1. Monografía del biofármaco, composición y fórmula.
 - 5.2. Origen o historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo.
 - 5.3. Resumen del proceso de fabricación: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación.
 - 5.4. Métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos.
 - 5.5. La validación del proveedor de acuerdo con buenas prácticas de fabricación, que el producto cumple con las especificaciones predeterminadas.
 - 5.6. Monografía del medicamento: forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas.
 - 5.7. Proceso de fabricación: formulación, llenado y acondicionamiento.
 - 5.8. Proyectos, en su caso, de etiqueta y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los envases primario y secundario.
 - 5.9. Estudios in-vitro o clínicos que señale la Secretaría.
6. Para medicamentos herbolarios de fabricación nacional:
 - 6.1. La información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establezcan las Farmacopeas especiales, o en su defecto, las fuentes de información científica internacional:
 - 6.1.1. Certificado de análisis de las materias primas, justificando la presencia de aditivos, en su caso.
 - 6.1.2. Certificado de análisis del producto terminado.
 - 6.1.3. Descripción del envase primario y secundario.
 - 6.1.4. Método de identificación del principio o principios activos
 - 6.2. La información técnica y científica que demuestre la estabilidad del producto terminado.
 - 6.3. Identificación taxonómica de las plantas utilizadas.
 - 6.4. Indicaciones terapéuticas.

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

CONSIDERACIONES GENERALES

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

- 6.5. Proyectos de etiqueta.
- 6.6. Instructivo para su uso.
- 6.7. Descripción del proceso de fabricación del medicamento por registrar.
- 6.8. Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.
- 6.9. Para medicamentos herbolarios de fabricación extranjera, además de lo anterior:
 - 6.9.1. Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen.
 - 6.9.2. Original del certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, en papel membretado y avalado por los responsables sanitarios de las empresas extranjera y nacional.
 - 6.9.3. Original de la Carta de Representación del fabricante autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma con su respectiva traducción al español por perito traductor, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario.
- 7. Para medicamentos homeopáticos de fabricación nacional:
 - 7.1. La información técnica y científica que demuestre:
 - 7.1.1. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo a lo que establece la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos, o en su defecto, las Farmacopeas Homeopáticas de otros países o fuentes de Información científica Internacional.
 - 7.1.2. La estabilidad del producto terminado conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
 - 7.2. Indicaciones terapéuticas.
 - 7.3. Proyectos de etiqueta.
 - 7.4. Patogenesia de principios activos.
 - 7.5. Instructivo para su uso, en su caso.
 - 7.6. Descripción del proceso de fabricación del medicamento.
 - 7.7. Texto de la versión amplia y reducida de la información para prescribir en el caso de los medicamentos a lo que se refieren las fracciones I a IV del artículo 225 de la Ley General de Salud.
 - 7.8. Para medicamentos homeopáticos de fabricación extranjera además de lo anterior:
 - 7.8.1. Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen.
 - 7.8.2. Original del certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, en papel membretado y avalado por los responsables sanitarios de las empresas extranjera y nacional.
 - 7.8.3. Original de la Carta de Representación del fabricante, autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español por perito traductor, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario.
- 8. Para medicamentos vitamínicos de fabricación nacional:
 - 8.1. Monografía del producto terminado con métodos de control cualitativo y cuantitativo de todos los componentes.
 - 8.2. Condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.
 - 8.3. Descripción del envase primario y secundario y pruebas de toxicidad.
 - 8.4. Proyectos de etiqueta con leyendas precautorias.
 - 8.5. Instructivo de uso, en su caso.
 - 8.6. Pruebas de estabilidad, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana.
 - 8.7. Original del certificado de análisis de materia prima y producto terminado, que contenga las especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas.
 - 8.8. Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.
 - 8.9. Para medicamentos vitamínicos de fabricación extranjera, además de lo anterior:
 - 8.9.1. Original del certificado de libre venta o equivalente si el producto es de importación, emitido por la autoridad sanitaria u organismo competente del país de origen.
 - 8.9.2. Original de la carta de representación del proveedor.

INSTRUCTIVO DE LLENADO		
SSA-03-004-A	SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS	
Concepto	Deberá brotar:	
1.- DATOS DEL PROPIETARIO O RAZON SOCIAL		
-	Nombre o Razón Social:	Nombre completo sin abreviaturas bajo el que se encuentra registrado el solicitante ante la Secretaría de Hacienda y Crédito Público.
-	R.F.C.:	El registro federal de contribuyentes bajo el cual está registrado el establecimiento ante la Secretaría de Hacienda y Crédito Público.
-	Domicilio, Calle N° y Letras	Nombre completo sin abreviaturas del domicilio del propietario o razón social del establecimiento.
-	Colonia:	Nombre completo sin abreviaturas de la colonia en donde se ubica el propietario o razón social.
-	Código Postal:	Número completo del Código Postal que corresponda.
-	Teléfono(s) y fax:	Número(s) telefónico(s) y fax en donde se localice al propietario (Opcional).
-	Delegación Política o Municipio:	Nombre completo sin abreviaturas de la Delegación Política o Municipio en donde se ubica el propietario o razón social.

Anexo 2

Contenido de un protocolo de Investigación clínica

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Protocolo No.	Nombre del documento:	Pag 1 de 20
Contenido		

	Página
Resumen	3
I. Introducción	5
II. Objetivos	5
III. Pruebas y artículos de control	6
IV. Individuos	6
a. pacientes	6
b. Criterios de inclusión	6
c. Criterios de exclusión (contraindicaciones)	7
V. Procedimiento del Estudio	8
a. Selección de pacientes	9
b. Procedimiento	11
VI. Evaluación estadística	11
VII. Efectos adversos	11
a. Introducción	11
b. Efectos adversos no serios	11
c. Efectos adversos serios	11
d. Estudios de mascarar	12
VIII. Consentimiento informado	12
IX. Confidencialidad/Publicación del estudio	13
X. Banco de datos y reportes	13
a. Recolección de datos	13
b. Análisis de datos	13
c. Custodia de reportes	14
XI. Referencia	15
XII. Plan de estudio	16
Apéndice I Manual de definiciones y términos	17
Apéndice II Formatos para casos de reportes	18
Apéndice III Obligaciones de los investigadores	18
Apéndice IV Elementos de consentimiento inconformes	20

Anexo 3

Contenido de un documento de Consentimiento Informado

LOGOTIPO de compañía

México, D.F. a _____ de _____ 19__

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Consentimiento e información al paciente del tipo de estudio a realizar:

Eficacia de Iodoxamina 0.1 % en el tratamiento de conjuntivitis alérgica de origen no bacteriano.

El estudio en el cual acepto participar como voluntario, servirá par evaluar la acción de la Iodoxamina 0.1 % para el tratamiento de la conjuntivitis de tipo no infecciosa. Este estudio evaluará la eficacia y seguridad del medicamento que ha sido evaluado previamente en diversos países del mundo.

Comprendo que mi participación en este estudio es estrictamente voluntaria, y por ello soy libre de retirarme de él en cualquier momento sin hacerme merecedor a ninguna sanción.

Tengo entendido que para participar en este estudio mi padecimiento deberá ser tratado con agentes tópicos. Acepto que el tratamiento durará 46 días con visitas a mi médico los días 0, 14, 30 y 46 del tratamiento para la evaluación final.

Los medicamentos utilizados en este estudio son activos con espera de mejoras del padecimiento. Doy mi consentimiento para participar en este estudio, concedo permiso para publicar los resultados.

Queda entendido que mis datos se mantendrán estrictamente confidenciales entre el médico y el laboratorio que patrocina la investigación (Nombre del laboratorio).

Firma del paciente (o Tutor)

Testigo

Firma del investigador

Testigo

Anexo 4

Proyecto de Marbete

El proyecto de marbete debe incluir la información que contendrá impreso el marbete del medicamento, así como la obligatoriedad de que aparezca en el envase primario y secundario con esto se cumple con la legislación y deberá escribirse de la siguiente manera:

Información	Posición en el marbete
Nombre comercial (marca registrada) *	E / I
Principio Activo *	E / I
Forma Farmacéutica *	E / I
Indicaciones Terapéuticas	
Concentración *	E / I
Calidad	E / I
Presentación del producto *	E
Descripción	
Fórmula *	E
Cada dosis contiene:	
Principio activo _____ mg	
Excipientes c.b.p. _____ dosis	
Vía de administración *	E
Dosis : La que el médico señale*	E
Indicaciones de protección	E
Fabricación	
Lote No. *	E / I
Caducidad *	E / I
Precio	
Distribuidor:	E / I
Hecho en México por: Fabricante *	E / I
Dirección completa	
Reg. No. _____	E / I
No. de Reg Sanitario en otros países **	E / I

* Siempre deberá figurar en el marbete

** Puede modificarse, eliminarse y/o incluirse de acuerdo a las necesidades del cliente, siempre y cuando no se altere sus especificaciones.

E: Información mínima que debe incluirse en el marbete exterior.

I: Información mínima que debe incluirse en el marbete interior.

Anexo 5

Código EAN (Barras)

La Asociación Mexicana de Estándares para el Comercio Electrónico, A. C. (AMECE) tiene diseñada la estructura básica del código EAN de 13 posiciones para los productos de gran consumo que se codifican en origen. En este apartado se describen las características del mismo, así como las características del código EAN reducido de 8 posiciones, cuyo uso se autoriza de forma excepcional, a aquellos artículos que no tengan otras posibilidades de codificación, según los criterios de simbolización y ubicación establecidos que apliquen.

La lista de los prefijos EAN asignados centralmente desde Bruselas a las diferentes Organizaciones Nacionales se encuentra descrito en la tabla 1. La versión más utilizada en México del código EAN que posee 9 caracteres numéricos en la "zona de identificación del producto" y que por lo tanto tiene en total 13 posiciones numéricas, se llama a partir de ahora EAN-13. La estructura del mismo puede verse en la tabla 1. Con esta estructura el producto está completamente identificado con las 13 posiciones, constituidas por el prefijo EAN, el código del creador de producto (CCP), el código de identificación de producto (CIP), y el dígito verificador. Se le ha asignado a AMECE el prefijo EAN 750. Ellos indica que todo artículo codificado a través del sistema EAN cuyos tres primeros caracteres son el 7, 5 y 0 (en este orden), han sido codificado por una empresa que sea miembro de AMECE.

Tabla 1

Composición y descripción del código EAN

EAN - 13			
Prefijo AEN	Clave del creador de producto (CCP)	Código identificación de producto (CIP)	Dígito verificador
750	X₁X₂X₃X₄(X₅)	X₆X₇X₈X₉	V

Tabla 3.2.1 Versión utilizada en México para código EAN - 13