

50524
1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

INVESTIGACION DE LA EVALUACION SANITARIA
DE MEDICAMENTOS ALOPATICOS DE
NUEVO REGISTRO SANITARIO.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MONICA PAOLA AGUILAR BOLAÑOS



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PAGINACIÓN DISCONTINUA

Jurado asignado

Presidente: Q.F.B. Ma. Martha Ugalde Hernández
Vocal: Q.F.B. Ma. Guadalupe Salata García Herrera
Secretario: M. en C. Vicente Jesús Hernández Abad
Suplente: Q.F.B. José Luis Balderas López
Suplente: M. en C. José Luis Trejo Miranda

Lugar donde se desarrolló la tesis:

**Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios
Dirección de Evaluación de Procesos de la Industria Químico-Farmacéutica**

Director


Q.F.B. Ma. Gpe. Salata García Herrera

Asesor


M. en C. Vicente J. Hernández Abad

Sustentante


Monica Paula Aguilar Bolaños

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Agradezco a la *Q.F.B. Saleta García Herrera* por brindarme la oportunidad de colaborar con ella y por la confianza que depositó en mí.

Al profesor *Vicente Hernández Abad* por su paciencia y la invaluable ayuda que me ha proporcionado siempre como asesor y amigo.

En agradecimiento también a:

Q.F.B. Melba Arriaga,

Q.F.I. Rosa Ma. Morales y

Q.F.B. Rosario Nava

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dedico mi trabajo con todo el amor, respeto y admiración a mis padres *Julia Bolaños* y *Jesús Aguilar*, a mis hermanas *Blanca Isela*, *Dulce Lizbeth* y a mi tío *Honorato*, porque ellos siempre han sido y serán mi fuerza y razón de ser... gracias a su apoyo he logrado todo lo que soy.

Agradezco a *Omar Ch. Chora*, *Haydeé De Jesús*, *Salvador Beltrán*, *Guillermo Labra* y *Clara Carrillo*, por su amistad y apoyo en incontables ocasiones, a *Gamaliel* por su ejemplo; a los compañeros y maestros que me dejaron alguna lección...

... a la FES Zaragoza, gracias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
2.1. GENERALIDADES	2
2.2. AUTORIZACIONES	5
2.3. VISITAS DE VERIFICACIÓN	11
2.4. IMPORTANCIA DE LA NOM-059-SSA1-1993 <i>BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICA DESTINADOS A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS</i>	19
2.5. IMPORTANCIA DE LA NOM-072-SSA1-1993 <i>ETIQUETADO DE MEDICAMENTOS</i>	27
2.6. IMPORTANCIA DE LA NOM-073-SSA1-1993 <i>ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS</i>	29
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
4. OBJETIVOS	36
4.1. OBJETIVO GENERAL	36
4.2. OBJETIVOS PARTICULARES	36
5. HIPÓTESIS	38
6. METODOLOGÍA	39
6.1. DIAGRAMA DE FLUJO	44
7. RESULTADOS	45
7.1. REGISTROS	45

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.2	COMERCIALIZACIÓN.....	47
7.3	TENDENCIA A LA COMERCIALIZACIÓN.....	49
7.4	VISITAS DE VERIFICACIÓN SANITARIA FEDERAL.....	50
7.5	REPORTES ANALÍTICOS DE LAS MUESTRAS ASEGURADAS.....	52
7.6	ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO.....	54
7.7	PROCEDIMIENTO PARA MEDICAMENTOS DE IMPORTACIÓN.....	56
7.8	SITUACIÓN GLOBAL.....	57
7.9	ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS AÑOS 2001 Y 2002.....	59
7.10	PRINCIPALES DESVIACIONES A LA LEGISLACIÓN SANITARIA DURANTE LAS VISITAS DE VERIFICACIÓN SANITARIA FEDERAL.....	66
8.	ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	71
8.1	REGISTROS.....	71
8.2	COMERCIALIZACIÓN.....	72
8.3	EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS.....	73
8.4	SITUACIÓN GLOBAL.....	76
9.	CONCLUSIONES.....	78
10.	BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA.....	80
11.	ANEXO A: SSA-03-004 REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS, DE ALIMENTACIÓN ENTERAL, TERAPÉUTICA, VACUNAS, HEMODERIVADOS, BIOMEDICAMENTOS, HERBOLARIOS, HOMEOPÁTICOS Y VITAMÍNICOS.....	84
12.	ANEXO B: GUÍA DE VERIFICACIÓN SANITARIA A MEDICAMENTOS DE NUEVO REGISTRO PARA FABRICACIÓN E IMPORTACIÓN.....	100

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

1. INTRODUCCIÓN

La Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, tiene la labor de asegurar que los medicamentos que son distribuidos en el país cumplan con lo establecido en la Legislación Sanitaria, para garantizar su seguridad, eficacia y calidad, cualidades que el titular debe mantener en los medicamentos, ya sea que los fabrique o importe.

Con la modificación al Artículo 376 de la Ley General de Salud, donde se considera aplicar una vigencia de 5 años al registro sanitario de los medicamentos, aprobada por la H. Cámara de Diputados el día 4 de diciembre de 2002 y en evaluación en la H. Cámara de Senadores, se logrará contar con un Padrón real y actualizado de medicamentos disponibles en el mercado, evitando un gasto innecesario de tiempo y recursos. Es posible realizar la evaluación periódica para asegurar que todos y cada uno de los medicamentos que se sometan a registro o renovación del mismo, cumplan a cabalidad con la normatividad del país y con las condiciones de registro, fomentando que se notifiquen las modificaciones al mismo.

Al dar seguimiento a este proyecto, se ha logrado tener conocimiento de los medicamentos que llegan a la población y reforzar su vigilancia sanitaria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. MARCO TEÓRICO

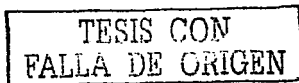
2.1. GENERALIDADES

La salud es una condición para el desarrollo y bienestar social y, en virtud de que toda persona tiene derecho a la protección de la misma, de acuerdo con el Artículo 4° párrafo tercero y Artículo 73 Fracción XVI de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, compete al Congreso de la Unión dictar las leyes sobre salubridad general, que serán de observancia obligatoria en todo el País. Por tal motivo, se decreta en 1984 la Ley General de Salud, que reglamenta el derecho a la protección de la misma y establece las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud.¹

El control sanitario de los insumos para la salud de importación y/o exportación (entendiendo por insumos para la salud: los medicamentos, sustancias psicotrópicas, estupefacientes y las materias primas y aditivos que intervengan para su elaboración), así como el de los establecimientos dedicados al proceso de los mismos, se considera materia de salubridad general en los términos de esta Ley.

Se entiende por control sanitario, el conjunto de acciones de orientación, educación, muestreo, verificación y, en su caso, aplicación de medidas de seguridad y sanciones que ejerce la Secretaría de Salud con la participación de los productores, comercializadores y consumidores, con base en lo que establecen las Normas Oficiales Mexicanas y otras disposiciones.

¹ Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación; Artículo 1°



Corresponde al Ejecutivo Federal, al Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud, como autoridades sanitarias, el ejercicio de dicho control y, en virtud de que tienen la responsabilidad de proteger a la sociedad de los posibles riesgos contra la salud que pudieran ocasionar el uso y consumo de los insumos para la salud, así como de vigilar su proceso, importación, exportación, y disposición final, se decreta en julio de 2001 la creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, como un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud que tiene por objeto el ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitarios conforme a la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y las Normas Oficiales Mexicanas (NOM) aplicables.

La Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud forma parte de la Comisión y regula todo lo concerniente a los insumos para la salud, a su vez, se subdivide en tres Direcciones, que son:

- Dirección de Evaluación de Medicamentos
- Dirección de Evaluación de Tecnologías para la Salud
- Dirección de Evaluación de Procesos de la Industria Químico-Farmacéutica.²

Esta última, particularmente se concentra en el control sanitario de los medicamentos y productos de origen biológico, así como de la evaluación, autorización y vigilancia

² Decreto por el que se crea la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios. Diario Oficial de la Federación 2001 Julio 5; Secc.1:75-76

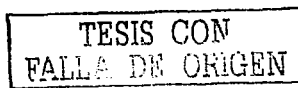
sanitaria de los establecimientos que se dedican a su producción, exportación o importación, almacenaje, distribución, etc. La disponibilidad de medicamentos y otros insumos esenciales se considera un servicio básico para los efectos de protección para la salud y, por lo tanto, es responsabilidad de la Secretaría de Salud determinar la lista de medicamentos en el Cuadro Básico y garantizar su existencia permanente y disponibilidad a la población que los requiera, según los Artículos 27- Fracción VII y 29 de la Ley General de Salud.

Se entiende por medicamento alopático: toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, y que se encuentre registrado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para medicamentos alopáticos.³ Entre los productos biológicos a que se hace referencia se incluyen: toxoides, vacunas de uso oral o parenteral, sueros y antitoxinas de origen animal, hemoderivados, materiales biológicos para diagnóstico, antibióticos, hormonas y enzimas.⁴

El control sanitario del proceso (es decir, el conjunto de actividades relativas a la obtención, elaboración, fabricación, preparación, conservación, mezclado, acondicionamiento, envasado, manipulación, transporte, distribución, almacenamiento y

³ Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación; Artículo 224, Parte B, Fracción I

⁴ Idem; Artículo 229



expendio o suministro al público), importación y exportación de los medicamentos, estupefacientes y sustancias psicotrópicas y las materias primas que intervengan en su elaboración, corresponde a la Secretaría, en función del potencial de riesgo para la salud que estos productos representan.⁵

Por lo tanto, la calidad de las materias primas utilizadas en el proceso de medicamentos y biológicos, así como de los productos terminados, estarán sujetos a la verificación de su identidad, pureza, esterilidad; cuando proceda, inocuidad, potencia, seguridad, estabilidad y cualquier otra prueba que señalen las disposiciones reglamentarias aplicables; la Secretaría de Salud también podrá identificar, comprobar, certificar y vigilar, en el ámbito nacional, la calidad sanitaria de los productos en materia de importación.

2.2. AUTORIZACIONES

La autorización sanitaria es el acto administrativo mediante el cual la autoridad sanitaria competente permite a una persona pública o privada, la realización de actividades relacionadas con la salud humana, en los casos y con los requisitos y modalidades que determine la Ley General de Salud y demás disposiciones generales

⁵ Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación; Artículos. 194, Fracción III y 197

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

aplicables. Las autorizaciones sanitarias tendrán el carácter de licencias, permisos, registros o tarjetas de control sanitario.⁶

Los medicamentos, estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan requieren Registro Sanitario, el cual sólo podrá ser otorgado por la Secretaría de Salud y será por tiempo indeterminado⁷, sin perjuicio de lo establecido en el artículo 378 de la Ley, que menciona que las autorizaciones sanitarias podrán ser revisadas por la autoridad competente en los términos de las disposiciones generales aplicables.

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, según el Artículo 168 del Reglamento de Insumos para la Salud; y para obtener el registro sanitario de un medicamento alopático se deberá presentar:

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 etiqueta.

⁶ Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación; Artículo 368

⁷ Idem; Artículo 378



Quando en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos no exista la información pertinente, podrá utilizarse la información de farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones y recomendaciones de organismos especializados u otras fuentes de información científica internacional.⁸

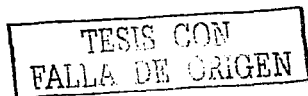
Para obtener el registro sanitario de medicamentos alopáticos de fabricación extranjera, además de cumplir con lo anterior, se anexarán a la solicitud los documentos siguientes:

- I. el certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen;
- II. el 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. la carta de representación, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro.

Todo cambio de fabricación nacional a extranjera de un medicamento ameritará cambio a las condiciones del registro y deberá cumplir con lo especificado en el artículo anterior⁹ (para conocer en detalle la documentación que ha de someterse para obtener el registro, ver Anexo 1: Formato SSA-03-004 requisitos para el registro sanitario de medicamentos alopáticos, de alimentación enteral terapéutica, vacunas, hemoderivados, biomedicamentos, herbolarios, homeopáticos y vitamínicos).

⁸ Reglamento de Insumos para la Salud. Diario Oficial de la Federación; Artículo 167

⁹ Idem; Artículo 170

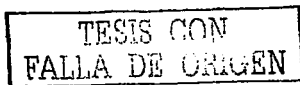


Para obtener la autorización de modificaciones a las condiciones de registro de cualquier medicamento, deberá presentarse solicitud en el formato oficial acompañada de los proyectos de etiquetas y, en su caso, los proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir,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

- I. las pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma correspondiente, para los cambios en los procesos de fabricación, material de envases primarios, plazo de caducidad, y de aditivos o excipientes;
- II. la justificación técnica por escrito que avale la necesidad o conveniencia de cambiar el envase primario;
- III. las copias de las monografías de los aditivos y excipientes y sus referencias bibliográficas para cambios de dichos ingredientes;
- IV. el método de control y especificaciones de los fármacos y aditivos y producto terminado firmado por el responsable sanitario del Establecimiento, para cambios de proceso de fabricación, envases o aditivos y excipientes, y
- V. lo señalado en el artículo 176 del Reglamento para cambios en la fabricación nacional a extranjera o de extranjera a nacional.¹⁰

La revisión del registro sanitario de los Insumos es procedente cuando:

¹⁰ Reglamento de Insumos para la Salud. Diario Oficial de la Federación; Artículo 185



- I. la investigación técnica, científica o la experiencia clínica indique que el medicamento tiene reacciones adversas o efectos tóxicos, inmediatos o tardíos en relación con los beneficios esperados;
- II. cuando los avances técnicos o científicos en la materia, debidamente documentados, determinen una relación beneficio-riesgo negativa;
- III. cuando exista evidencia documentada de ineficiencia terapéutica del medicamento, y
- IV. cuando los organismos internacionales así lo recomienden. ¹¹

La autoridad sanitaria competente podrá revocar las autorizaciones que haya otorgado, en los siguientes casos:

- cuando, por causas supervenientes, se compruebe que los productos o el ejercicio de las actividades que se hubieren autorizado, constituyan riesgo o daño para la salud humana;
- cuando el ejercicio de la actividad que se hubiere autorizado, exceda los límites fijados en la autorización respectiva;
- porque se dé un uso distinto a la autorización;
- por incumplimiento grave a las disposiciones de la Ley, sus reglamentos y demás disposiciones generales aplicables;
- por reiterada renuncia a acatar las órdenes que dicte la autoridad sanitaria, en los términos de la Ley y demás disposiciones generales aplicables;

¹¹ Reglamento de Insumos para la Salud. Diario Oficial de la Federación; Artículo 191

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- porque el producto objeto de la autorización no se ajuste o deje de reunir las especificaciones o requisitos que fijen la Ley, las Normas Oficiales Mexicanas y demás disposiciones generales aplicables;
- cuando resulten falsos los datos o documentos proporcionados por el interesado, que hubieren servido de base a la autoridad sanitaria, para otorgar la autorización;
- cuando resulten falsos los dictámenes proporcionados por terceros autorizados;
- cuando los productos ya no posean los atributos o características conforme a los cuales fueron autorizados o pierdan sus propiedades preventivas, terapéuticas o rehabilitatorias;
- cuando el interesado no se ajuste a los términos, condiciones y requisitos en que se le haya otorgado la autorización o haga uso indebido a esta;
- cuando las personas, objetos o productos dejen de reunir las condiciones o requisitos bajo los cuales se hayan otorgado las autorizaciones;
- cuando lo solicite el interesado, y
- en los demás casos que determine la autoridad sanitaria. ¹²

Lo anterior, considerando que la autoridad sanitaria deberá dar conocimiento de tales revocaciones a las dependencias y entidades públicas que tengan atribuciones de orientación al consumidor, si la revocación se funda en los riesgos o daños que pueda causar el medicamento. También debe tomarse en cuenta que antes de proceder a la revocación de un registro sanitario, la Secretaría podrá revisar, evaluar y solicitar la reformulación del medicamento de que se trate.

¹² Ley General de Salud. Diario Oficial: Artículo 360



2.3. VISITAS DE VERIFICACIÓN

La vigilancia sanitaria se llevará a cabo a través de visitas de verificación a cargo del personal expresamente autorizado por la autoridad sanitaria competente para llevar a cabo la verificación física del cumplimiento de la Ley General de Salud, Reglamento de Insumos para la Salud, Normas Oficiales Mexicanas y demás disposiciones aplicables.

Las visitas de verificación se practicarán de conformidad con el procedimiento establecido en la Ley y tendrán por objeto:

I. Obtener información de las condiciones sanitarias:

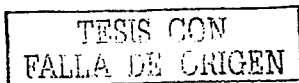
- a. del establecimiento;**
- b. del equipo, maquinaria, utensilios e instrumentos con los que se realiza el proceso;**
- c. de los productos, materias primas, aditivos y material de empaque y envase, utilizados en la elaboración de los mismos;**
- d. de los programas de vigilancia a la salud del personal ocupacionalmente expuesto;**
- e. de la operación del proceso;**
- f. de las formas de eliminación de residuos y desechos, y**
- g. del transporte de los Insumos, cuando así se requiera;**

II. identificar deficiencias y anomalías sanitarias;

III. tomar muestras, en su caso;

IV. aplicar o liberar medidas de seguridad;

V. realizar actividades de orientación, instrucción y educación de índole sanitaria, y



VI. las demás que indique la Secretaría, conforme a lo que establece la Ley. ¹³

Corresponde a la autoridad sanitaria verificar que los Establecimientos estén acondicionados para el uso a que se destinen o pretendan destinar, de acuerdo con las características del proceso de los productos, atendiendo a lo que establece el Reglamento y las Normas correspondientes.

La asignación del Establecimiento o del lugar para realizar la visita de verificación, se determinará por cualquiera de los siguientes mecanismos:

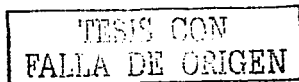
- I. por selección aleatoria;
- II. por contingencia o alerta sanitaria;
- III. por programas determinados por la autoridad sanitaria, en cuyo caso estará expresamente señalado en la orden de visita correspondiente;
- IV. por denuncia de terceros, en los términos del artículo 5o. del Reglamento de Insumos para la Salud;
- V. a petición del propietario, y
- VI. como seguimiento a un procedimiento administrativo iniciado por la autoridad sanitaria. ¹⁴

En el acta de verificación deberán hacerse constar las circunstancias de la diligencia a las que hace referencia el artículo 401 de la Ley y contendrá, por lo menos:

- I. la acreditación legal del verificador para desempeñar la función;

¹³ Reglamento de Insumos para la Salud. Diario Oficial de la Federación; Artículo 218

¹⁴ Idem; Artículo 220



- II. la descripción de las condiciones sanitarias del Establecimiento o del lugar, equipo, personal, materias primas, proceso, procedimientos e Insumos;
- III. el llenado del informe, con base en una guía de verificación específica por giro industrial, comercial o de servicios;
- IV. el registro de las anomalías o deficiencias sanitarias observadas;
- V. la toma de muestras, en su caso, y
- VI. la manifestación de lo que a su derecho le corresponda al propietario, responsable, encargado u ocupante del Establecimiento o del lugar. ¹⁵

Cuando en las visitas de verificación a los Establecimientos se detecten anomalías, la Secretaría otorgará un plazo de hasta ciento ochenta días naturales para corregirlas, siempre que estas no impliquen un riesgo o daño a la salud y no afecten la seguridad y calidad de los Insumos. Transcurrido el plazo anterior, se efectuará visita para verificar el cumplimiento de las acciones correctivas; en el caso de que estas no se hubieren cumplido, la Secretaría otorgará un plazo improrrogable de noventa días naturales para corregirlas. Una vez vencido el plazo anterior, se efectuará visita para verificar el cumplimiento de las acciones correctivas; en el caso de que no se hubieren cumplido, la Secretaría aplicará las medidas de seguridad establecidas en la Ley.

De acuerdo con lo establecido en la Ley General de Salud, Artículo 401, en la diligencia de verificación sanitaria se deberán observar las siguientes reglas:

¹⁵ Reglamento de Insumos para la Salud. Diario Oficial de la Federación; Artículo 322

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I. al iniciar la visita el verificador deberá exhibir la credencial vigente, expedida por la Autoridad Sanitaria competente, que lo acredite legalmente para desempeñar dicha función, así como la orden expresa, de la que deberá dejar copia al propietario, responsable, encargado u ocupante del establecimiento. Esta circunstancia se deberá anotar en el acta correspondiente;

II. al inicio de la visita, se deberá requerir al propietario, responsable, encargado u ocupante del establecimiento, o conductor del transporte, que proponga a dos testigos que deberán permanecer durante el desarrollo de la visita. Ante la negativa o ausencia del visitado, los designará la autoridad que practique la verificación. Estas circunstancias, el nombre, domicilio y firma de los testigos, se hará constar en el acta;

III. en el acta que se levante con motivo de la verificación, se harán constar las circunstancias de la diligencia, las deficiencias o anomalías sanitarias observadas, el número y tipo de muestras tomadas o en su caso las medidas de seguridad que se ejecuten, y

IV. al concluir la verificación, se dará oportunidad al propietario, responsable, encargado u ocupante del establecimiento o conductor del transporte, de manifestar lo que a su derecho convenga, asentando su dicho en el acta respectiva y recabando su firma en el propio documento, del que se le entregará una copia. La negativa a firmar el acta o a

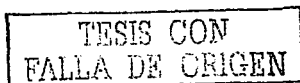
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

recibir copia de la misma o de la orden de visita, se deberá hacer constar en el referido documento y no afectará su validez, ni la de la diligencia practicada. ¹⁵

La recolección de muestras se efectuará con sujeción a lo siguiente:

- I. se observarán las formalidades y requisitos exigidos para las visitas de verificación;
- II. la toma de muestras podrá realizarse en cualquiera de las etapas del proceso, pero deberán tomarse del mismo lote, producción o recipiente, procediéndose a identificar las muestras en envases que puedan ser cerrados y sellados;
- III. se obtendrán tres muestras del producto. Una de ellas se dejará en poder de la persona con quien se entienda la diligencia para su análisis particular; otra muestra quedará en poder de la misma persona a disposición de la autoridad sanitaria y tendrá el carácter de muestra testigo; la última será enviada por la autoridad sanitaria al laboratorio autorizado y habilitado por ésta, para su análisis oficial;
- IV. el resultado del análisis oficial se notificará al interesado o titular de la autorización sanitaria de que se trate, en forma personal o por correo certificado con acuse de recibo, telefax, o por cualquier otro medio por el que se pueda comprobar fehacientemente la recepción de los mismos, dentro de los treinta días hábiles siguientes a la fecha de la toma de muestras;

¹⁵ Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación; Artículo 401



V. en caso de desacuerdo con el resultado que se haya notificado, el interesado lo podrá impugnar dentro de un plazo de quince días hábiles a partir de la notificación del análisis oficial. Transcurrido este plazo sin que se haya impugnado el resultado del análisis oficial, este quedará firme y la autoridad sanitaria procederá conforme a la fracción VII de este artículo, según corresponda;

VI. con la impugnación a que se refiere la fracción anterior, el interesado deberá acompañar el original del análisis particular que se hubiere practicado a la muestra que haya sido dejada en poder de la persona con quien se entendió la diligencia de muestreo, así como, en su caso, la muestra testigo. Sin el cumplimiento de este requisito no se dará trámite a la impugnación y el resultado del análisis oficial quedará firme;

VII. la impugnación presentada en los términos de las fracciones anteriores dará lugar a que el interesado, a su cuenta y cargo, solicite a la autoridad sanitaria, el análisis de la muestra testigo en un laboratorio que la misma señale; en el caso de insumos médicos el análisis se deberá realizar en un laboratorio autorizado como laboratorio de control analítico auxiliar de la regulación sanitaria. El resultado del análisis de la muestra testigo será el que en definitiva acredite si el producto en cuestión reúne o no los requisitos y especificaciones sanitarios exigidos, y

VIII. el resultado de los análisis de la muestra testigo, se notificará al interesado o titular de la autorización sanitaria de que se trate, en forma personal o por correo certificado con acuse de recibo, telefax, o por cualquier otro medio por el que se pueda comprobar

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

fehacientemente la recepción de los mismos y, en caso de que el producto reúna los requisitos y especificaciones requeridos, la autoridad sanitaria procederá a otorgar la autorización que se haya solicitado, o a ordenar el levantamiento de la medida de seguridad que se hubiera ejecutado, según corresponda.

Si el resultado a que se refiere la fracción anterior comprueba que el producto no satisface los requisitos y especificaciones sanitarios, la autoridad sanitaria procederá a dictar y ejecutar las medidas de seguridad sanitarias que procedan o a confirmar las que se hubieren ejecutado, a imponer las sanciones que correspondan y a negar o revocar, en su caso, la autorización de que se trate.

Si la diligencia se practica en un establecimiento que no sea donde se fabrica o produce el producto o no sea el establecimiento del titular del registro, el verificado está obligado a enviar, en condiciones adecuadas de conservación, dentro del término de tres días hábiles siguientes a la toma de muestras, copia del acta de verificación que consigne el muestreo realizado, así como las muestras que quedaron en poder de la persona con quien se entendió la diligencia, a efecto de que tenga la oportunidad de realizar los análisis particulares y, en su caso, impugnar el resultado del análisis oficial, dentro de los quince días hábiles siguientes a la notificación de resultados.

En este caso, el titular podrá inconformarse, solicitando sea realizado el análisis de la muestra testigo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El depositario de la muestra testigo será responsable solidario con el titular, si no conserva la muestra citada. El procedimiento de muestreo no impide que la Secretaría dicte y ejecute las medidas de seguridad sanitarias que procedan, en cuyo caso se asentará en el acta de verificación las que se hubieren ejecutado y los productos que comprenda. ¹⁷

¹⁷ Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación; Artículo 401-bis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.4. IMPORTANCIA DE LA NOM-059-SSA1-1993, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICA DEDICADOS A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS.

Las Buenas Prácticas de Fabricación, son un conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre si, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.¹⁸

De acuerdo con lo anterior, la NOM-059-SSA1-1993 de Buenas Prácticas de Fabricación para los establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor. Es de observancia obligatoria en establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos y productos biológicos para uso humano.

En ella se definen algunos conceptos fundamentales, símbolos y abreviaciones utilizados para la comprensión de la misma; también, puntualiza algunos aspectos que debe cumplir un establecimiento farmacéutico, y que son:

¹⁸ NOM-059-SSA -1993 Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Diario Oficial de la Federación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Organización, esta debe ser acorde al tamaño de la empresa, bien estructurada en un organigrama detallado y actualizado. El Responsable Sanitario deberá tener el mayor nivel jerárquico del área técnica o reportar directamente a este. Los encargados de las áreas de calidad y de producción deberán contar con título de licenciatura en el área farmacéutica o química, así como título y cédula profesional. El encargado de producción vigilará que los medicamentos se fabriquen de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación y dentro de especificaciones, así como de que las áreas y equipos se encuentren calificados y sistemas críticos y procesos de fabricación validados. El encargado de calidad asegurará el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio, de lo estipulado en los PNO's correspondientes, estudios de validación, así como los reanálisis, aprobaciones y rechazos de las materias primas, productos terminados y toda la información en general concerniente a la fabricación y control de los lotes producidos.
- Personal, deben establecerse por escrito las responsabilidades y obligaciones del personal, contar con programas de capacitación y entrenamiento bien establecidos, así como PNO's que indiquen el tipo de indumentaria y equipo de protección a utilizar, las disposiciones establecidas para el acceso a cada área de la planta, etc. También debe realizarse un examen médico periódico y evitar que el personal con enfermedades, lesiones expuestas o infecciones tenga contacto con el producto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Documentación legal y técnica, esta debe ser de fácil acceso y emitirse en idioma español asegurando su fácil comprensión por el personal involucrado. Toda la documentación debe estar claramente identificada, revisada y autorizada por el personal correspondiente, los registros de producción, acondicionamiento, control y distribución de los lotes elaborados deben conservarse mínimo un año después de la fecha de caducidad del producto. La documentación legal mínima con que debe contar un establecimiento incluye: la licencia sanitaria del establecimiento o aviso de funcionamiento, el aviso de responsable sanitario, el registro en el padrón ante la SECOFI, el organigrama vigente del establecimiento, la edición vigente de la FEUM, así como sus suplementos, los libros correspondientes para medicamentos controlados (si aplica), la relación de los medicamentos registrados ante la Secretaría con el expediente legal de cada uno, el cual debe incluir el oficio de Registro Sanitario con las respectivas modificaciones si las hubiese y los proyectos de marbete para envases primarios, secundarios y etiquetas, entre otros. La documentación técnica mínima con que deben contar es: planos del establecimiento incluyendo los sistemas críticos, relación de equipo de producción e instrumentos analíticos, el expediente maestro, la orden maestra de producción y acondicionamiento para cada producto, los métodos y especificaciones analíticas para producto terminado, materias primas y material de acondicionamiento; así como los PNO's de limpieza y operación de equipos, limpieza de áreas y operaciones relacionadas con los sistemas críticos del establecimiento. También se incluirá entre la documentación, los registros de resultados analíticos, distribución, quejas y devoluciones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Diseño y construcción del establecimiento, el establecimiento debe estar localizado, diseñado, construido y conservado de acuerdo con las operaciones que en él se efectúen, asegurando la protección de los productos desde su recepción hasta la distribución, lo cual debe estar claramente establecido y documentado. Las dimensiones de las diferentes áreas deben ir en función de las operaciones que en ellas se realicen y en función de la capacidad de producción. Las superficies interiores de las áreas de fabricación tendrán acabados sanitarios; las instalaciones de ventilación, energía eléctrica y otros servicios inherentes a dichas áreas deben estar ocultas o fuera de éstas y sus presiones diferenciales deben estar balanceadas de tal forma que se evite cualquier tipo de contaminación. Los almacenes deben contar con la capacidad y condiciones de temperatura y humedad relativa requeridos para la conservación del producto. Las áreas de producción, acondicionamiento y sus servicios inherentes (particularmente los sistemas de aire) de penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, hemoderivados, biológicos virales y microbianos, entre otros de alto riesgo, serán completamente independientes. Se contará con un área específica para el acondicionamiento y retención de muestras, el laboratorio de control de calidad debe encontrarse separado del área de fabricación.
- Control de la fabricación, el manejo de materias primas, materiales de acondicionamiento y productos debe seguir procedimientos e instrucciones escritas, en donde se establezca el sistema de identificación, muestreo y análisis, etc. Es

necesario controlar la adquisición y recepción de materias primas y material de acondicionamiento verificando su identidad, integridad y que estos procedan de un proveedor aprobado de acuerdo con el sistema de control de calidad interno. El control del almacenamiento de materias primas, producto y material de acondicionamiento debe realizarse de acuerdo con los PNO's establecidos para la recepción, identificación, ubicación, muestreo y análisis, también debe existir un PNO para el manejo, surtido, pesado de materia prima y materiales, así como la verificación y registro de cada operación, la indumentaria, equipo necesario y medidas a tomar para evitar la contaminación cruzada. Es necesario diseñar un sistema para la conciliación y rastreabilidad de cantidades de los mismos, y emitirse un reporte en caso de discrepancias. Al inicio y durante la producción, se asegurará que las áreas estén autorizadas previa verificación, también que los equipos se encuentren limpios e identificados; que cada lote de producto cuente con su orden de fabricación, en donde se realicen y verifiquen los cálculos de potencia, operaciones, parámetros y controles de proceso, resultado de las pruebas realizadas, rendimientos intermedios y finales, incluyendo la investigación correspondiente en caso de excederlos, en la inteligencia de que sólo el área de control de calidad podrá emitir un dictamen de aprobado o rechazado. Para el control de la producción de formas farmacéuticas sólidas es necesario contar con sistemas de extracción de polvos a fin de evitar la contaminación cruzada, la disposición de los polvos colectados, así como la limpieza debe realizarse de acuerdo al PNO correspondiente, así mismo, debe registrarse el uso e inspección de tamices, dosificadores, punzones y matrices; para el caso de semisólidos y líquidos no estériles, se debe contar con equipo suficiente para la fabricación y estará diseñado e instalado de manera tal que se facilite su

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

limpieza y sanitización, para este último proceso, se establecerá un procedimiento validado que demuestre la eliminación del sanitizante, también se debe contar con una toma de agua purificada identificada; para el caso de estériles, la fabricación debe realizarse en áreas limpias, para lo cual el personal debe capacitarse en conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestido, técnicas asépticas, reglas de higiene, etc., y seguir los lineamientos indicados en cada PNO a fin de evitar la contaminación, éstas áreas estarán separadas de acuerdo con su clasificación y el sistema de aire deberá controlarse de manera que se cumpla con los parámetros de flujo, velocidad, presión, cantidad de partículas, humedad, temperatura, biocarga y ruido. Por último, todos los procesos de esterilización deben estar validados. La orden de acondicionamiento, se llenará de acuerdo con las operaciones que se van realizando, incluyendo los controles que se realizan al producto, los resultados obtenidos y los rendimientos. También se deberá revisar, evaluar y documentar cualquier desviación. Cuando se trate de una maquila, las responsabilidades tanto del maquilador como del maquilado estarán claramente establecidas en un contrato, en donde han de incluirse las especificaciones de proceso, producto y rendimiento, además de los aspectos comerciales; resaltando que el contratante asume toda la responsabilidad de la calidad del producto frente a la autoridad sanitaria. En cuanto al control de la distribución, debe seguirse el PNO establecido, con la finalidad de asegurar la identificación e integridad del producto, por lo que también se contará con un registro de distribución, se manejarán los productos de acuerdo con las condiciones de temperatura y humedad indicadas en marbete. Deben existir procedimientos para el control de quejas, devoluciones y recuperación y/o reproceso de productos, para este se contará además con la orden de reproceso específica del

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

lote a manejar. Todos los procesos de producción deben estar debidamente validados y revalidados, lo mismo que los métodos analíticos; también se contará con un sistema de control de cambios que regule las modificaciones que pueden afectar la calidad del producto y/o la reproducibilidad del método o sistema. Para el control del laboratorio analítico, deben existir PNO's para el muestreo de materia prima, producto a granel, material de empaque y producto terminado (de que también deben conservarse muestras de retención hasta por un año después de la fecha de caducidad del producto en cuestión). Los estudios de estabilidad de acuerdo a lo requerido por la NOM-073-SSA1-1993 de estabilidad de medicamentos, debe realizarse utilizando métodos de análisis validados (en caso de no aparecer en la FEUM o cualquier farmacopea internacional) y especificaciones escritas de cada material a analizar.

- Equipo utilizado en la fabricación, este debe corresponder al proceso de fabricación y al tamaño de producción, también estarán ubicados de manera tal que se facilite su operación, limpieza y mantenimiento. Es necesario que los equipos estén hechos de material inerte y que cualquier sustancia requerida para la operación de los mismos, no estén en contacto con el producto. Los equipos y utensilios deberán limpiarse, mantenerse y sanitizarse de acuerdo a los PNO's indicados, además de que siempre estarán limpios e identificados cuando no se estén utilizando. Los equipos automáticos, electrónicos y mecánicos serán calibrados e inspeccionados periódicamente de acuerdo con un programa escrito, y la información electrónica estará debidamente respaldada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Disposición final de los residuos, se debe contar con un sistema para el desecho de residuos, cumpliendo con las disposiciones legales en materia de ecología y, cuando esto se haga, debe darse parte a las autoridades correspondientes.

Al final de la Norma se encuentra la concordancia con normas internacionales y nacionales, así como la bibliografía consultada para la elaboración de la misma. Por último se establece en el punto 14, que corresponde a la Secretaría de Salud a través de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, la vigilancia del cumplimiento de las disposiciones indicadas en la presente norma, cuyo personal realizará los trabajos de verificación necesarios. Se incluye un anexo, en donde se establece la clasificación de las áreas de acuerdo con el tamaño de partícula y algunas especificaciones de temperatura, humedad, presión y velocidad de flujo del aire.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.5. IMPORTANCIA DE LA NOM-072-SSA1-1993, ETIQUETADO DE MEDICAMENTOS.

De acuerdo con los Artículos 210 y 212 de la Ley General de Salud, la naturaleza del producto, fórmula, composición, calidad, denominación distintiva (marca) y denominación genérica, indicadas en etiquetas y contraetiquetas, deberán corresponder con las especificaciones autorizadas por la Secretaría de Salud, de conformidad con las Normas Oficiales Mexicanas que al efecto se emitan, y no podrán ser modificadas.

El objeto primordial de esta Norma, por lo tanto, es establecer los requisitos que deberá contener el etiquetado de los medicamentos de origen nacional o extranjero que se comercializan en el territorio nacional, así como el etiquetado de las muestras médicas de los mismos, para establecer con precisión su correcta identificación en el mercado, para su venta y suministro, orientar y advertir al usuario sobre el adecuado y seguro consumo de éstos insumos para la salud. Esta norma también es de observancia obligatoria para todas las fábricas o laboratorios que procesen medicamentos o productos biológicos para uso humano.¹⁹

La Norma está integrada por un apartado con definiciones básicas para la comprensión de la misma, tales como: etiqueta, envase primario, secundario, adicional y colectivo, entre otras; así como varios símbolos y abreviaturas.

¹⁹ NOM-072-SSA1-1993 Etiquetado de medicamentos. Diario Oficial de la Federación.

Posteriormente se enfoca en establecer la información que debe contener el etiquetado, como: la denominación distintiva y genérica, la forma farmacéutica, concentración del fármaco, fórmula de acuerdo con el tipo forma farmacéutica (dependiendo si se trata de líquidos en envases con capacidad mayor o menos de 15mL o cuando la dosificación corresponde a gotas, dosis múltiples, ampolletas, comprimidos y/o cápsulas, polvos o granulados, semisólidos, etc.), dosis, vía de administración, datos de conservación y almacenaje, leyendas precautorias, expresión de la clave de registro sanitario, fecha de caducidad, datos del fabricante (cuando se trata de una importación, fabricación nacional o maquila), contenido, precio máximo al público, leyendas específicas de acuerdo con la clasificación de medicamentos como lo establece el Artículo 226 de la Ley, así como los casos en los que podrá anexarse instructivo a un medicamento. También se incluyen especificaciones para el etiquetado de medicamentos del cuadro básico, del sector salud y genéricos intercambiables, al respecto, es importante señalar que el 28 de agosto de 2002, la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud, aprobó el Acuerdo por el que se abroga el instructivo para la estandarización de los empaques de los medicamentos del Sector Salud, en donde se establecían colores asociados con los grupos terapéuticos de los medicamentos, logosímbolos de identificación del Sector Salud y de las dependencias e instituciones que lo integran, así como leyendas de advertencia²⁰. En la parte final se menciona la concordancia con las normas internacionales y mexicanas, incluyendo un apéndice normativo que establece las características del símbolo G.I. para medicamentos genéricos intercambiables.

20. Acuerdo por el que se establece el instructivo para la estandarización de los medicamentos del Sector Salud. Diario Oficial de la Federación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.6. IMPORTANCIA DE LA NOM-073-SSA1-1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.

De acuerdo con la NOM-059-SSA1-1993, en su apartado 9.12.6, se deben realizar los estudios de estabilidad de acuerdo con lo requerido en la NOM-073-SSA1-1993. Los estudios de estabilidad, deben de efectuarse a los medicamentos nacionales o importados que se comercializan en México, para garantizar la conservación de sus propiedades físicas, químicas, biológicas y microbiológicas (que tenían al momento de ser fabricados) por un tiempo determinado.

El objeto de esta Norma (que también es de observancia obligatoria para todas las fábricas o laboratorios de medicamentos o productos biológicos para uso humano) es establecer los requisitos para llevar a cabo y reportar los estudios de estabilidad de los medicamentos, los que se llevan a cabo con la finalidad de proveer la evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo (bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz) y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad (que no deberá ser mayor de 5 años). El titular del registro es responsable de la estabilidad del medicamento en el mercado bajo las condiciones de almacenamiento establecidas por él.²¹

²¹ NOM-073-SSA1-1993 Estabilidad de medicamentos. Diario Oficial de la Federación.

Está compuesta al principio, por definiciones fundamentales para su comprensión, tales como: estabilidad, condiciones de almacenamiento, estabilidad acelerada, a largo plazo y de anaquel, fecha y periodo de caducidad, método analítico indicativo de estabilidad, protocolo de estabilidad, entre otras.

Los estudios de estabilidad acelerada, son aquellos que están diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento; se realizan para sustentar el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones del mismo y pueden realizarse con tres lotes piloto o de producción, con la formulación y envase sometidos a registro.

Para los medicamentos con fármacos nuevos, el estudio debe durar 180 días, durante los cuales el medicamento se somete a las siguientes condiciones:

- 40°C \pm 2°C con 75% \pm 5% de humedad relativa, para formas farmacéuticas sólidas, realizando análisis al inicio, 30, 60, 90 y 180 días.
- 40°C \pm 2°C a humedad ambiente, para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, realizando análisis al inicio, 30, 60, 90 y 180 días.
- 30°C \pm 2°C a humedad ambiente, para todas las formas farmacéuticas, realizando análisis al inicio, 90 y 180 días.

Para los medicamentos con fármacos ya conocidos, la duración del estudio es de 90 días y las condiciones son:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 40°C \pm 2°C con 75% \pm 5% de humedad relativa, para formas farmacéuticas sólidas, realizando análisis al inicio, 30, 60 y 90 días.
- 40°C \pm 2°C a humedad ambiente, para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, realizando análisis al inicio, 30, 60 y 90 días
- 30°C \pm 2°C a humedad ambiente, para todas las formas farmacéuticas, realizando análisis al inicio y 90 días.

El material de envase primario de medicamentos con fármacos fotosensibles, debe proporcionar protección a la luz, y para demostrar que el producto es estable, se evaluará un lote conservado bajo condiciones de luz natural o artificial, de manera que semejen las condiciones naturales, durante un periodo de tres meses con análisis inicial y final.

Los estudios de estabilidad a largo plazo (o tiempo real), son aquellos en los que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad, bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares. Dichos estudios se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción a 30°C \pm 2°C o a las condiciones particulares, por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativo, para confirmarlo. Se debe analizar cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los estudios de anaquel, son aquellos que están diseñados para verificar la estabilidad de un medicamento a partir de lotes de producción almacenados, en las condiciones normales o particulares establecidas. Se deberá analizar un lote, si se fabrican de 1 a 20 lotes al año; se deberán analizar dos lotes, si los lotes fabricados por año exceden a 20.

Es importante señalar que todos los análisis que se lleven a cabo durante el estudio, deben hacerse por duplicado y reportarse con métodos indicativos de estabilidad (es decir, aquel método analítico cuantitativo basado en las características químicas estructurales o en las propiedades biológicas de cada fármaco de un medicamento, capaz de distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y de sus productos de degradación, de manera que el fármaco pueda ser cuantificado con exactitud y precisión). Cuando se cambie de método analítico durante el estudio, se demostrará que los dos métodos son equivalentes mediante el proceso de validación.

Los reportes del estudio de estabilidad deben incluir la información general del medicamento (como: denominación distintiva o marca comercial, forma farmacéutica y concentración, fórmula cualitativa y cuantitativa, etc.), la información general, las pruebas mínimas que deben ser realizadas en función de la forma farmacéutica (lo cual queda establecido en el apartado 6), especificaciones y métodos analíticos, los datos de validación, el protocolo de estudio en donde se incluya el número de lotes, tiempos de muestreo, condiciones de almacenamiento, etc., el análisis de datos y conclusiones, en donde se evalúen los datos y se incluyan cálculos, para finalmente proponer y justificar el período de caducidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De acuerdo al apartado 7.12. de la presente Norma, los datos de estabilidad a largo plazo para confirmar el periodo de caducidad tentativo, deben ser enviados a la Secretaría de Salud por el titular del registro en un plazo no mayor a 6 meses, después de que los lotes utilizados para el registro cumplan con este término. Para el caso de medicamentos de importación, el periodo de caducidad tentativo debe ser confirmado con estudios de estabilidad a largo plazo, de muestras conservadas y analizadas en México.

Finalmente, se establece la concordancia con normas internacionales y en el apartado 10, se indica que el cumplimiento la presente corresponde a la SSA, cuyo personal realizará la vigilancia y verificación de la misma.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La salud es una condición indispensable para el bienestar y desarrollo social de la población, y adicionalmente, ante la aparición creciente de nuevos medicamentos en el mercado cuya seguridad debe garantizarse, es responsabilidad del Ejecutivo Federal, a través de la Secretaría de Salud y la Comisión Federal Para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, diseñar nuevas medidas y acciones para garantizar la seguridad, eficacia, calidad y disponibilidad de los medicamentos y/o productos biológicos que se consumen en el país, a fin de detectar y prevenir oportunamente los riesgos y daños a la salud que se pudieran originar.

Para que un establecimiento pueda comercializar un medicamento, debe obtener su Registro Sanitario ante la Secretaría de Salud y, para ello, se requiere haber sometido previamente la información científica y técnica necesaria para garantizar la seguridad, calidad, y eficacia del medicamento.

Existe un gran número de medicamentos para los que, a pesar de que el titular obtiene su Registro Sanitario ante la Secretaría, no llegan a ser comercializados por algún motivo; sin embargo sus registros continúan vigentes por tiempo indeterminado, representando una cifra errónea de medicamentos disponibles para la población, además de originar un gasto innecesario de tiempo y recursos tanto para el titular del registro, como para la Secretaría.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Un punto muy importante y que repercute directamente en la calidad del producto, son las modificaciones significativas que se realizan a las condiciones de registro, como por ejemplo el proceso de fabricación, equipos utilizados, materiales de acondicionamiento primario y secundario, fabricantes del fármaco, instalaciones, etc., posteriores a la obtención del Registro Sanitario y que con frecuencia no son reportadas a la Secretaría.

Es importante reforzar el Control Sanitario, ya que debido a los Tratados de Libre Comercio celebrados con otros países, se ha incrementado la cantidad de medicamentos importados y con ello la necesidad de ejercer un control más estricto sobre los medicamentos de importación y de fabricación nacional, para lograr que ambos cumplan con la normatividad vigente.

Es necesario dar continuidad y difundir el procedimiento de evaluación a que son sometidos los medicamentos de nuevo registro, así como los resultados del mismo, ya que tan sólo durante el primer año del proyecto –abril 2001 a marzo 2002- permitieron comprobar que de un total de 542 medicamentos, sólo 9 (el 1.66%) se comercializó y cumplió con dicho procedimiento.

Se hace evidente también, la necesidad de realizar un continuo muestreo de medicamentos en las cadenas de distribución y puntos de venta, como parte de la vigilancia sanitaria, para comprobar que el medicamento mantiene sus características de calidad durante su vida útil.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Comprobar que los medicamentos alopáticos de nuevo registro (otorgado por la Secretaría de Salud desde abril de 2001 hasta diciembre de 2002) comercializados en el país, cumplen con lo autorizado en el Registro Sanitario y con las Buenas Prácticas de Fabricación, para asegurar su calidad, seguridad y eficacia.

4.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- » Aplicar el control de los medicamentos de nuevo Registro Sanitario, observando y comparando el porcentaje de aquellos que fueron comercializados en los años 2001 y 2002.

- » Evaluar el cumplimiento del proceso de fabricación de los medicamentos de nuevo registro, establecido en la Ley General de Salud, Reglamento de Insumos para la Salud, así como la NOM-059-SSA-1993 Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, la NOM-072-SSA1-1993 Etiquetado de medicamentos y la NOM-073-SSA1-1993 Estabilidad de medicamentos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- » Evaluar el cumplimiento de los medicamentos de importación de nuevo registro, establecido en la Ley General de Salud, Reglamento de Insumos para la Salud, así como la NOM-072-SSA1-1993 Etiquetado de medicamentos y la NOM-073-SSA1-1993 Estabilidad de medicamentos y que sean fabricados de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación.

- » Informar a la industria farmacéutica el procedimiento para evaluar los medicamentos de nuevo Registro Sanitario en la Secretaría de Salud, así como el nivel de cumplimiento de los mismos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. HIPÓTESIS

De los medicamentos alopáticos que son registrados en la Secretaría de Salud, por lo menos el 25% cumple con la Legislación Sanitaria vigente y son comercializados en el país en un periodo de hasta 12 meses contado a partir de la obtención del Registro Sanitario.

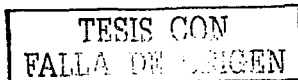
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6. METODOLOGÍA.

El siguiente procedimiento de evaluación, aplica únicamente a los medicamentos alopáticos de fabricación nacional o importación, que hayan sido registrados en la Secretaría de Salud, desde abril de 2001 a diciembre de 2002, quedando excluidos los medicamentos herbolarios, remedios herbolarios, homeopáticos y vitamínicos. Para efecto de este proyecto, las maquilas están contempladas dentro de la fabricación nacional. En el diagrama de flujo de la pág. 44 se indica los objetos de estudio.

A. EVALUACIÓN DE ESTABLECIMIENTOS NACIONALES (PARA MEDICAMENTOS DE FABRICACIÓN E IMPORTACIÓN)

1. Se reciben por parte de la Dirección de Evaluación Medicamentos, las copias fotostáticas de los nuevos Registros Sanitarios de medicamentos alopáticos, correspondientes a cada mes.
2. Los Registros Sanitarios se descargan en una base de datos (padrón), anotando el nombre, forma farmacéutica y número de registro sanitario, además también se registran los resultados de la evaluación sanitaria a lo largo del proyecto.
3. A todos los establecimientos titulares de los nuevos Registros, se les solicita notifiquen a la Dirección de Evaluación de Procesos de la Industria Químico-Farmacéutica, la fecha en la que se inicia la fabricación o importación de los



medicamentos con fines de comercialización. La fecha de esta solicitud es registrada en el padrón.

4. Una vez que los titulares de los Registros Sanitarios dan respuesta, se procede a registrar en el padrón la fecha de notificación y la fecha de inicio de importación o fabricación. También se toma nota de aquellos casos en que no la tienen establecida.

5. De acuerdo con las notificaciones anteriores, se procede a la programación de la Visita de Verificación Sanitaria Federal para cada producto, la cual tiene como objeto y alcance:
 - verificar la documentación legal y técnica, proyectos de marbete, formulación, plazo de caducidad, protocolos de estabilidad a largo plazo y toma de muestra de 3 lotes del producto, para el caso de una importación, o

 - verificar la documentación legal y técnica, buenas prácticas de fabricación, proyectos de marbete, formulación, plazo de caducidad, protocolos de estabilidad a largo plazo y toma de muestra de 3 lotes del producto en cuestión, para el caso de una fabricación o maquila nacional.

6. Una vez realizada la visita de evaluación por un verificador sanitario (en donde se ha cumplido con el objeto y alcance indicado en la orden de visita), se procede al dictamen del acta generada, que puede ser satisfactorio o insatisfactorio de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

acuerdo a la información que en ella se registre y que es de igual manera registrado en el padrón.

7. Cuando el dictamen es satisfactorio, se archiva el acta, pero si el dictamen es insatisfactorio, se procede a solicitar el programa de acciones correctivas (PAC), el cual es revisado para evaluar si da cumplimiento de acuerdo con las desviaciones registradas en el acta". En ambos casos, ésta información es registrada en el padrón.

8. Cuando los titulares del Registro Sanitario presentan el reporte analítico original de las muestras aseguradas durante la visita, emitido por el Laboratorio Nacional de Salud Pública o por un Laboratorio de Control Analítico Auxiliar de la Regulación Sanitaria, este se dictamina para comprobar que cumple con las especificaciones farmacopéicas o las internas del laboratorio fabricante, esta información también es registrada en el padrón.

"Respecto al punto N° 7, cabe señalar, que en caso de encontrar desviaciones o fallas críticas durante el proceso de evaluación, se pueden aplicar medidas preventivas de seguridad como el aseguramiento y/o destrucción del producto en el establecimiento o puntos de venta y/o distribución, incluso la suspensión de trabajos y servicios de acuerdo con los Artículos 402, 403, 404, 411 y 414 de la Ley General de Salud.

9. Si el dictamen es aprobatorio, se procede a la liberación de los duplicados de las muestras aseguradas; en caso de ser rechazado, se solicita la evidencia de la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

investigación (en donde se demuestre que el resultado incorrecto no es propio del producto) y el soporte técnico, incluyendo la información del lote anterior y posterior. Se puede realizar, a solicitud de parte, el análisis comprobatorio de los duplicados en el Laboratorio Nacional de Salud Pública, reportando en el padrón la información correspondiente.

10. En los casos en los que se ha realizado la toma de muestra de menos de 3 lotes, se solicita nuevamente informen las próximas fechas de fabricación o importación y se repite el procedimiento desde el punto 5 al 9; hasta completar los 3 lotes faltantes, registrando en el padrón cada uno de estos puntos.
11. Una vez que se tiene información de la fabricación o importación del producto, se solicita a los laboratorios titulares del Registro Sanitario, que envíen el protocolo del estudio de estabilidad a largo plazo y los reportes analíticos correspondientes a 3 lotes de manera periódica (en cada tiempo de análisis; es decir, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses) dicha solicitud es registrada en el padrón.
12. El dictamen para evaluar los reportes del estudio de estabilidad a largo plazo, podrá ser satisfactorio o insatisfactorio de acuerdo con la NOM-073-SSA1-1993 Estabilidad de medicamentos y, en caso de encontrar desviaciones, se solicita la corrección o aclaración correspondiente. La información generada se reporta en el padrón, anotando también en que parte del estudio se encuentra el medicamento y su próxima fecha de análisis, para solicitarla.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B. EVALUACIÓN DE ESTABLECIMIENTOS EXTRANJEROS (PARA MEDICAMENTOS DE IMPORTACIÓN)

Esta evaluación aplica únicamente a los titulares del Registro Sanitario que importan medicamentos para su comercialización en México.

1. Se solicita que presenten el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del laboratorio fabricante, así como el Certificado de Producto para el medicamento en cuestión, ambos vigentes y avalados por el Ministerio de Salud correspondiente; se solicita también el Procedimiento Normalizado de Operación mediante el cual evalúan a los establecimientos en el extranjero fabricantes de los medicamentos importados. Esta información es registrada en el padrón.
2. Una vez presentado lo anterior, se determina si la documentación es satisfactoria, es decir, si los Certificados corresponden a lo solicitado y se encuentran vigentes, y si la evaluación establecida en el PNO es suficiente para garantizar que los medicamentos cumplen con las Buenas Prácticas de Fabricación. Se considera dictamen satisfactorio, sólo si cumplen con los tres requisitos establecidos, de no ser así, se solicita nuevamente la información faltante.
3. Los puntos 1 y 2 de este procedimiento, se repiten tantas veces como sea necesario hasta obtener el dictamen satisfactorio, registrando cada vez en el padrón la información generada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.1. DIAGRAMA DE FLUJO

(A)



Solicitud de la notificación de inicio de importación o fabricación

Notificación del inicio de fabricación o importación

Visita de Verificación Sanitaria Federal

Objeto y alcance para Importación

Objeto y alcance para Fabricación Nacional

Acta* generada en la visita de verificación

Dictamen insatisfactorio

Dictamen satisfactorio

Solicitud del programa de acciones correctivas

Evaluación del cumplimiento del programa de acciones correctivas*

En caso de no cumplir con las acciones correctivas o haber hecho un muestreo menor de 3 lotes en la visita de verificación, se repite este proceso a partir de donde indica el #

Toma de muestra

Reportes analíticos* emitidos por LNBP o LCAARS

Resultados incorrectos

Reporte de la investigación de falla

Si procede, Solicitud de reanálisis de las muestras aseguradas

Resultados correctos

Liberación de duplicados

(B)

Solicitud de:
- Certificado de Producto *
- Certificado de BPF *
- PNO de evaluación de establecimientos en el extranjero*

Dictamen satisfactorio

Dictamen insatisfactorio

Archivo

Solicitud de la información completa y vigente

Solicitud del reporte de resultados analíticos para los estudios de estabilidad a largo plazo* por periodo

Dictamen Satisfactorio

Archivo

Dictamen Insatisfactorio

Notificación para el cumplimiento a la NOM-073-SSA1-1983

Nota: Los recuadros marcados con (*) indican que son el objeto de estudio

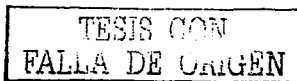
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

7. RESULTADOS

La información que se muestra a continuación, está organizada como sigue: en la primera parte, se hace un recuento de los medicamentos registrados de fabricación nacional, maquila e importación, considerando los que tienen una fecha tentativa de comercialización, inmediatamente después, se consideran los medicamentos comercializados y su tendencia, posteriormente se analizan los datos generados de las actas de la Visita de Verificación Sanitaria Federal, así como los resultados analíticos de las muestras aseguradas, los estudios de estabilidad, la evaluación del procedimiento de evaluación del establecimiento fabricante de los medicamentos de importación y por último la situación global del proyecto. En la segunda parte, se observan los mismos resultados, pero haciendo un análisis comparativo entre el primer año (2001) y el segundo año (2002) del proyecto. Al final se muestran las tablas con las principales desviaciones encontradas.

7.1. REGISTROS

Para el presente proyecto, fueron considerados los Registros Sanitarios desde abril de 2001 hasta diciembre de 2002, sin embargo, los datos generados a partir de ellos, se recabaron hasta el 31 de marzo de 2003, con la finalidad de tener la información lo más actualizada posible. Durante este periodo, se registraron ante la SSA un total de **947** medicamentos alopáticos, de los cuales 293 de ellos (el 30.94%) son de importación, 570 corresponden a fabricación nacional (el 60.19%) y 84 (el 8.87%) son maquilas nacionales (Figura 1). En cuanto a los Genéricos Intercambiables, hubo 45 de



fabricación, 2 de maquila nacional y 13 de importación (60 en total), lo que representa un 6.34% respecto a los medicamentos registrados (Figura 1bis).



Figura 1. Gráfica que muestra el número y porcentaje acumulado de medicamentos de importación, fabricación nacional y maquila que fueron registrados ante la SSA durante el periodo abril de 2001 a diciembre de 2002.

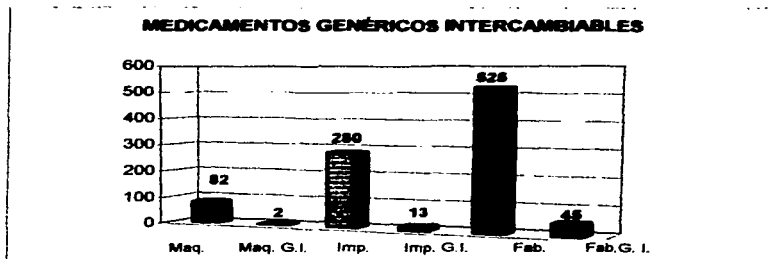


Figura 1bis. Gráfica que muestra el número y porcentaje acumulado de medicamentos de importación, fabricación nacional y maquila (Incluyendo los Genéricos Intercambiables en cada caso) que fueron registrados ante la SSA durante el periodo abril de 2001 a diciembre de 2002.

TESIS CON
 FALLA DE URGEN

7.2. COMERCIALIZACIÓN

De acuerdo con el procedimiento expuesto en el diagrama de flujo, para los medicamentos autorizados, se les solicita a los titulares del registro sanitario que notifiquen la fecha de inicio de fabricación o importación del medicamento, con fines de comercialización. De los 947 medicamentos registrados durante este periodo, sólo el 74.97% (710 medicamentos) respondió a ésta solicitud, mientras que el restante 25.03% (237 medicamentos) no dio respuesta (Figura 2).



Figura 2. Gráfica que muestra el número y porcentaje acumulado de los medicamentos registrados durante el periodo abril de 2001 a diciembre de 2002, cuyos titulares del registro dieron respuesta a la solicitud de notificación del inicio de fabricación o importación.

De las notificaciones de los titulares (710 corresponden al 74.97% del total de los medicamentos registrados) 302 no tienen fecha de inicio de fabricación o importación del medicamento con fines de comercialización, lo que representa el 31.89%; el 43.08% restante; es decir, en 408 de los casos, sí se tiene fecha tentativa para comercializar el

producto, teniendo que 137 (14.46%) son medicamentos de importación, 239 (25.24%) son de fabricación nacional y 32 (3.38%) son maquilas nacionales. Véase figura 3.

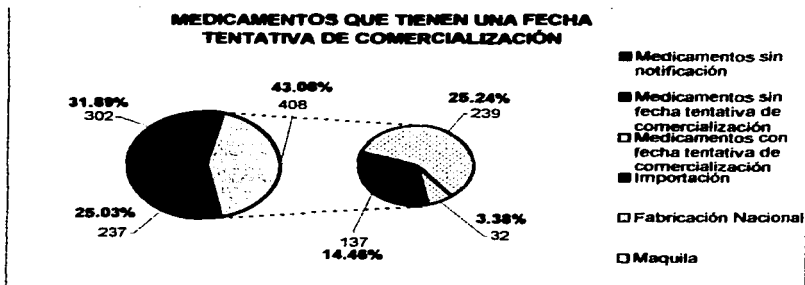


Figura 3. Gráfica que muestra el número y porcentaje acumulado de los medicamentos durante el periodo abril de 2001 a diciembre de 2002, cuyos titulares de registro notificaron una fecha tentativa de inicio de fabricación o importación con fines de comercialización. En la subgráfica se aprecia el número y porcentaje de los medicamentos con fecha de fabricación o importación, dividiéndolos en importación, fabricación nacional y maquila.

Es importante mencionar que las fechas tentativas de fabricación e importación de los medicamentos que son notificadas por los titulares del Registro Sanitario, oscilan desde menos de un mes hasta 4 años a partir de la obtención del mismo.

Se han comercializado un total de 355 medicamentos, lo que representa el 37.49% respecto a los 947 medicamentos registrados, de los cuales 106 (11.19%) son de importación, 217 (23.13%) a fabricación nacional y 30 (3.17%) maquila (Figura 4).

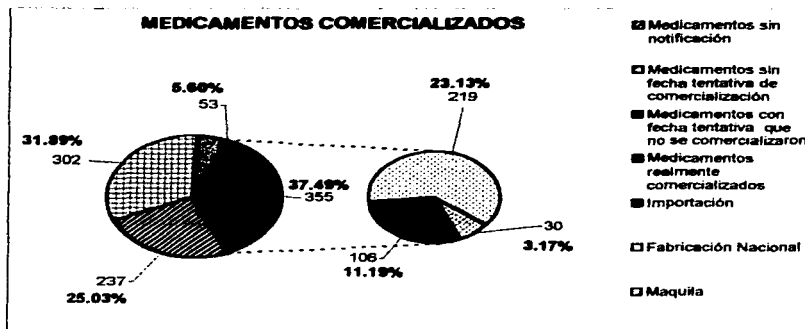


Figura 4. Gráfica que muestra el número y porcentaje acumulado de los medicamentos que durante el periodo abril de 2001 a diciembre de 2002, fueron comercializados. En la subgráfica, se desglosan en fabricación nacional, importación y maquila.

Como dato adicional, se menciona que dentro de los medicamentos comercializados, existen 17 Genéricos Intercambiables, de los cuales 5 son importación, 11 fabricación nacional y 1 maquila.

7.3. TENDENCIA A LA COMERCIALIZACIÓN

Es importante señalar que de 355 medicamentos comercializados, todos fueron registrados en el periodo de marzo de 2001 hasta diciembre de 2002, por lo cual se hace la observación de que no todos estos medicamentos tienen un mínimo de 12 meses de haberse registrado (solamente 266 de ellos tienen ese periodo –los restantes 89 no-). De esos 266 medicamentos comercializados (28.08%), se observó la tendencia a la comercialización, encontrando que el 90.98% de ellos lo hace dentro de

los primeros 12 meses como sigue: 3.38% en menos de 1 mes, 27.45% de 1 a 3 meses, 27.82% de 4 a 6 meses, 19.17% de 7 a 9 meses y 13.16% de 10 a 12 meses. Un 9.02% se comercializó hasta después de año y medio (Fig. 4 bis).

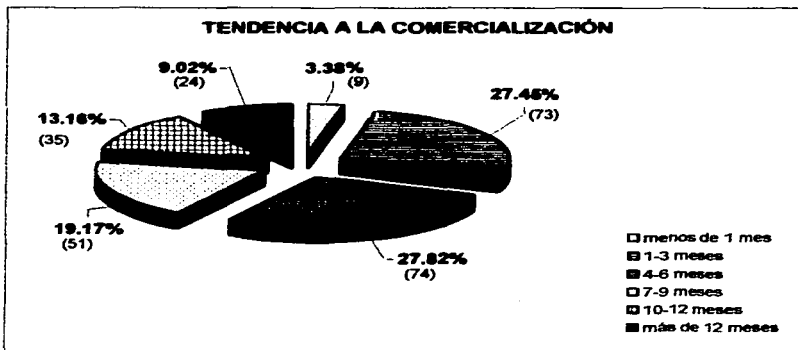


Figura 4bis. Gráfica que muestra el número y porcentaje acumulado de los medicamentos comercializados durante el periodo abril de 2001 a abril de 2002. Los datos se muestran por trimestre.

7.4. VISITAS DE VERIFICACIÓN SANITARIA FEDERAL

De los 355 medicamentos que se están comercializando, se han enviado 325 Visitas de Verificación Sanitaria Federal (34.32%) y se han realizado 261 dictámenes de Actas generadas en dichas visitas, lo que corresponde al 27.56%.

En cuanto a los dictámenes de acta, se tiene que el 16.79% (159 medicamentos) son satisfactorios, el restante 10.77%, que corresponde a 102 medicamentos, tienen dictamen insatisfactorio, lo que indica que al momento de la visita, se detectó alguna

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

desviación a la Legislación Sanitaria vigente. En la siguiente figura también se muestra lo anterior, desglosando los 159 dictámenes satisfactorios en 104 (39.85%) de fabricación nacional y 55 (21.07%) de importación, así como los 102 dictámenes insatisfactorios en 76 (29.12%) de fabricación nacional y 26 (9.96%) de importación (Figura 5).

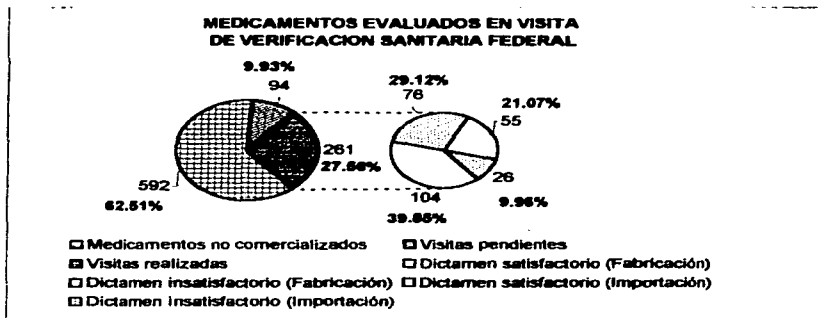


Figura 5. Gráfica que muestra el número y porcentaje acumulado de los medicamentos que durante el periodo abril de 2001 a diciembre de 2002, fueron evaluados en Visita de Verificación Sanitaria Federal. En la subgráfica se aprecia el número y porcentaje del resultado de la evaluación; es decir, dictámenes satisfactorios o insatisfactorios.

Es importante destacar que de los dictámenes insatisfactorios, sólo 12 tuvieron irregularidades críticas, por lo que se tomó alguna medida de seguridad preventiva, de acuerdo con los Artículos 402, 403, 404, 411 y 414 de la Ley General de Salud.

De acuerdo con el procedimiento de evaluación, se solicita a los titulares del registro sanitario ingresen el Programa de Acciones Correctivas (PAC), con la finalidad de

aclarar y corregir las desviaciones encontradas durante la visita de verificación. De los 102 medicamentos que presentaron dictamen insatisfactorio debido a algún incumplimiento a la Legislación Sanitaria o a las condiciones de registro, 70 (7.39%) se presentaron PAC's, de los cuales 57 (el 6.02%) fueron completos y 13 (el 1.37%) fueron incompletos, por lo que se solicitó nuevamente realizar la aclaración pertinente, 32 casos (3.38%) no presentaron PAC's (Figura 6).

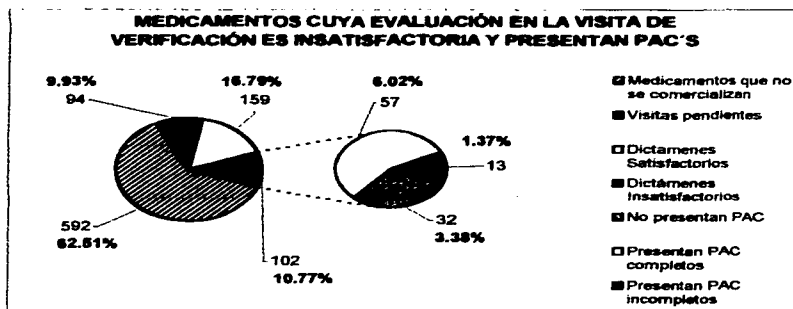


Figura 6. Gráfica que muestra el número y porcentaje acumulado de los medicamentos que durante el periodo abril de 2001 a diciembre de 2002 y que fueron evaluados en Visita de Verificación Sanitaria Federal, obteniendo un dictamen insatisfactorio. En la subgráfica se aprecia el número y porcentaje los casos en que no se presentan PAC's y de los que si los presentan correcta e incorrectamente.

7.5. REPORTES ANALÍTICOS DE LAS MUESTRAS ASEGURADAS

Durante el periodo comprendido desde abril de 2001 hasta diciembre de 2002, se han muestreado un total de 213 medicamentos (por lo menos de un lote), lo que corresponde a un 22.49% de los medicamentos autorizados. Uno de los paquetes de

las muestras aseguradas durante la visita de verificación, se envía al Laboratorio Nacional de Salud Pública (LNSP) o a un Laboratorio de Control Analítico Auxiliar de la Regulación Sanitaria (LCAARS) con base en los reportes analíticos correctos emitidos por el laboratorio externo, se compruebe el cumplimiento de las especificaciones del producto y proceder a la liberación de los duplicados asegurados restantes. La figura 7 muestra el número y porcentaje acumulado de los reportes anteriores, se aprecia que 12.57% han presentado reportes emitidos por un laboratorio externo (119), mientras que el 9.92% restante (94 medicamentos) no los presentó durante el periodo establecido. De esos 119 resultados presentados, 82 (8.66%) fueron emitidos por algún LCAARS, mientras que los restantes 37 (3.91%) se emitieron por el LNSP.

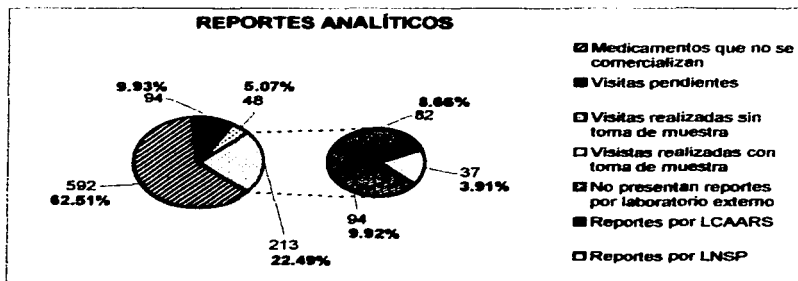


Figura 7. Gráfica que muestra el número y porcentaje acumulado de los medicamentos que durante el periodo abril de 2001 a diciembre de 2002, fueron muestreados durante la Visita de Verificación Sanitaria Federal. En la subgráfica se indican aquellos que presentan reportes analíticos de las muestras y el laboratorio externo que analiza, así como los que no los presentan.

7.6. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

Se solicitan los protocolos y los reportes del estudio de estabilidad a largo plazo a cada tiempo de análisis, para asegurar que confirman la fecha de caducidad tentativa autorizada y que los estudios son realizados de acuerdo con la NOM-073-SSA1-1993 de Estabilidad de medicamentos. De los 355 medicamentos comercializados 88, el 9.29%, ha presentado reportes de estabilidad a largo plazo en los tiempos de análisis (inicial, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses) Cabe señalar que de éstos 88 estudios de estabilidad presentados, en 8 de los casos, es decir el 0.84%, presentan desviaciones a la NOM-073-SSA1-1993 (Figura 8).

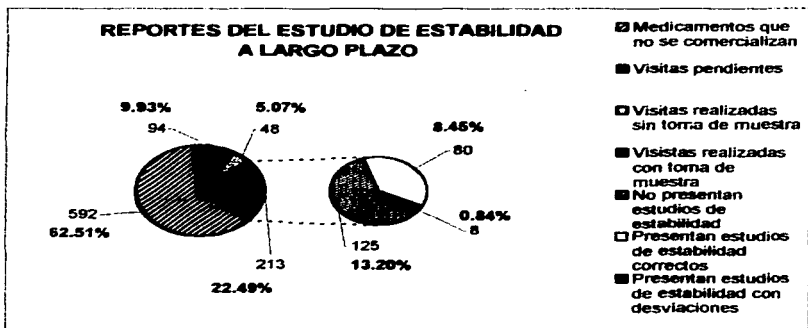


Figura 8. Gráfica que muestra el número y porcentaje acumulado de medicamentos de los que durante el periodo abril de 2001 a diciembre de 2002, se presentaron reportes del estudio de estabilidad a largo plazo. En la subgráfica se indican los estudios que cumplen y los que presentan alguna desviación a la NOM-073-SSA1-1993, así como los que no presentan reportes.

De los 88 resultados de estabilidad a largo plazo recibidos, 4 (0.4223%), se han concluido, (2 a 24 y 2 a 36 meses), mientras que el resto aún se encuentra en alguna

etapa del estudio, teniendo que 12 se encuentran en fase inicial, 19 presentan reportes a 3 meses, 12 a 6 meses, 14 a 9 meses, 13 a 12 meses y 14 a 18 meses. En la figura 9, se muestran estos mismos datos, señalando aquellos que tienen desviaciones a la NOM-073-SSA1-1993 de estabilidad de medicamentos.

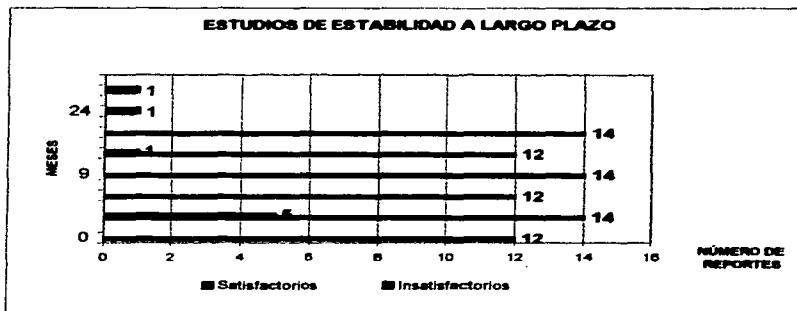


Figura 9. Gráfica que muestra el número de medicamentos de los que durante el periodo abril de 2001 a diciembre de 2002, se presentaron los reportes del estudio de estabilidad a largo plazo, indicando en que etapa del estudio se encuentran, cuantos cumplen y cuantos presentan alguna desviación a la NOM-073-SSA1-1993).

Generalmente estas desviaciones se deben a que no respetan los tiempos de análisis de acuerdo con el protocolo para los estudios de estabilidad, no realizan los análisis completos, no utilizan métodos indicativos de estabilidad o productos de degradación; o bien, éstos no se encuentran validados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.7. PROCEDIMIENTO PARA MEDICAMENTOS DE IMPORTACIÓN

Con referencia a los medicamentos de importación que fueron registrados durante el periodo de abril de 2001 hasta diciembre de 2002, se les solicitó el Certificado de Producto del medicamento, Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación y un Procedimiento Normalizado de Operación para evaluación de establecimientos en el extranjero; 113 de ellos (38.57%) dió respuesta a dicha solicitud. Cabe aclarar, que no todas cumplieron porque los certificados no se encontraban vigentes, no había correspondencia con alguno de los datos registrados o bien, el PNO no era adecuado para evaluar las Buenas Prácticas de Fabricación; cumpliendo 35 medicamentos (11.95%). Los 78 medicamentos restantes (26.62%) cumplió parcialmente o no cumplió (Figura 10).

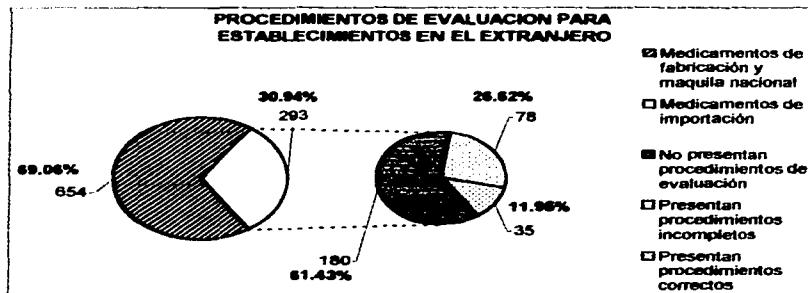


Figura 10. Gráfica que muestra el número y porcentaje acumulado de aquellos medicamentos de los que durante el periodo abril de 2001 a diciembre de 2002, se presentaron los procedimientos de evaluación de establecimientos en el extranjero. En la subgráfica se indica el número y porcentaje de los procedimientos incompletos, los satisfactorios y los casos en los que no presentan procedimientos.

7.8. SITUACIÓN GLOBAL

En conclusión, de los 947 medicamentos registrados de abril de 2001 a diciembre de 2002, evaluando: el cumplimiento a la regulación sanitaria a través de la visita de verificación sanitaria federal, las aclaraciones correspondientes por medio del PAC (en caso de desviaciones), el análisis del producto por un laboratorio externo, los reportes del estudio de estabilidad a largo plazo y el procedimiento de evaluación de establecimientos en el extranjero (en los medicamentos de importación) 20 medicamentos cumplen; es decir, 5.63% de los medicamentos comercializados (Figura 11), que representa el 2.11% del total de los medicamentos autorizados. (Figura 11bis).

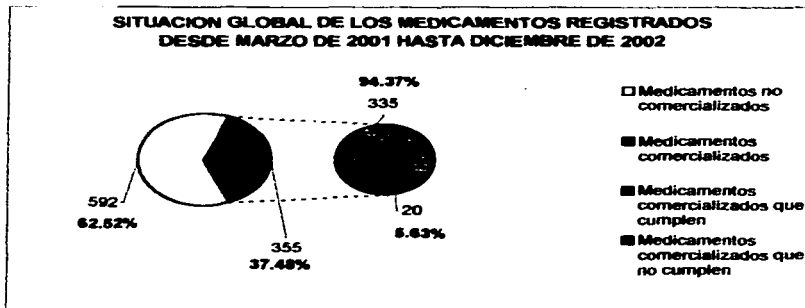


Figura 11. Gráfica que muestra el número y porcentaje acumulado de medicamentos registrados en el período de abril de 2001 a diciembre de 2002 y en la subgráfica se aprecia el número y porcentaje acumulado de los medicamentos comercializados que cumplen, con respecto a los medicamentos comercializados.

**SITUACION GLOBAL DE LOS MEDICAMENTOS EVALUADOS DE
ABRIL DE 2001 A DICIEMBRE DE 2002**

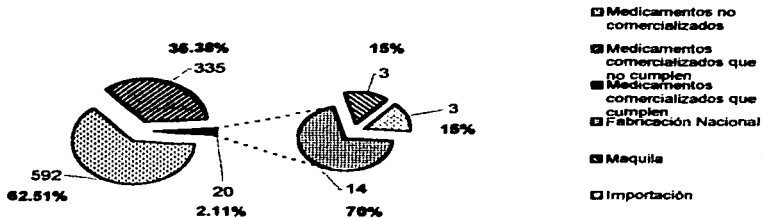


Figura 11bis. Gráfica que muestra el número y porcentaje acumulado de medicamentos registrados en el periodo de abril de 2001 a diciembre de 2002, que son comercializados y cumplen, con respecto al total de los medicamentos registrados. En la subgráfica se divide en fabricación, importación y maquila.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

7.8. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS AÑOS 2001 Y 2002

Este análisis comparativo se realizó entre los dos primeros años del proyecto (de marzo a diciembre de 2001 y de enero de 2002 a diciembre de 2002, respectivamente).

En el año 2001 se registraron 393 medicamentos, mientras que en el 2002, fueron registrados 554. Es importante señalar que el segundo año cuenta con 12 meses de evaluación y el primero tan sólo con 9, por lo que extrapolando los resultados, de haber contado el primer año con 12 meses de evaluación, se tendrían 524 Registros; es decir, se presume que durante el segundo año del proyecto hubo un número ligeramente mayor de registros otorgados, también, la proporción de maquila, fabricación nacional e importación se mantiene casi constante, como se muestra en la figura 12.

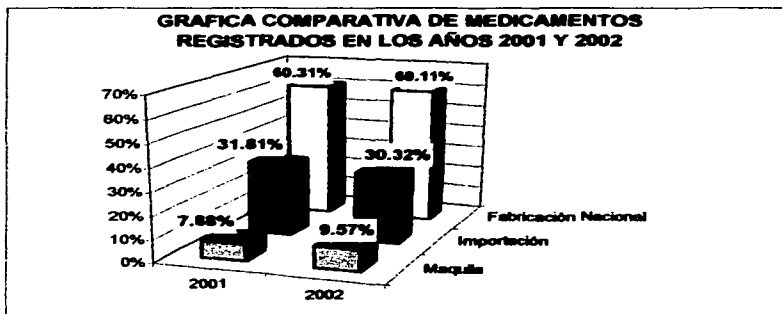


Figura 12. Gráfica comparativa que muestra el porcentaje acumulado de medicamentos (fabricación nacional, importación y maquila) registrados durante los años 2001 y 2002.

A continuación, se presentan los resultados acumulados, comparándolos por año, de los medicamentos registrados (lo cual se considera el 100%), así como el porcentaje de respuestas obtenidas de aquellos que notificaron que tenían o no una fecha tentativa de fabricación o importación, el porcentaje de los medicamentos que tenían una fecha tentativa y el porcentaje de los medicamentos que fueron comercializados (Figura 13).

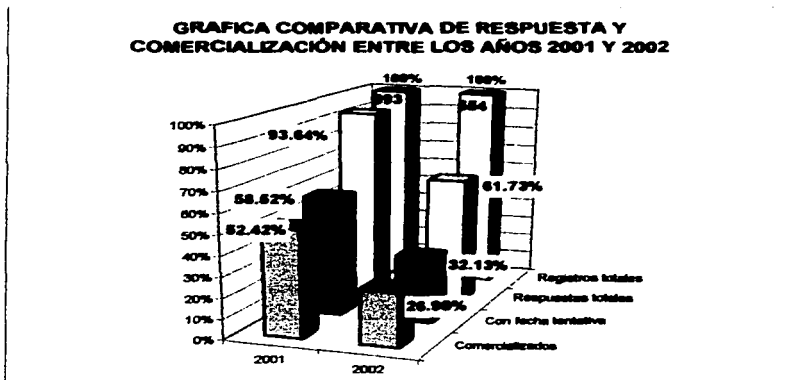


Figura 13. Gráfica comparativa que muestra el porcentaje acumulado de medicamentos que dieron respuesta a la solicitud y que fueron comercializados durante los años 2001 y 2002.

En la figura 14, se muestra el porcentaje acumulado comparativo por año de los medicamentos comercializados, desglosándolos en importación, fabricación nacional y maquila.

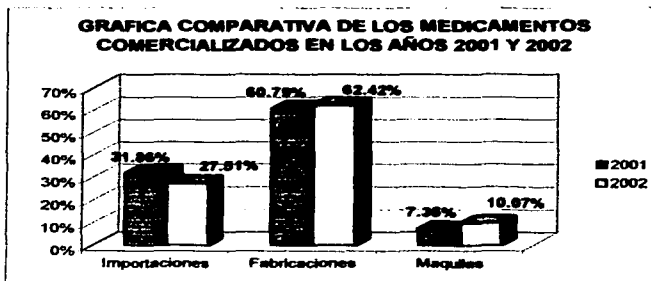


Figura 14. Gráfica comparativa que muestra el porcentaje acumulado de medicamentos (fabricación nacional, importación y maquila) comercializados durante los años 2001 y 2002.

En la siguiente figura, se compara el porcentaje acumulado por año de los medicamentos que respondieron tendrían una fecha tentativa de fabricación o importación, de los medicamentos comercializados, de Visitas de Verificación Sanitaria programadas, de actas de verificación generadas, de aquellas que tienen dictamen satisfactorio e insatisfactorio, de aquellos medicamentos con dictamen insatisfactorio que presentan programa de acciones correctivas (PAC's) y aquellos que los presentan satisfactoriamente (Figura 15).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**GRAFICA COMPARATIVA DE LOS MEDICAMENTOS
EVALUADOS EN LOS AÑOS 2001 Y 2002**

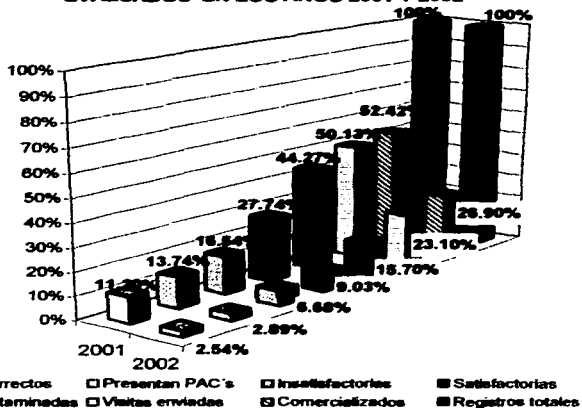


Figura 15. Gráfica comparativa que muestra el porcentaje acumulado de medicamentos evaluados con Visita de Verificación Sanitaria Federal, los dictámenes satisfactorios e insatisfactorios, así como los que presentan PAC's durante los años 2001 y 2002.

A continuación se muestran los resultados comparativos de los años 2001 y 2002, de los medicamentos que fueron evaluados con Visita de Verificación Sanitaria Federal, de los cuales hubo toma de muestra, el porcentaje acumulado de los medicamentos registrados, de los comercializados, de las visitas enviadas, de las actas dictaminadas, de los casos en los que hubo toma de muestra, de los que se presentan resultados analíticos por laboratorio externo, así como de aquellos análisis realizados por LNSP o por LCAARS (Figura 16).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

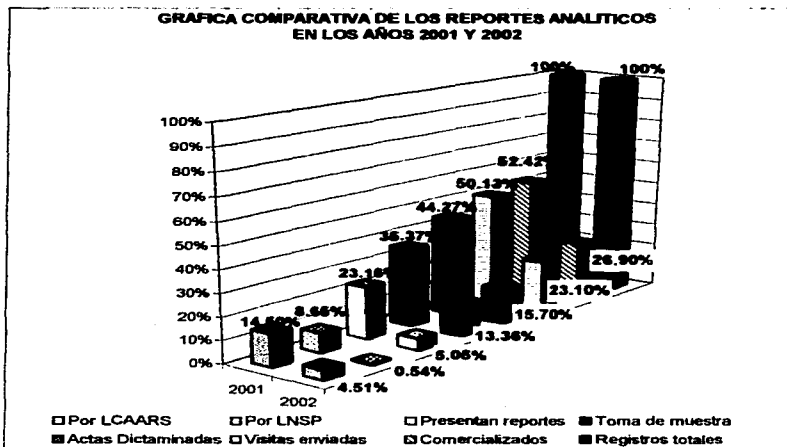


Figura 16. Gráfica comparativa que muestra el porcentaje acumulado de los resultados analíticos por laboratorio externo de medicamentos muestreados durante la Visita de Verificación Sanitaria Federal durante los años 2001 y 2002.

En la figura 17, se aprecian los resultados comparativos de los años 2001 y 2002, de los medicamentos evaluados vía Visita de Verificación Sanitaria Federal, se incluye el porcentaje acumulado de los medicamentos registrados, de los comercializados, de las visitas enviadas, de las actas dictaminadas, de los casos en los que hubo toma de muestra, así como de los que se presentan reportes del estudio de estabilidad a largo plazo.

GRÁFICA COMPARATIVA DE LOS REPORTES DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO EN LOS AÑOS 2001 Y 2002

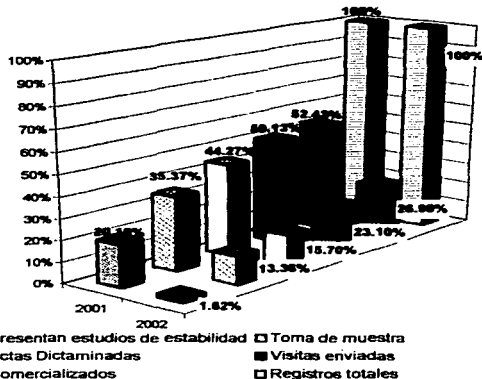


Figura 17. Gráfica comparativa que muestra el porcentaje acumulado de medicamentos de los que se presentan los reportes del estudio de estabilidad a largo plazo a cualquier tiempo de análisis, durante los años 2001 y 2002.

Por último, se hace referencia a los medicamentos de importación, a los que se les solicita el Procedimiento Normalizado de Operación para la evaluación de establecimientos en el extranjero, el Certificado de Producto para el medicamento, así como el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación para el establecimiento fabricante. Se muestran los resultados comparativos de los años 2001 y 2002, de los medicamentos de importación registrados, el porcentaje de los casos en los que dieron respuesta a la solicitud y de los medicamentos cuyos titulares de registro cumplieron satisfactoriamente (Figura 18).

**GRAFICA COMPARATIVA DE RESPUESTA DEL
PROCEDIMIENTO DE EVALUACION PARA LOS
MEDICAMENTOS DE IMPORTACION, AÑOS 2001 Y 2002**

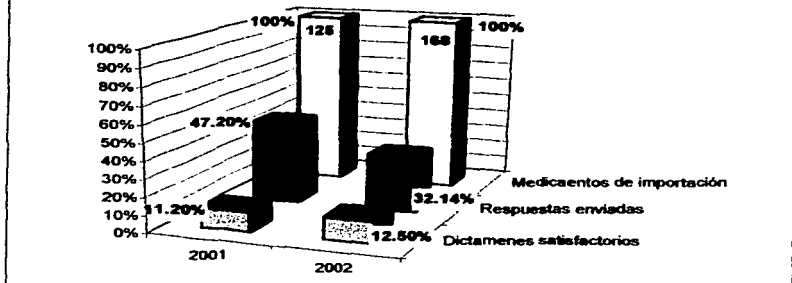


Figura 18. Gráfica comparativa que muestra el porcentaje acumulado de los resultados del procedimiento de evaluación para medicamentos de importación, registrados durante los años 2001 y 2002.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**7.9. PRINCIPALES DESVIACIONES A LA LEGISLACIÓN SANITARIA
DURANTE LAS VISITAS DE VERIFICACIÓN SANITARIA FEDERAL.**

APARTADO	DESVIACIÓN
REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD	
Artículo 16	Las especificaciones, técnicas analíticas y otros documentos se encuentran en idioma diferente al español.
Artículo 111	Los PNO's no son firmados por todas las personas involucradas: quien elabora, revisa, autoriza, así como el responsable sanitario.
Artículo 120	Se incluyen nuevas líneas de fabricación y se inicia la producción, sin actualizar la licencia sanitaria.
Artículo 134	Existen errores en las cantidades y nombre de producto en la facturación de medicamentos de importación.
Artículo 170	Los Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación no corresponden o se encuentran vencidos.
Artículo 176	Cambios de fabricación extranjera a nacional sin someter las modificaciones al registro a tiempo.
Artículo 189	No se respetan los plazos para agotar existencias, que se establecen en los registros o no someten prórroga..
Artículo 190	Cesión de derechos, sin ingresar el oficio de modificación a las condiciones de registro dentro del plazo convenido
NOM-059-SSA1-1993 BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICA DESTINADOS A LA FABRICACIÓN DE FÁRMACOS	
7.1.1.	Documentos escritos en idioma diferente al español o con contenido inespecifico y/o de difícil comprensión.
7.1.4.	Documentos maestros sin las firmas correspondientes.
7.2.7.1.	Información que no corresponde con el registro sanitario.
7.2.7.2.	No realizan las modificaciones necesarias a las condiciones del registro.
7.2.7.3.	Los proyectos de marbete para envases primarios, secundarios y etiquetas, no coinciden con lo autorizado.
7.3.2.	No existe una relación del equipo utilizado durante la producción

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.3.5.	Ordenes maestras de producción incompletas (en cuanto a equipo y material), y poco detalladas, sin definir condiciones críticas.
7.3.6.	No presentan orden de acondicionamiento, o bien, esta no contiene la relación de materiales necesarios o es inespecífica.
7.4.1.	Ordenes de producción por lote incompletas.
7.5.	No se realizan análisis de materias primas o materiales de empaque o se fabrica sin haberlos aprobado.
8.1.	Establecimiento con condiciones de diseño y construcción inadecuados.
8.3.	Superficies de las áreas de fabricación sin acabados sanitarios.
8.4.	Cuartos con tuberías expuestas de los diferentes servicios.
8.5.	Áreas de penicilínicos, cefalosporínicos y hormonales inadecuados, por no ser dedicadas y autocontenidas.
8.9.	Las presiones diferenciales de aire en las áreas de fabricación no balanceadas.
9.1.8.	No presentan PNO's para muestreo y análisis de materia prima.
9.1.9.	El producto pasa a la siguiente etapa del proceso sin haber realizado todos los controles analíticos.
9.1.10.	No existe el control de humedad relativa, ni de temperatura en almacenes.
9.2.1.1.	No realizan análisis a las materias primas que ingresan y en algunos casos, adquieren materias primas de proveedores no aprobados, o no tienen procedimientos para hacerlo. Cuando se trata de producto importado presentan el certificado del fabricante, o sólo lo transcriben, sin analizar.
9.3.7.	Uso de fármacos que expiran antes de la fecha de caducidad del medicamento.
9.4.1.2.	No se registran, ni supervisan las pesadas de las materias primas.
9.4.3.	No hay rastreabilidad de los registros de materia prima.
9.5.1.2.	No se realizan y no se documentan los cálculos y ajustes realizados en función de la pureza de los fármacos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9.5.1.6.	No existen identificaciones que indiquen que los equipos se encuentran limpios, antes de utilizarlos.
9.5.1.8.	No realizan el registro de las operaciones marcadas en la orden de producción, ni de los tiempos de estas.
9.5.1.10.	No se indican, ni registran los controles de proceso.
9.5.1.12.	No se documentan, ni justifican las desviaciones realizadas en la orden de producción.
9.5.1.13.	Cuando resultan rendimientos fuera de límites, no se realiza la investigación, ni la documentación correspondiente.
9.5.1.15.	Durante el proceso, realizan pruebas incompletas para el control del mismo.
9.6.1.10.	No indican los rendimientos, ni el destino de los materiales de acondicionamiento sobrantes.
9.6.1.12.	No reportan el rendimiento final del producto.
9.6.2.3.	No cuentan con PNO's para el manejo y seguridad de materiales impresos.
9.7.1.	Contratos de maquila con información incompleta.
9.7.2.	Maquilan, sin haber sometido el Aviso correspondiente.
9.11.1.	Procesos sin validar o con validaciones incompletas.
9.11.3.	Métodos analíticos no validados.
9.11.4.	Sistemas críticos calificados incorrecta o incompletamente.
9.11.5.	Validaciones incompletas de métodos analíticos.
9.12.3.	Uso de métodos analíticos para producto terminado no farmacopéicos sin validación.
9.12.4.	Uso de equipo no calificado e instrumentos no calibrados.
9.12.7.	No se conservan las muestras de retención suficientes como para realizar análisis completo por duplicado.
9.12.10.	Rotulación incorrecta e incompleta de reactivos preparados.
9.12.11.	Uso de sustancias de trabajo o de referencia, sin estandarización.

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

10.2.1.	Equipo con accesorios que pueden reaccionar al contacto con el producto.
10.3.2.	Máquinas con residuos de etiquetas y rótulos utilizados en fabricaciones anteriores.
10.6.4.	No realizan pruebas a los filtros de manera periódica.
11.1.	No se documenta, ni cuentan con PNO para la eliminación de residuos del producto.
NOM-072-SSA1-1993 ETIQUETADO DE MEDICAMENTOS	
5.5.3.	Formulación y dosificación que no corresponde con lo autorizado en la información para prescribir amplia y reducida.
5.11.	Expresión de la clave de registro sanitario equivocada.
5.11.1.	Omisión de la clave de registro sanitario en etiquetas.
5.11.3.	Omisión del número de registro del equipo anexo (por ejemplo jeringas, aplicadores, etc.)
5.11.3.	Omisión de la clave de registro o clave de registro equivocada, por tratarse de un medicamento que también ha de exportarse.
5.13.1.	Expresión de la fecha de caducidad todo con número.
5.13.2.	Omisión del número de lote en envase secundario.
5.14.	Datos incompletos o erróneos del fabricante (cuando es maquila o importación).
5.25.	Información sobre etiquetada.
6.2.1.10.	Inclusión de frases publicitarias, sin aprobación previa de los proyectos de marbete.
7.1.1.	Uso de instructivo, con imágenes o leyendas no autorizadas en el proyecto de marbete.
NOM-073-SSA1-1993 ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS	
5.2.	No realizan estudios de estabilidad a largo plazo, o bien, no cumplen con los tiempos establecidos de análisis.
5.3.	No realizan estudio de estabilidad de anaquel.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

5.6.	Realizan cambios en cuanto al material de envase primario, sin realizar pruebas de estabilidad.
5.9.	No se utilizan métodos indicativos de estabilidad.
5.10.2.3.	Método analítico incompleto, o simplemente no lo realizan por que se basan en métodos analíticos validados en el extranjero.
5.10.3.	Presentan protocolos incompletos.
6.1.	Los estudios de estabilidad se presentan sin la firma del responsable sanitario.
7.	No se realizan todas las pruebas obligatorias por forma farmacéutica.
7.17.	Estudios de estabilidad sólo de la mayor o menor concentración, cuando se trata de medicamentos con igual forma farmacéutica, material de envase, pero con concentraciones diferentes.
7.18.	Cuando se trata de medicamentos de importación, no confirman el periodo de caducidad tentativo con muestras almacenadas y analizadas en México.

8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

8.1. REGISTROS

En el presente proyecto, se tuvieron hasta el momento del cierre de resultados, 947 Registros Sanitarios (393 en el primer año y 554 en el segundo) participando un total de 132 establecimientos (fábricas o laboratorios de medicamentos o productos biológicos para uso humano) a los cuales se les autorizó desde 1 hasta 45 medicamentos.

Predomina el registro de medicamentos de fabricación nacional (60.19%) sobre los de importación (30.94%), en razón aproximadamente 2:1, mientras que hay un total de 8.87% de medicamentos que son maquilados en otros establecimientos locales, debido principalmente a que el titular del Registro Sanitario no cuenta con instalaciones para ciertos grupos terapéuticos, procesos específicos o líneas de fabricación.

Es un requisito para ser titular del registro sanitario de un medicamento genérico intercambiable (G.I.), que el producto esté incluido en el Cuadro Básico de Insumos y que cuente con registro sanitario, razón por la cual el trámite es una modificación a las condiciones de registro, de acuerdo con el Artículo 77 del Reglamento de Insumos para la Salud. Durante estos 21 meses, 60 medicamentos G.I. obtuvieron su registro sanitario.

El 74.97% de los medicamentos autorizados cuenta con notificación de inicio de fabricación o importación, el restante 25.03% no, lo que genera un margen de error en los resultados, ya que se ignora la disponibilidad del producto en el mercado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8.2. COMERCIALIZACIÓN

Del 74.97% de los medicamentos, 43.08% de ellos tienen una fecha tentativa de inicio de fabricación o importación para fines de comercialización y el restante 31.89% no la tiene. Es evidente el alto porcentaje de medicamentos que, una vez autorizados, no se lanzan al mercado, encontrando que esto ocurre ya sea por falta de un programa de lanzamiento o introducción al mercado, la facilidad que representa obtener el registro sanitario de medicamentos genéricos, el bajo costo del pago de derechos para el trámite y el interés de tener la posibilidad de ser proveedor del Sector Salud.

Del 43.08%, más de la mitad corresponde a fabricación nacional y en menor medida importación. Generalmente las fechas tentativas notificadas van desde la comercialización inmediata y hasta cuatro años después de la autorización del registro sanitario. No sobra mencionar que, debido a los cambios continuos que sufre la tecnología y desarrollo de equipos, procesos, fármacos, materias primas y empaques primarios, un medicamento que se comercializa mucho tiempo después de su autorización, con seguridad requerirá modificar las condiciones de registro originales.

Se comercializa el 37.49% de los medicamentos registrados, predominando la fabricación nacional sobre la importación (249 y 106, respectivamente), dentro de los cuales, 17 son G.I. (12 y 5, respectivamente).

De los medicamentos comercializados, 28.08% cuenta con un año mínimo de haberse autorizado. La tendencia a la comercialización de éstos medicamentos fue como sigue: 58.65% lo hizo dentro de los primeros 6 meses y 32.33% lo hizo en el segundo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

semestre, el restante 9.02% después de los 12 meses (hasta un año y medio después) encontrando que un año es un periodo razonable para poner un medicamento a disposición de la población.

8.3. EVALUACION DE LOS MEDICAMENTOS

Se evaluó físicamente 27.56% de los medicamentos via Visita de Verificación Sanitaria Federal, de los cuales 16.79% tuvieron un dictamen satisfactorio al momento de la visita, mientras que 10.77% tuvo alguna desviación a la Normatividad mexicana.

Cuando en la visita de verificación sanitaria se encuentran desviaciones, debe enviarse el programa de acciones correctivas (PAC) en donde se señale claramente la acción correctiva a seguir por cada desviación registrada en acta con su fecha de implementación, el titular del registro sanitario debe corregir las desviaciones, para asegurar que el producto cumpla con los estándares de calidad y garantizar su seguridad y eficacia.

De los medicamentos evaluados en la visita de verificación que tuvieron alguna desviación, 7.39% presentaron el PAC (1.37% no cumple y 6.02% cumple), el restante 3.38% no los presentó.

La tabla de desviaciones más frecuentes encontradas durante las visitas de verificación (mostrada al final del capítulo anterior) representa información de utilidad tanto para titular, como para la autoridad. En el Anexo B, se muestra la guía de verificación

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

establecida para medicamentos de importación y de fabricación nacional, en la cual se incluyen los puntos críticos a evaluar, con la finalidad de homogenizar criterios.

Se solicita la toma de muestra de tres lotes del producto (preferentemente los tres primeros) lo que constituye una parte importante del proceso de evaluación, pues de esa manera, es posible, por medio de un tercero (laboratorio externo), conocer si el producto se encuentra dentro de especificaciones. Por tanto, es importante que se notifiquen las fechas en que se tienen disponibles el segundo y tercer lotes (de los medicamentos que al momento de la visita se muestrearon menos de 3 lotes) para proceder a la toma de muestra por el verificador sanitario.

Se realizó la toma de muestra del 22.49% de los medicamentos, 9.93% no presentan reportes analíticos por laboratorio externo, 3.91% los presentaron por LNSP y 8.66% por LCAARS, es mayor la tendencia a analizar por alguno de los 18 LCAARS autorizados. Algunos reportes analíticos, no se consideraron válidos debido a que no realizaban los análisis completos del medicamento o se omitía en los reportes analíticos, las condiciones de seguridad (descripción del producto lacrado, firmado y/o sellado por un verificador sanitario autorizado) al respecto es necesario señalar que no es posible hacer la liberación de medicamentos que no fueron muestreados por un verificador en una visita.

Es de suma importancia realizar tres paquetes de cada lote al momento de la toma de muestra, una para que el interesado haga análisis particular (si lo desea), la segunda para el análisis oficial por un laboratorio autorizado y la tercera como testigo, en caso

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de necesitarse para confronta debido a algún resultado fuera de especificaciones, en cuyo caso, antes de mandar a analizar la muestra, deberá presentarse el reporte de investigación de la falla, para garantizar que el resultado no es propio del medicamento y se debe a un factor externo, sólo entonces podrá realizarse el análisis del paquete de confronta a solicitud del interesado.

Del 37.49% de los medicamentos comercializados, 9.29% ha presentado los protocolos y reportes del estudio de estabilidad a largo plazo (en cualquier etapa del estudio: al inicio, a los 3, 6, 9, 12, 18 o 24 meses) y de estos el 0.84% presentaron desviaciones a la NOM-073-SSA1-1993. Estas desviaciones corresponden principalmente a análisis incompleto del medicamento, uso de métodos analíticos que no son indicativos de estabilidad y que no cuantifican los productos secundarios o de degradación, uso de métodos analíticos no validados, así como irregularidad en los tiempos de análisis.

No está por demás mencionar que dichos estudios deben llevarse a cabo con muestras almacenadas y analizadas en México, con métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

Respecto a los medicamentos de importación, se tuvo que 38.57% dio respuesta a la solicitud del PNO de evaluación de establecimientos en el extranjero, Certificado de Producto y Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, de los que 11.94% obtuvo dictamen satisfactorio, los demás cumplieron parcialmente o no cumplieron con los tres documentos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En aquellos casos en que hubo incumplimiento, generalmente el Certificado de Producto y/o el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación no se encontraban vigentes, debe mantenerse actualizada ésta información ya que es la evidencia de que el establecimiento en el extranjero es evaluado por el Ministerio de Salud correspondiente. También se presentaron confusiones por parte de la industria farmacéutica, referente a éstos dos certificados, para lo cual hay que aclarar que un CBPF y un CP no son lo mismo, aunque ambos hagan referencia a las Buenas Prácticas de Fabricación recomendadas por la OMS y lo otorgue el mismo Ministerio de Salud, ya que el CP se emite al evaluar solamente el producto y la línea de fabricación en cuestión y el CBPF es emitido para avalar a todo el establecimiento en general. También surgió confusión con el CP y el Certificado de Libre Venta (CLV) éste último sólo menciona que el producto es comercializado efectivamente en el país de origen, sin embargo, no se garantiza que se apega a las Buenas Prácticas de Fabricación. En cuanto a los medicamentos de importación, es responsabilidad directa del titular del registro sanitario realizar una evaluación para seleccionar al establecimiento en el extranjero al cual le comprará medicamento para su comercialización en el país y así, tener la garantía de que es fabricado de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación y por tanto, su seguridad, calidad y eficacia, de ahí la importancia de contar con un PNO de evaluación de establecimientos en el extranjero.

8.4. SITUACIÓN GLOBAL

20 medicamentos, el 5.62% de los medicamentos comercializados; es decir, el 2.11% de los medicamentos totales autorizados cumple con la Legislación Sanitaria vigente, concluyendo que no se alcanzó lo establecido en la hipótesis planteada al principio, en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la que se estimaba que por lo menos el 25% de los medicamentos comercializados cumplirían con lo anterior.

De los 20 medicamentos que cumplieron, 3 son de importación, 3 de maquila nacional y 14 de fabricación nacional (incluyendo 1 medicamento G.I.). El cumplimiento obtenido, que fue de 2.11% durante los dos años del proyecto, es ligeramente mayor que el reportado durante el primer año, que fue de 1.62%.

De acuerdo con éstos resultados, queda claro que la obtención del registro sanitario no necesariamente equivale al cumplimiento del medicamento con normatividad mexicana vigente.

En cuanto al análisis comparativo entre el primer y segundo año del proyecto (extrapolando el número de medicamentos registrados en 2001), se tiene que la cantidad de registros otorgados en el primer año fue ligeramente menor que en el segundo año, manteniendo casi constante la proporción de fabricaciones, importaciones y maquilas, en cada año. El avance en general, es mayor en 2001 ya tiene dos años de seguimiento, mientras que 2002 sólo uno.

Debe seguirse de cerca la evaluación sanitaria del medicamento antes y durante su proceso de fabricación y hasta el momento de la comercialización, para asegurar que el medicamento lleva una cadena de seguridad, lo cual se logrará sistemáticamente a través de las modificaciones que actualmente se están proponiendo a la Legislación Sanitaria vigente en el Congreso de la Unión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9. CONCLUSIONES

A partir del análisis anterior, se concluye que:

- i. Este proyecto de evaluación, permite contar con un padrón real y actualizado de los medicamentos de nuevo registro, disponibles a la población.
- ii. A través de éste procedimiento de evaluación sanitaria, se incrementa el control sobre los medicamentos de nuevo registro que ya se encuentran en el mercado, para asegurar que cumplen con la Regulación Sanitaria, por lo que debe tener continuidad a fin de detectar y prevenir oportunamente los riesgos y daños a la salud de la población.
- iii. Es necesario fomentar la interacción Industria-Autoridad Sanitaria, a fin de lograr que se incremente el reporte de la Industria Farmacéutica y lograr que los medicamentos disponibles en el mercado sean seguros y eficaces.
- iv. Es conveniente que éste procedimiento de evaluación se haga obligatorio; es decir, se incluya como un requisito para obtener el registro sanitario, para que se cumpla antes, durante y después de obtener el registro sanitario.
- v. Es importante, para reforzar y complementar la vigilancia sanitaria, extender el control sanitario a los puntos de venta y distribución de los medicamentos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- vi. Se hace necesario para mejorar el nivel de cumplimiento de la Legislación Sanitaria vigente, establecer requisitos más claros y detallados para la autorización del registro sanitario; así como una metodología de evaluación y dictamen.
- vii. Se hace necesario también la aplicación de sanciones por incumplimiento o cuando resulten falsos los datos o documentos proporcionados por el interesado, para la emisión o renovación de la autorización.
- viii. Se recomienda evaluar la factibilidad de incrementar el pago de derechos a fin de contar con mejores herramientas y recursos para evaluar instalaciones, control de proceso y producto, como requisito previo a la autorización del registro sanitario.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS FUE CALIFICADA
DE LA COMISIÓN NACIONAL

10. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- 1. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Diario Oficial de la Federación. Disposiciones conocidas hasta agosto de 2002.**
- 2. Ley General de salud. Diario Oficial de la Federación (1984 febrero 7) Disposiciones conocidas hasta enero 2001**
- 3. Reglamento de Insumos para la Salud. Diario Oficial de la Federación (1998 febrero 4)**
- 4. NOM-059-SSA1-1993 Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Diario Oficial de la Federación (1998 julio 31)**
- 5. NOM-072-SSA1-1993 Etiquetado de medicamentos. Diario Oficial de la Federación (2000 abril 10)**
- 6. NOM-073-SSA1-1993 Estabilidad de medicamentos. Diario Oficial de la Federación 1996 marzo 8)**
- 7. Decreto por el que se crea la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios. Diario Oficial de la Federación (2001 julio 5)**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8. Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites inscritos en el registro federal de trámites empresariales que aplica la Secretaría de Salud y se establecen diversas medidas de mejora regulatoria a su anexo único. Diario Oficial de la Federación (1998 septiembre 14)
9. Acuerdo por el que se abroga el Instructivo para la estandarización de los empaques de los medicamentos del Sector Salud. Diario Oficial de la Federación (2002 septiembre 25)
10. Acuerdo por el que se establece el Instructivo para la estandarización de los medicamentos del Sector Salud. Diario Oficial de la Federación (1984 octubre 24)
11. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A.C. Memorias del I Simposio Nacional de Tecnología y Desarrollo Farmacéutico, Julio-Agosto 2002; México
12. Quintanar Figueroa Alejandra. Evaluación sanitaria de medicamentos registrados en la Secretaría de Salud. Tesis de licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo; Facultad de Química, UNAM. México, 2002.
13. Asociación Farmacéutica Mexicana. Pensamientos del licenciado Ernesto Enriquez Rubio (Comisionado para la protección contra riesgos sanitarios). Informacéutico Sep 2002; 4 (9): 46-9.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

14. Asociación Farmacéutica Mexicana. Replanteamiento para el registro de medicamentos... ¿o sólo buenos deseos? Informacéutico Sep 2001; 4 (8): 11-7.
15. García J. Congresistas aprueban modificar el Artículo 367 de la Ley General de Salud, para vigilar el mercado de los medicamentos. Novedades 2002 Dic 5; Sección A : 7.
16. Garduño R., Pérez C. Aprueban reformas para el registro de medicamentos genéricos intercambiables. La Jornada 2002 Dic 5 : 46.
17. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura, 3ª Edición. Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura. México, 1989.
18. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación: Auditorías técnicas en la industria farmacéutica. México, 1997.
19. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura. Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura para cuartos limpios, Monografía técnica N° 1, México, 1989.
20. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura. Guía de procedimientos adecuados de laboratorio analítico, Monografía técnica N° 2, México, 1989.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

21. Román Fernando. *Innovación y Desarrollo Farmacéutico*. México: Asociación Farmacéutica Mexicana, 1990.

22. SSA, FES Zaragoza-UNAM. *Memorias del Taller: Buenas Prácticas de Fabricación en la Industria Químico-Farmacéutica*, Octubre 2001; México.

23. Lual Asesores. *Memorias del Taller: Estabilidad de medicamentos "asignación de periodos de caducidad"*; Julio 2002; México.

Dirección electrónica:

www.salud.qob.mx/dgcis/unidades

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11. ANEXO A

SSA-03-004 REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS ALOPATICOS DE ALIMENTACION ENTERAL TERAPEUTICA, VACUNAS, HEMODERIVADOS, BIOMEDICAMENTOS, HERBOLARIOS, HOMEOPATICOS Y VITAMINICOS.

Modalidad: SSA-03-004-A Registro.

A. Información inscrita en el RFTE.

1. Presentación.

1.1. El trámite debe presentarse en el siguiente formato, que no está publicado en el DOF: Solicitud de registro sanitario de medicamentos.

1.2. No se puede exigir que se proporcione ningún dato adicional a los comunes previstos en la fracción I del artículo tercero de este Acuerdo y a los que se señalan a continuación:

1.2.1. Número de licencia sanitaria.

1.2.2. Número de aviso o, en su caso, de autorización de responsable sanitario.

1.2.3. Denominación distintiva.

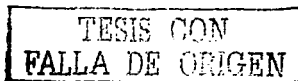
1.2.4. Nombre genérico.

1.2.5. Forma farmacéutica.

1.2.6. Medicamento alopático, alimentación enteral terapéutica, vacunas, hemoderivados, biomedicamento, homeopático, herbolario o vitamínico:

1.2.6.1. Polifármaco o monofármaco.

1.2.6.2. Importado.



- 1.2.6.3. Nacional.**
- 1.2.6.4. Maquilador nacional.**
- 1.2.7. Composición cualitativa y cuantitativa del medicamento:**
 - 1.2.7.1. Fórmula (fármacos activos).**
- 1.2.8. Fórmula (nombres genéricos y aditivos):**
 - 1.2.8.1. Cantidad(s) o potencia de la(s) presentación(es).**
- 1.2.9. Materias primas usadas en la elaboración del producto y la referencia bibliográfica de su monografía.**
- 1.2.10. Envase primario (material y especificaciones, capacidad).**
- 1.2.11. Envase secundario (material y capacidad).**
- 1.2.12. Identificación de la(s) presentación(es) del medicamento o producto:**
 - 1.2.12.1. Venta en el país.**
 - 1.2.12.2. Venta-exportación.**
 - 1.2.12.3. Sector salud.**
 - 1.2.12.4. Clave del cuadro básico de medicamentos del sector salud.**
 - 1.2.12.5. Exclusiva exportación.**
- 1.2.13. Indicaciones terapéuticas.**
- 1.2.14. Contraindicaciones.**
- 1.2.15. Dosis.**
- 1.2.16. Nombre y domicilio del fabricante, en caso de ser importado o de maquila nacional.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 1.2.17.** Reacciones secundarias y adversas, uso en embarazo y lactancia.
 - 1.2.18.** Toxicidad aguda y crónica (antídotos en su caso).
 - 1.2.19.** Interacciones medicamentosas y/o alimentarias.
 - 1.2.20.** Leyendas de advertencia y precauciones.
 - 1.2.21.** Nombre y firma del responsable sanitario del establecimiento.
- 1.3.** No se puede exigir que se proporcione ningún documento adicional a los comunes previstos en la fracción II del artículo tercero de este Acuerdo y a los que se señalan a continuación:

1.3.1. Para todos los medicamentos:

1.3.1.1. Licencia sanitaria vigente.

1.3.1.2. Aviso o, en su caso, de la autorización de responsable sanitario.

1.3.2. Además de los documentos anteriores deberán incluirse los siguientes:

1.3.2.1. Para medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados:

1.3.2.1.1. La información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes:

1.3.2.1.1.1. Para las materias primas:

1.3.2.1.1.1.1. Monografía de la materia prima y sus referencias bibliográficas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.3.2.1.1.1.2. Métodos de control, su validación y referencias bibliográficas.

1.3.2.1.1.1.3. Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos.

1.3.2.1.1.2. Del producto terminado:

1.3.2.1.1.2.1. Monografía y sus referencias bibliográficas.

1.3.2.1.1.2.2. Métodos de control, su validación y referencias bibliográficas.

1.3.2.1.1.2.3. Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos.

1.3.2.1.1.2.4. Ordenes de producción de los lotes utilizados para las pruebas de estabilidad.

1.3.2.1.1.3. De los materiales de envase:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.3.2.1.3.1. Descripción y capacidad de los materiales de envase primario y secundario.

1.3.2.1.3.2. Pruebas de atoxicidad del envase primario en caso de ser plástico.

1.3.2.1.1.4. Prueba de hermeticidad del producto terminado en el envase primario, resultados y referencia bibliográficas.

1.3.2.1.2. La información técnica y científica que demuestre:

1.3.2.1.2.1. La estabilidad del producto terminado conforme a las Normas Oficiales Mexicanas correspondientes o las normas del país de origen.

1.3.2.1.2.2. La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica publicada en revistas de prestigio y referencias bibliográficas.

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

1.3.2.1.4. El proyecto de etiqueta para envases primarios y/o secundarios, conforme a la norma correspondiente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.3.2.2. Para medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados de fabricación extranjera, además de lo anterior:

1.3.2.2.1. Certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen (original).

1.3.2.2.2. 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 (original).

1.3.2.2.3. 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 fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario (original).

1.3.2.3. Para fórmulas para alimentación enteral especializada:

1.3.2.3.1. Descripción del producto.

1.3.2.3.2. Fórmula cualicuantitativa.

1.3.2.3.3. Proyecto de etiqueta con leyendas precautorias y condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.

1.3.2.3.4. Instructivo de uso, en su caso.

1.3.2.3.5. Pruebas de estabilidad.

1.3.2.3.6. Certificado de análisis de materias primas y producto terminado, sus métodos de control y referencias bibliográficas (original).

1.3.2.3.7. Especificaciones de producto terminado.

1.3.2.3.8. Certificado de libre venta emitido por la autoridad sanitaria u organismo competente del país de origen, si el producto es de importación (original).

1.3.2.3.9. 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 (original).

1.3.2.4. Para biomedicamentos:

1.3.2.4.1. Monografía del biofármaco, composición y fórmula.

1.3.2.4.2. 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.

1.3.2.4.3. Resumen del proceso de fabricación: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.3.2.4.4. Métodos analíticos: físico, químicos y biológicos.

1.3.2.4.5. Validación del proveedor de acuerdo con buenas prácticas de fabricación, que el producto cumple con las especificaciones predeterminadas.

1.3.2.4.6. Monografía del medicamento: forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas.

1.3.2.4.7. Proceso de fabricación: formulación, llenado y acondicionamiento.

1.3.2.4.8. Proyectos, en su caso, de etiqueta y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los envases primario y secundario.

1.3.2.4.9. Estudios in-vitro o clínicos que señale la SSA.

1.3.2.5. Para medicamentos herbolarios de fabricación nacional:

1.3.2.5.1. 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:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.3.2.5.1.1. Certificado de análisis de las materias primas, justificando la presencia de aditivos, en su caso.

1.3.2.5.1.2. Certificado de análisis del producto terminado.

1.3.2.5.1.3. Descripción del envase primario y secundario.

1.3.2.5.1.4. Método de identificación del principio o principios activos.

1.3.2.5.2. Información técnica y científica que demuestre:

1.3.2.5.2.1. La estabilidad del producto terminado.

1.3.2.5.2.2. La identificación taxonómica.

1.3.2.5.3. Indicaciones terapéuticas.

1.3.2.5.4. Proyectos de etiqueta.

1.3.2.5.5. Instructivo para su uso.

1.3.2.5.6. Descripción del proceso de fabricación del medicamento por registrar.

1.3.2.5.7. Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.

1.3.2.6. Para medicamentos herbolarios de fabricación extranjera, además de lo anterior:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.3.2.6.1. Certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen (original).

1.3.2.6.2. Certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, en papel membretado y avalado por los responsables sanitarios de las empresas extranjera y nacional (original).

1.3.2.6.3. 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 (original).

1.3.2.7. Para medicamentos homeopáticos de fabricación nacional:

1.3.2.7.1. La información técnica y científica que demuestre:

1.3.2.7.1.1. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos o, en su defecto, las farmacopeas homeopáticas de otros

TECIS FANT
FALLA DE ORIGEN

países o fuentes de información científica internacional.

1.3.2.7.1.2. La estabilidad del producto terminado conforme a la norma correspondiente.

1.3.2.7.2. Indicaciones terapéuticas.

1.3.2.7.3. Proyectos de etiquetas.

1.3.2.7.4. Patogenesia de principios activos.

1.3.2.7.5. Instructivo para uso, en su caso.

1.3.2.7.6. Descripción del proceso de fabricación del medicamento.

1.3.2.7.7. 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 226 de la Ley General de Salud.

1.3.2.8. Para medicamentos homeopáticos de fabricación extranjera, además de lo anterior:

1.3.2.8.1. Certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen (original).

1.3.2.8.2. Certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, en papel membretado y avalado por los responsables sanitarios de las empresas extranjera y nacional (original).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.3.2.8.3. 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 (original).

1.3.2.9. Para medicamentos vitamínicos de fabricación nacional:

1.3.2.9.1. Monografía del producto terminado con métodos de control, cualitativo y cuantitativo, de todos los componentes.

1.3.2.9.2. Condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.

1.3.2.9.3. Descripción del envase primario y secundario, y pruebas de atoxicidad.

1.3.2.9.4. Proyectos de etiqueta con leyendas precautorias.

1.3.2.9.5. Instructivo de uso, en su caso.

1.3.2.9.6. Pruebas de estabilidad de acuerdo con la norma.

1.3.2.9.7. Certificado de análisis de materia prima y producto terminado, que contenga las

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas (original).

1.3.2.9.8. Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.

1.3.2.10. Para medicamentos vitamínicos de fabricación extranjera, además de lo anterior:

1.3.2.10.1. Certificado de libre venta o equivalente, si el producto es de importación, emitido por la autoridad sanitaria u organismo competente del país de origen (original).

1.3.2.10.2. Carta de representación del proveedor (original).

2. Resolución.

2.1. La resolución del trámite debe emitirse dentro del siguiente plazo:

2.1.1. Para medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados que incluyan ingredientes activos y con indicaciones terapéuticas ya registradas en los Estados Unidos Mexicanos:

2.1.1.1. 20 días hábiles en caso de que el solicitante presente dictamen favorable expedido por tercero autorizado por la SSA, en el sentido de que el medicamento cumple con las condiciones sanitarias para su comercialización.

2.1.1.2. 40 días hábiles, en los demás casos.

2.1.2. Para medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados cuyos ingredientes activos no hayan sido registrados en los Estados

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Unidos Mexicanos, pero que estén registrados y se vendan libremente en su país de origen, o bien, incluyan nuevas indicaciones terapéuticas para los ingredientes ya registrados:

2.1.2.1. 20 días hábiles en caso de que el solicitante presente dictamen favorable expedido por tercero autorizado por la SSA, 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 SSA recomiende la autorización del medicamento.

2.1.2.2. 60 días hábiles en los demás casos.

2.1.3. Para medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados con moléculas nuevas el plazo es de 90 días hábiles.

2.1.4. Para fórmulas para alimentación enteral especializada:

2.1.4.1. 15 días hábiles en caso de que el solicitante presente dictamen favorable expedido por tercero autorizado ante la Secretaría, en el sentido de que el medicamento cumple con las condiciones sanitarias.

2.1.4.2. 60 días hábiles en los demás casos.

2.1.5. Para biomedicamentos: 90 días hábiles.

2.1.6. Para medicamentos herbolarios:

2.1.6.1. 15 días hábiles en caso de que el solicitante presente dictamen favorable expedido por tercero autorizado por la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Secretaría, en el sentido de que el medicamento cumple con las condiciones sanitarias de seguridad y eficacia.

2.1.6.2. 45 días hábiles, en los demás casos.

2.1.7. Para medicamentos homeopáticos:

2.1.7.1. 15 días hábiles 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 de seguridad y eficacia.

2.1.7.2. 45 días hábiles, en los demás casos.

2.1.8. Para medicamentos vitamínicos:

2.1.8.1. 15 días hábiles 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 de seguridad y eficacia.

2.1.8.2. 45 días hábiles, en los demás casos.

2.2. La prevención de información faltante a que se refiere el artículo sexto de este Acuerdo, respecto de la información técnica exclusivamente, en el caso del punto 2.1.3., podrá hacerse en cualquier momento.

2.3. Si al término del plazo de respuesta no se ha puesto la resolución a disposición del solicitante, se entenderá que se negó la solicitud, excepto en el caso del punto 2.1.7., en el que se entenderá que se aprobó la solicitud.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B. Acuerdos.

1. Se instruye a la Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, que promueva la celebración de sendos acuerdos con los Servicios Estatales de Salud, a fin de que los interesados puedan presentar sus solicitudes ante los mismos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13. ANEXO B



GUIA DE VERIFICACIÓN SANITARIA A MEDICAMENTOS DE NUEVO REGISTRO (FABRICACIÓN)



N°	OBSERVACIÓN GENERAL	N°	OBSERVACIÓN PARTICULAR
I. DOCUMENTACIÓN LEGAL		1.1	Licencia Sanitaria, verificar que incluya la línea de fabricación y forma farmacéutica del nuevo producto.
		1.2	Aviso de Responsable Sanitario.
		1.3	Registro Sanitario del producto.
		1.4	Proyectos de marbete actualizados y autorizados.
		1.5	FEUM y suplementos vigentes.
		1.6	Avisos de maquilas, si aplica.
		1.7	Libros de control de estupefacientes y psicotrópicos autorizados y actualizados, si aplica para materias primas y producto terminado.
II. DOCUMENTACIÓN TÉCNICA		2.1	Especificaciones para materias primas, materiales de acondicionamiento, producto intermedio, producto a granel y producto terminado.
		2.2	Métodos de prueba para materiales de acondicionamiento.
		2.3	Métodos de muestreo para materias primas, materiales de acondicionamiento, producto intermedio, producto a granel y producto terminado.
		2.4	Orden maestra de fabricación y acondicionamiento del producto.
III. INSTALACIONES		3.1	Áreas de fabricación y acondicionamiento adecuadas para la producción del producto.
		3.2	Acabados sanitarios en pisos, techos, muros, lámparas, puertas y ventanas en las áreas de producción del producto.
		3.3	Servicios de agua, luz, aire comprimido, nitrógeno, vapor limpio, etc. de la calidad requerida.
		3.4	Sistemas de inyección y extracción de aire en las áreas productivas involucradas, de acuerdo con los requerimientos del producto.
		3.5	Inyección de aire limpio en pasillos.
		3.6	Sistema de colección de polvos en las áreas que lo requieren.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IV. EQUIPOS DE PRODUCCIÓN	<p>4.1 Equipos necesarios, de capacidad suficiente y de material inerte para la fabricación y acondicionamiento del producto.</p> <p>4.2 PNO's de uso, manejo, limpieza y mantenimiento de equipos y los registros correspondientes.</p>
V. LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD	<p>5.1 Metodologías analíticas para materias primas, producto intermedio, producto a granel y producto terminado.</p> <p>5.2 Estándares de referencia primarios y secundarios para el análisis del producto.</p> <p>5.3 Áreas y equipos para realizar los análisis fisicoquímico, microbiológico y biológico requeridos para el producto.</p> <p>5.4 Validación de los métodos analíticos no farmacopéicos y adecuabilidad de los farmacopéicos para producto terminado.</p> <p>5.5 PNO's de uso, limpieza, mantenimiento y calibración de equipos e instrumentos analíticos involucrados.</p>
VI. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	<p>6.1 Protocolo para estudios de estabilidad a largo plazo para el producto.</p> <p>6.2 Métodos analíticos validados, incluyendo los representativos de estabilidad (productos secundarios y productos de degradación).</p> <p>6.3 Se confirma el periodo de caducidad tentativo con estudios de estabilidad a largo plazo realizados con muestras conservadas y analizadas en México.</p> <p>6.4 Las cámaras para estudios de estabilidad se encuentran calificadas y se cumple con las condiciones de humedad y temperatura indicadas en la NOM-073-SSA1-1993.</p>

Nota: Tomar muestra de los 3 primeros lotes de tamaño industrial, formando 3 paquetes por lote, para análisis en LNSP o LCAARS, indicar en el Acta que deberán enviar a ésta Dirección el reporte original de control externo y el reporte de los estudios de estabilidad a largo plazo en cada periodo hasta cubrir al menos el plazo de caducidad otorgado. Anexar al Acta la metodología analítica con su respectivo reporte de validación, cuando no sea farmacopéica. Cuando se envíen a analizar las muestras aseguradas por LNSP, anexar el estándar primario o estándar secundario con su reporte de estandarización.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



GUIA DE VERIFICACIÓN SANITARIA A MEDICAMENTOS DE NUEVO REGISTRO (FABRICACIÓN)



N°	OBSERVACIÓN GENERAL	N°	OBSERVACIÓN PARTICULAR
I.	DOCUMENTACIÓN LEGAL	1.1	Licencia Sanitaria.
		1.2	Aviso de Responsable Sanitario.
		1.3	Registro Sanitario del producto.
		1.4	Proyectos de marbete actualizados y autorizados.
		1.5	FEUM y suplementos vigentes.
		1.6	Libros de control de estupefacientes y psicotrópicos autorizados y actualizados, si aplica para el producto.
II.	LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD	2.1	Metodología analítica para producto terminado.
		2.2	Estándares de referencia primarios y secundarios para el análisis del producto.
		2.3	Áreas y equipos para realizar los análisis fisicoquímico, microbiológico y biológico requeridos para el producto.
		2.4	Validación de los métodos analíticos no farmacopéuticos y adecuabilidad de los farmacopéuticos para producto terminado.
		2.5	PNO's de uso, limpieza, mantenimiento y calibración de equipos e instrumentos analíticos involucrados.
III.	ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	3.1	Protocolo para estudios de estabilidad a largo plazo para el producto.
		3.2	Métodos analíticos validados, incluyendo los representativos de estabilidad (productos secundarios y productos de degradación).
		3.3	Para medicamentos de importación, se confirma el periodo de caducidad tentativo con estudios de estabilidad a largo plazo realizados con muestras conservadas y analizadas en México.
		3.4	Las cámaras para estudios de estabilidad se encuentran calificadas y se cumple con las condiciones de humedad y temperatura indicadas en la NOM-073-SSA1-1993.

Nota: Tomar muestra de los 3 primeros lotes de importación, formando 3 paquetes por lote, para análisis en LNSP o LCAARS, indicar en el Acta que deberán enviar a ésta Dirección el reporte original de control externo y el reporte de los estudios de estabilidad a largo plazo en cada periodo hasta cubrir al menos el plazo de caducidad otorgado. Anexar al Acta la metodología analítica con su respectivo reporte de validación, cuando no sea farmacopéica. Cuando se envíen a analizar las muestras aseguradas por LNSP, anexar el estándar primario o estándar secundario con su reporte de estandarización.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN