



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

***PROCESOS DE MAQUILA DENTRO DE LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA.***

T E S I S

***QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO***

P R E S E N T A :

RUBÉN ZAMORANO GALÁN

**Asesor de Tesis.
Director de Tesis.**

**M. en C. Vicente J. Hernández Abad.
Q.F.B. Ma. Gpe. Saleta García Herrera.**

MÉXICO, D.F.

2003

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA.

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO.

Tesis:

**PROCESOS DE MAQUILA DENTRO DE LA
INDUSTRIA FARMACÉUTICA.**

Sinodales:

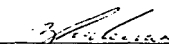
Presidente: Q. F. B. Francisca Robles López.

Vocal: Q. F. B. Ma. Gpe. Saleta Herrera García.

Asesor: M. en C. Vicente J. Hernández Abad.

Suplente: Q. F. B. Antonia Guillermina Rojas Fernández.

Suplente: M. en C. José Luis Trejo Miranda.


Zamorano Galán-Rubén.

FES Zaragoza, Octubre 2003.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



B

Dedicatoria.
A mis Padres:

Julia Galán Rufino †
José Gpe. Zamorano Álvarez †.
Quienes dieron parte de su vida en la realización de un sueño.

Agradecimiento en especial:

Q.F.B. Ma. Gpe. Saleta García Herrera, Q.F.B. Melba Arriaga Gómez. M. en C. Vicente. J. Hernández Abad por su apoyo y confianza en la elaboración de este trabajo, a mis sinodales por sus comentarios y sugerencias, mis hermanos Guillermina, Ricardo y Raúl que con su ayuda y consejos me orientaron durante mi carrera, mis amigos de la FES Zaragoza y Químicos de la COFEPRIS Eloisa Méndez M, Rosario Nava C y Rodolfo por su sincera amistad y confianza en mi depositada, al Sr. José Fernando López Paz "cachorro" y a mis dos mejores amigas durante la carrera Jacqueline G y Monica A. Quienes me apoyaron durante la carrera y tesis, la U.N.A.M y FES Zaragoza Gracias

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

<i>Índice</i>	<i>Pág.</i>
I. Introducción	4
II. Planteamiento del problema.....	6
III. Marco Teórico	7
Capítulo I	
I. Tipos de Medicamentos.....	11
A. Por su forma de preparación.....	12
B. Por su naturaleza.....	12
I. 2. Registro Sanitario de un Medicamento.....	13
I. 3. Establecimientos destinados al proceso de Medicamentos.....	16
I. 4. Requisitos que deben de cumplir los establecimientos dedicados a la fabricación y acondicionamiento de un medicamento.....	18
Capítulo II.	
I. Procesos en la Industria Farmacéutica.....	21
1.1 Fabricación.....	21
1.2 Granel.....	22
1.3 Acondicionamiento.....	22
2. Factores a Considerar que Afectan a un Medicamento.....	23
A. Cambios de instalación.....	24
B. Cambios de Equipo.....	25
C. Cambio de Formulación.....	25
D. Cambio de Fabricante del Fármaco.....	26
E. Cambio de Envase Primario.....	27

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Capítulo III.

I. MAQUILAS	30
2. Aspecto regulatorio de la Maquila	31
3. Tipos de Maquila	37
3.1 Maquila Nacional.....	37
3.2 Maquila Internacional.....	38
4. Etiquetado.....	39
4.1 Información que debe de contener el Etiquetado de Medicamentos.....	39
5. Puntos a considerar al seleccionar a un Maquilador.....	42
5.1 Contrato comercial asignando responsabilidades.....	42
5.2 Acuerdo técnico.....	42
5.3 Evaluación del Maquilador.....	43
5.4 Auditoría al Maquilador.....	43
5.5 Transferencia de tecnología.....	44
5.6. Documentación.....	45
IV. Objetivo General.....	46
V. Hipótesis.....	47
VI. Diagrama de la metodología en un aviso de maquila.....	48
VII. Metodología.....	49
VIII. Resultados.....	52
IX. Análisis de Resultados.....	59
X. Conclusiones.....	83
XI. Bibliografía.....	85

I. Introducción.

Como resultado de la globalización y competencia comercial en la Industria Farmacéutica, las plantas farmacéuticas tienden a la especialización y a ser altamente productivas, razón por la cual surge la necesidad de los titulares de Registros Sanitarios de medicamentos el enviar a maquilar productos por no contar con:

Instalaciones dedicadas y autocontenidas.

Equipos especializados.

Tecnología de procesos.

Metodología Analítica.

Cada día se dan más las maquilas permanentes, es decir, mayores a 360 días y que son autorizadas desde el Registro Sanitario del medicamento, así también como las maquilas temporales, que se dan por un periodo no mayor de 360 días y se generan por modificaciones a plantas farmacéuticas, este tipo de maquilas deben de contar con la siguiente información.

- 1) Transferencia tecnológica.
- 2) Fabricar al menos 3 lotes consecutivos y ser al menos de tamaño escalado es decir, con la mínima capacidad de fabricación del equipo a emplear a escala o a nivel industrial.
- 3) Hacer pruebas de estabilidad acelerada.
- 4) Hacer pruebas de estabilidad a largo plazo.
- 5) Validar el proceso

Si el proceso a realizar es mayor a 360 días, el establecimiento maquilado tendrá que realizar modificaciones al Registro Sanitario del medicamento para establecer como fabricante del producto al laboratorio maquilador.

Tanto el maquilado como el maquilador deben de sustentar la razón del cambio significativo al proceso, el cual tiene un impacto en la seguridad, eficacia y calidad del medicamento, estos cambios se pueden clasificar en instalaciones, equipo, proveedor del o los fármacos, materiales de empaque primario y formulación.

La maquila se emplea generalmente cuando se requiere un aumento en la producción de un medicamento o cuando el propietario del Registro Sanitario realiza alguna modificación en el área de fabricación, razón por la cual la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, regula por medio de la Dirección de Evaluación de Procesos de la Industria Farmacéutica, que los laboratorios cumplan con la normatividad vigente referente a la fabricación, etiquetado o acondicionado en un medicamento, esto es apoyándose en la Ley General de Salud, Reglamento de Insumos para la Salud, NOM-059-SSA1-1993 de Buenas Prácticas de Fabricación, NOM-072-SSA1-2000 de Etiquetado de Medicamentos y NOM-073-SSA1-1993 de Estabilidad de Medicamentos, para garantizar que el medicamento, cumpla con la calidad, seguridad, eficacia y estabilidad para su comercialización.

El presente trabajo se realizó con la finalidad de apreciar el impacto de los procesos de maquila total o parcial, así como temporal y permanente en la fabricación o acondicionamiento de medicamentos, y el nivel de cumplimiento por medio de avisos de maquilas dentro de la legislación sanitaria vigente en el mantenimiento de la calidad de los productos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II. Planteamiento del Problema.

En la Industria Farmacéutica se realizan procesos relacionados a un producto, insumo, bienes y servicios, en instalaciones ajenas al titular, lo que genera la maquila, la cual tiene un alcance global en la Industria Farmacéutica, conservando los estándares de calidad para evitar poner en riesgo la calidad del producto, el cual se ha fabricado para beneficio de la población.

La Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, regula los establecimientos dedicados a los procesos en un medicamento como son los de fabricación y / o acondicionamiento, por medio de la Ley General de Salud, Reglamento de Insumos para la Salud y demás normas relacionadas a éstos, con la finalidad de garantizar que el medicamento obtenido de los procesos cumpla con lo establecido y proteger a la población contra riesgos sanitarios.

Es por este motivo, que en el trabajo se plantea conocer los procesos de fabricación y / o acondicionamiento relacionados con un medicamento y clasificar éstos en función del riesgo que representa para la seguridad, eficacia y calidad del mismo, conocer la tendencia que presentan y su importancia dentro de la Industria Farmacéutica, ya que por la globalización y las reformas que se prevén a la Ley General de Salud, los establecimientos tendrán que realizar modificaciones a sus Registros Sanitarios y Proyectos de Marbete.

III. Marco teórico.

Capítulo I.

En el territorio nacional toda persona tiene derecho a que se cumplan las garantías individuales como son Educación, Seguridad, Libertad, Vivienda y la Protección de la Salud, establecidas en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en el artículo 4^{ta} las Leyes y las bases para tener acceso a los servicios de salud, así como las entidades Federativas en materia de salud. Apoyándose en el H. Congreso de la Unión, el cual tiene la facultad de dictar leyes sobre salubridad en la República Mexicana ⁽¹⁾, en el caso de la salud dependerá directamente del Presidente de la República, sin intervención de ninguna Secretaría de Estado y sus disposiciones generales serán obligatorias en el país. ⁽¹⁾

Es por esta razón, que la Secretaría de Salud y la Ley General de Salud, establecen las siguientes funciones en materia de salud. :

Artículo 3º. En los términos de esta Ley, es materia de Salubridad general:

I. Organizar, controlar y vigilar todo lo relacionado a establecimientos de salud a los que se refiere el artículo 34, fracciones I, III y IV, de esta Ley. ⁽²⁾

II. La atención médica; preferentemente en beneficio de grupos vulnerables. ⁽²⁾

XIII. Prevenir y controlar los efectos nocivos del medio ambiente en la salud del hombre. ⁽²⁾

XVI. Prevenir y controlar de las enfermedades no transmisibles y accidentales. ⁽²⁾

XXIII. El control sanitario del proceso, uso, mantenimiento, importación, exportación y disposición final de equipos médicos, prótesis, órtesis, y materias primas dedicados al proceso de insumos para la salud, como son dispositivos médicos, material de curación, plaguicidas, medicamentos, etc. ⁽²⁾

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Por el número de funciones que debe cubrir, la Secretaría de Salud, se apoya en lo referente a establecimientos dedicados a la fabricación, uso de materias primas, distribuidores, etc. que tenga que ver directamente con un medicamento, productos de belleza y otros productos en la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, la cual tiene como función la de garantizar que un medicamento sea seguro, eficaz y de calidad vigilando el cumplimiento de la Ley General de Salud, Reglamento de Insumos para la Salud y todas aquellas Normas Oficiales Mexicanas a las que tengan que estar sujeto los establecimientos de fabricación y almacenes de depósito y distribución de medicamentos, su cumplimiento en lo referente a operación y funcionamiento y en su caso, aplicar medidas de seguridad hasta su cumplimiento en el siguiente artículo.

Art. 10. Corresponde a la Dirección General de Medicamentos y tecnologías para la Salud⁽⁴⁾

I. Ejercer el control y vigilancia sanitarios de los insumos para la salud, de las actividades relacionadas con estos y de los establecimientos destinados al proceso de dichos productos; así como expedir o revocar, en su caso, las autorizaciones que en la materia se requieran⁽⁴⁾

II. Elaborar, con la participación de la Dirección Jurídica y de política Normativa, expedir las normas oficiales mexicanas a que deberá sujetarse el proceso, uso, importación y exportación de medicamentos alopáticos, homeopáticos y herbolarios, estupefacientes y sustancias psicotrópicas y productos de origen biológico, así como vigilar su cumplimiento.⁽⁴⁾

IV. Definir las políticas, procedimientos y normas para la operación de establecimientos destinados a la producción de medicamentos, laboratorios de control químico, biológico, farmacéutico o de toxicología, bioterios, laboratorios analíticos auxiliares a la regulación sanitaria, farmacias, droguerías y boticas, así como de los almacenes de productos homeopáticos y herbolarios, equipos y dispositivos médicos y expedir las normas oficiales

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Mexicanas a que deberá sujetarse la organización, funcionamiento e higiene sanitaria de estos establecimientos, en coordinación con las unidades administrativas competentes, así como vigilar su cumplimiento. ⁽⁴⁾

V. Determinar los productos que con base en su composición, deban ser considerados como medicamentos para uso humano por contener sustancias con acción farmacológica. ⁽⁴⁾

VI. Autorizar el proceso, importación, exportación, adquisición, venta, distribución y utilización de medicamentos y materias primas y de estupefacientes, sustancias psicotrópicas y precursores químicos en el territorio nacional; así como emitir dictamen sobre la incorporación de medicamentos genéricos intercambiables al catálogo respectivo ⁽⁴⁾

XVIII. Expedir certificados oficiales de condición sanitaria de procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades relacionadas con los insumos para la salud. ⁽⁴⁾

XX. Autorizar, en el ámbito de su competencia, laboratorios y unidades de verificación, así como reconocer centros de investigación y organizaciones nacionales e internacionales del área de la salud; que funjan como terceros autorizados, en términos de la Ley General de Salud; así como suspender o revocar, en su caso, las autorizaciones otorgadas. ⁽⁴⁾

Por decreto en donde se adiciona el Artículo 17 Bis a la Ley General de Salud ⁽⁹⁾ publicado en el Diario Oficial del 30 de Junio 2003.

Artículo 17 Bis La Secretaría de Salud ejercerá las atribuciones de regulación, control y fomento sanitarios que conforme la presente Ley, a la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, y los demás ordenamientos aplicables le corresponden a dicha dependencia en las materias a que se refiere el artículo 3° de esta Ley en sus fracciones I, en lo relativo al control y vigilancia de los establecimientos de salud a los que se refieren los artículos 34 y 35 de esta Ley, esta última salvo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por lo que se refiere a personas, a través de un órgano desconcentrado que se denominara Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.¹⁵¹

Para efectos de lo dispuesto en el párrafo anterior compete a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.¹⁵¹

- I. Efectuar la evaluación de riesgos a la salud en las materias de su competencia, así como identificar, evaluar los riesgos para la salud humana que generan los sitios en donde se manejen residuos peligrosos.¹⁵¹*
- III. Elaborar y expedir las normas oficiales mexicanas relativas a los productos, actividades, servicios, establecimientos materia de competencia, salvo en las materias a que se refieren las fracciones I y XX del artículo 3° de esta Ley.¹⁵¹*
- IV. Evaluar, expedir o revocar las autorizaciones que en materias de su competencia se requieran, así como aquellos actos de autoridad que para la regulación, el control y el fomento sanitario se establecen deriven de esta Ley, sus reglamentos, las normas oficiales mexicanas y los demás ordenamientos aplicables.¹⁵¹*
- V. Expedir certificados oficiales de condición sanitaria de procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades relacionadas con las materias de su competencia.¹⁵¹*
- VI. Ejercer el control y vigilancia sanitarios de los productos señalados en la fracción II de este artículo, las actividades relacionadas con los primeros, de su importación y exportación, así como de establecimientos destinados al proceso de dichos productos y los establecimientos de salud.¹⁵¹*
- VII. Ejercer el control y vigilancia sanitarios de la publicidad de las actividades, productos y servicios a que se refiere esta Ley y sus reglamentos.¹⁵¹*
- X. Imponer sanciones y aplicar medidas de seguridad en el ámbito de su competencia.¹⁵¹*

XIII. *Las demás facultades que otras disposiciones legales le confieren a la Secretaría de Salud en las materias que conforme a lo dispuesto en este artículo sean competencia de la Comisión.^{1,2}*

1. Tipos de Medicamentos.

Los controles que realiza la Secretaría de Salud a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, tienen la finalidad de que los medicamentos que lleguen a la población cumplan con los requisitos para garantizar su eficacia, calidad y seguridad, es por esto que un medicamento se define como:

Artículo 221. Para los efectos de esta Ley, se entiende por:

Medicamentos; 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.

Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios, se clasifican de la siguiente manera:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I. Por su forma de preparación. ⁽⁶⁾

- I. Magistrales:** que son fabricados bajo la fórmula prescrita de un médico, en donde se indica cantidades a emplear y un volumen determinado ⁽⁶⁾
- II. Oficinales:** que se preparan de acuerdo a las reglas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos como tinturas y cremas dermatológicas. ⁽⁶⁾
- III. Especialidades Farmacéuticas:** se refiere a preparados con fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la Industria Farmacéutica, en esta categoría entra la mayoría de los medicamentos para consumo de la población. ⁽⁶⁾

II. Por su naturaleza. ⁽⁶⁾

- I. Alopáticos:** toda mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tiene un efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presenta como forma farmacéutica y se identifica como tal, con un registro en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para medicamentos alopáticos. ⁽⁶⁾
- II. Homeopáticos:** toda mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tiene un efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio y que es fabricado de acuerdo a los procedimientos de fabricación descritos en la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos o en otra fuente de información científica nacional o internacional. ⁽⁶⁾
- III. Herbolario:** los fabricados con materia vegetal ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extracto, tintura, así como resinas o jugos, aceites y esencias presentados como forma farmacéutica, cuya eficacia ha sido confirmada en literatura nacional o internacional. ⁽⁶⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.2 Registro Sanitario de un Medicamento.

Por el tipo de naturaleza y fabricación, la Secretaría de Salud, para llevar un control en las especialidades farmacéuticas que serán comercializadas, deben de contar con un Registro Sanitario de medicamentos, los cuales identifica asignándoles un número consecutivo interno, las siglas SSA y el año en que se autoriza y con una clave alfanumérica a los remedios herbolarios, que el titular del registro expresará en la etiqueta del medicamento.

*Artículo 167. Para la obtención del registro, de un medicamento alopatíco el interesado debe presentar:*¹³¹

- I. *La información técnica y científica que demuestre:*
 - a) *La identidad y pureza de los componentes de acuerdo a lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos.*¹³¹ como es formulación, excipientes empleados y cantidades.
 - b) *La estabilidad del producto terminado conforme a las normas correspondientes que aplican*¹³¹, en este caso son a estudios de estabilidad acelerada, a largo plazo y de anaquel.
 - c) *La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda.*¹³¹
- II. *La información para prescribir en su forma ampliada y reducida*¹³¹, indicando perfiles farmacocinéticos, biodisponibilidad, efectos secundarios y reacciones adversas.
- III. *Proyecto de Marbete y etiqueta.*¹³¹

En el caso que la información del medicamento no exista en la FEUM y sus suplementos, se podrá utilizar la información de otras farmacopeas cuyos análisis se realicen conforme a especificaciones y recomendaciones de organismos especializados.¹⁵¹

Artículo 168. El titular deberá de contar con licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano.¹⁵¹

Si se desea obtener el Registro Sanitario de un medicamento alopáticos de fabricación extranjera.

Artículo 170. Para obtener el Registro Sanitario de un medicamento alopático de fabricación extranjera, además de cumplir con lo establecido en el artículo 167 de este reglamento, se anexará a la solicitud los documentos siguientes:

- I. Certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen.¹⁵¹*
- II. Certificado o permiso de que el fabricante puede fabricar medicamentos y constancia de buenas prácticas de fabricación expedida por la autoridad correspondiente del país.¹⁵¹*
- 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.¹⁵¹*

Todo cambio de fabricación nacional a extranjera en un medicamento, amerita cambios a las condiciones del registro y deberá de realizar las siguientes modificaciones.

Artículo 185. Para obtener la autorización de modificaciones a las condiciones de registro de cualquier medicamento, deberá presentar la solicitud en el formato oficial acompañado de los proyectos de marbete, la información para prescribir en versiones ampliadas y reducidas, así como, cuando proceda, lo siguiente:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-
- I. *Pruebas de estabilidad de acuerdo a la norma oficial correspondiente, para los cambios en los procesos, más si se trata de un cambio de fabricante, de formulación o fármaco, material de envase y plazo de caducidad.*⁽³⁾
 - II. *Justificación técnica por escrito que avale la necesidad o conveniencia de cambiar el envase o material de éste, aditivos y su referencia bibliográfica para cambios de dichos ingredientes.*⁽³⁾
 - III. *Las copias de monografías de los aditivos y excipientes y sus referencias bibliográficas para cambio en ingredientes.*⁽³⁾
 - IV. *Método de control y especificaciones de los fármacos, aditivos y producto terminado firmado por el responsable sanitario del establecimiento, para cambios en la fabricación, aditivos y material de empaque.*⁽³⁾

1.3. Establecimientos destinados al proceso de Medicamentos.

La ley General de Salud define un establecimiento como:

Artículo 132. Para los efectos de esta Ley se consideran bajo la denominación de establecimientos, los locales y sus instalaciones, dependencias y anexos, estén cubiertos o descubiertos, sean fijos o móviles, sean de producción, transformación, almacenamiento, distribución de bienes o prestación de servicios, en los que se desarrolle una actividad ocupacional. ⁽¹²⁾ Incluyendo su importación y exportación en donde tenga que ver con un medicamento ó insumo para la salud, se clasifican en:

Artículo 257 de la Ley General de Salud. Los establecimientos que se destinen al proceso de los productos a que se refiere el Capítulo IV de este título, incluyendo su importación y exportación se clasifican, para los efectos de esta ley en:

- I. Fábrica o laboratorio de materia prima para la elaboración de medicamentos o productos biológicos para uso humano.⁽¹²⁾*
- II. Fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano.*
- III. Fábrica o laboratorio de remedios herbolarios.⁽¹²⁾*
- IV. Laboratorio de control químico, biológico, farmacéutico o de toxicología, para el estudio, experimentación de medicamentos y materias primas o auxiliar de la regulación sanitaria.⁽¹²⁾*
- V. Almacén de acondicionamiento de medicamentos o productos biológicos y de remedios herbolarios.⁽¹²⁾*

-
- VI. Almacén de depósito y distribución de medicamentos o productos biológicos para uso humano y de remedios herbolarios.⁽²⁾
- VII. Almacén de depósito y distribución de materias primas para la elaboración de medicamentos para uso humano.⁽²⁾
- VIII. Droguería : El establecimiento que se dedica a la preparación y expendio de medicamentos magistrales y oficinales, además de la comercialización de especialidades farmacéuticas, incluyendo aquellas que contengan estupefacientes y psicotrópicos y otros insumos para la salud.⁽²⁾
- IX. Botica : El establecimiento que se dedica a la comercialización de especialidades farmacéuticas, incluyendo aquellas que contengan estupefacientes y psicotrópicos o demás insumos para la salud.⁽²⁾
- X. Farmacia : El establecimiento que se dedica a la comercialización de especialidades farmacéuticas, incluyendo aquellas que contengan estupefacientes y psicotrópicos, insumos para la salud en general y productos de perfumería, belleza y aseo.⁽²⁾
- XI. Establecimientos que se dedican a la preparación de medicamentos para uso veterinario.⁽²⁾
- XII. Los demás que determine el Consejo de Salubridad General.⁽²⁾

Artículo 258 Los establecimientos a que se refieren las fracciones I, II, IV y XI del artículo anterior y los relativos a las demás fracciones cuando utilicen o suministren los productos señalados en la fracción I del artículo 198 de esta ley, deberán contar con Licencia Sanitaria correspondiente expedida por la Secretaría de Salud. Dichos establecimientos deberán poseer y utilizar la última edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos oficiales elaborados por la propia Secretaría.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los establecimientos diversos a los referidos en el párrafo anterior sólo requerirán presentar aviso de funcionamiento ante la Secretaría de Salud y contar con los suplementos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos relativos a la venta y suministro de medicamentos.¹²²

1.4. Requisitos que deben cumplir los establecimientos dedicados a la fabricación y acondicionamiento de un Medicamento.

Los requisitos mínimos que debe cumplir un establecimiento para garantizar la calidad, eficacia, estabilidad y seguridad de los medicamentos, son aquellos que establece la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y las Normas Oficiales NOM-059-SSA1-1993 Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, NOM-164-SSA1-1998 Buenas Prácticas de Fabricación para fármacos, NOM-072-SSA1-1993 Etiquetado de medicamentos y NOM-073-SSA1-1993 Estabilidad de medicamentos, entre los más importantes están:

- Contar con una organización interna acorde al tamaño y los productos a fabricar.
- Contar con un organigrama en donde se identifique claramente los responsables de cada área, así como que los encargados de producción y el área de calidad no reporten el uno al otro.
- Un número necesario de auxiliares dependiendo de las áreas o procesos internos de la empresa.
- Planos actualizados del establecimiento en los cuales deben indicar los sistemas críticos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

-
- Que el establecimiento cuente con los elementos de construcción a fin de evitar la contaminación por cualquier agente externo ya sea por aire, agua o de transporte dentro del área de fabricación o acondicionamiento.
 - Depósitos de agua potable revestidos de material impermeable inocuo, con superficies interiores lisas y con sistemas de protección adecuados que impidan la contaminación ya sea por metales o partículas.
 - Iluminación adecuada ya sea artificial o natural, así como ventilación para la renovación continua del aire y para evitar la contaminación con polvo.
 - Los acabados sanitarios de paredes, pisos y techos dentro del área de producción, operación y almacenamiento deberán cumplir los requisitos de textura, limpieza e higiene para evitar puntos de contaminación.
 - Equipos y utensilios en áreas específicas de producción identificadas y acordes a las necesidades de fabricación.
 - Tener un control de temperaturas y humedad relativa dependiendo del área.
 - Contar con Procedimientos Normalizados de Operación que deben de contener objetivo, alcance, responsabilidad, desarrollo del proceso y referencias.
 - Sistemas de producción en sus instalaciones que garanticen que no existe contaminación cruzada, así como áreas independientes para cada una.
 - Licencia Sanitaria, especificando las líneas de proceso y formas farmacéuticas o líneas de acondicionamiento, ya sea primario o secundario.
 - Laboratorio de control de calidad donde se realicen los análisis químicos, el cual debe de estar independiente del área de fabricación y es el encargado de aprobar o rechazar un

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Producto, como la de validar equipos o áreas de producción, que se cumpla los PNO'S, asignar fechas de caducidad o de reusó de los productos o reactivos y evaluar proveedores.

- Responsable sanitario el cual supervisará el proceso de fabricación, autorizar los PNO'S y es el que dará respuesta a la Secretaría de Salud en caso de la desviación en un proceso, los cuales deben de ser profesionales con título registrado ante la autoridad educativa.
- Además de contar con el personal capacitado, equipo adicional o uniformes para poder realizar algún proceso, el cual debe de garantizar que no se verá en peligro la vida del personal así como la calidad, estabilidad y seguridad del medicamento.
- Contar con la última edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos.
- Aviso de Responsable Sanitario ante la Secretaría de Salud.
- Registro en el padrón ante la SECOFI.

Todos los puntos mencionados garantizan que el establecimiento cuenta con lo mínimo necesario respecto a instalaciones, equipo, personal y procesos para poder realizar la fabricación o acondicionamiento de un medicamento o un proceso que tenga que ver con este y en el caso de presentarse una desviación en alguno de estos puntos solicitar un programa de acciones correctivas, en caso de incumplimiento críticos y que pongan en riesgo la calidad del producto y por ende a la población, se podrán aplicar medidas de seguridad preventivas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Capítulo II.

1. Procesos en la Industria Farmacéutica.

Dado que todo medicamento para su obtención, pasa por procesos que tienen un impacto directo ya sea menor o crítico sobre la calidad, estabilidad, eficacia y seguridad del mismo, la Secretaría de Salud define el proceso como:

Artículo 197. Para los efectos de esta Ley, se entiende por proceso el conjunto de actividades relativas a la obtención, elaboración, fabricación, preparación, conservación, mezclado, acondicionamiento, envasado, manipulación, transporte, distribución, almacenamiento y expendio o suministro al público de los productos a que se refiere el artículo 194 de esta Ley. ⁽²⁾ Es decir desde la fabricación, acondicionamiento y venta al público de un medicamento, es importante definir los tipos de procesos que se pueden presentar en la Industria Farmacéutica:

1.1. Fabricación: *operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materias primas hasta su liberación como producto terminado*⁽⁷⁾. Este proceso es el que mayor riesgo presenta en un medicamento ya que se deben de controlar las etapas críticas para asegurar que el producto cumpla con las especificaciones como son el surtido y calidad de materias primas, la asignación de lotes, los puntos críticos a controlar de la fabricación, el personal capacitado y equipo, así como el seguimiento de las buenas prácticas de fabricación y los PNO'S que tienen que ver directamente con un proceso de manufactura del medicamento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.2. Granel: *etapa de un medicamento en la cual se ha cubierto todas las etapas del proceso de producción y el cual será sometido a etapas posteriores de acondicionamiento antes de convertirse en producto terminado*⁽⁷⁾, se dice que el medicamento es un producto intermedio, esta etapa presenta un riesgo ya que el producto aún no está contenido en su envase primario.

Hay establecimientos que transportan el medicamento a otro establecimiento para su acondicionamiento y es en esta etapa de acondicionamiento que se puede presentar una contaminación debida al manejo no adecuado del lote por parte del encargado del almacén, el tipo de transporte empleado, no conservar las condiciones ambientales en el transporte de la forma farmacéutica, confusión de números de lotes o el tipo de maquinaria empleada.

1.3. Acondicionamiento: *son las operaciones por las cuales un producto a granel tiene que pasar para llegar a ser un producto terminado.*⁽⁷⁾ Este presenta un impacto en el medicamento, debido a que es la presentación final de una forma farmacéutica, ya que se imprime el número de lote del producto, las condiciones de almacenaje, manejo y todas aquellas establecidas en el Proyecto de marbete del producto, al igual que en el proceso de granel se puede afectar la calidad del medicamento. Existen dos tipos de acondicionamiento.

- a) Primario: es aquel en donde el medicamento está contenido en envase primario.
- b) Secundario: el acondicionamiento del producto es en el envase secundario.

En ambos es crítico mantener la identidad y trazabilidad del producto, en todos estos procesos se deben seguir los lineamientos establecidos en los PNO'S del titular del registro para cada proceso, como las buenas prácticas de fabricación lo cual garantiza que el producto cumple con especificaciones de calidad y seguridad para la población.

2. Factores a Considerar que Afectan a un Medicamento.

Como resultado de la globalización y competencia comercial, los establecimientos tienden a la especialización y a ser altamente productivos en ciertas formas farmacéuticas o procesos, razón por la cual surge la necesidad en ciertos medicamentos de enviarlos a maquilar por no contar con las instalaciones adecuadas para un proceso. los equipos necesarios y la tecnología del proceso a realizar, así como por la metodología analítica.

Al mismo tiempo existen medicamentos de alto riesgo que requieren instalaciones dedicadas y autorizadas como lo señala el Reglamento de Insumos para la Salud:

Artículo. 112 Los establecimientos que procesen penicilínicos, medicamentos que sean o contengan hormonas y antineoplásicos e inmunodepresores o inmunoestimulantes microbianos, con excepción de los lisados microbianos, deberán contar con sistemas de producción en sus instalaciones que garanticen que no exista contaminación cruzada. ^{1,3)}

Los penicilínicos, cefalosporínicos, biológicos virales o bacterianos y hemoderivados, deberán contar con áreas específicas e independientes para cada uno de ellos, a fin de que no exista contaminación cruzada con otras áreas de fabricación. ^{1,3)}

Estos factores a considerar como son áreas de fabricación, equipo y tecnología del proceso, afectan directamente la calidad, especificaciones y seguridad de un medicamento y se clasifican como **cambios críticos o significativos en el proceso⁽¹⁰⁾**, siendo éstos :

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

-
- A) Cambio de instalación.
 - B) Cambio de Equipo.
 - C) Cambio de Formulación.
 - D) Cambio de Fabricante del Fármaco.
 - E) Cambio de envase primario.

A) Cambios de instalación.

Los establecimientos se especializan en líneas de fabricación, también como en algunos tipos de medicamentos de alto riesgo tales como penicilínicos, cefalosporínicos, hormonales y por motivos de remodelación en instalaciones sobre el sitio de fabricación, los establecimientos ingresan un cambio en el lugar de fabricación al enviar a maquilar productos, el cual es un cambio crítico, ya que involucra un cambio en el personal, equipos e instalaciones, los cuales deben garantizar que en el proceso los puntos críticos como son temperatura, humedad y tiempos sean supervisados por el personal titular del registro. ⁽¹⁰⁾

Este cambio requiere que los tres primeros lotes fabricados sean sometidos a estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo como lo define la NOM-073-SSA-1993, los cuales pasan al historial de fabricación del medicamento, con la finalidad de garantizar la estabilidad del medicamento y demostrar que no se ve afectada la fecha de caducidad del medicamento. ⁽¹¹⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B) Cambio de Equipo.

Presenta un impacto en la fabricación debido a que éste no es el mismo en donde se desarrollaron las formulaciones para obtener el Registro Sanitario del medicamento, debido a que puede cambiar en el modelo, capacidad o materiales con el que fue fabricado o que éste puede ser automático, mecánico o semiautomático en su funcionamiento ⁽¹⁰⁾, que alteran los tiempos de mezclado, la velocidad y el tamaño de lote. etc. y se puede ver afectada la calidad del producto.

Es por esta razón que se recomienda fabricar por lo menos tres lotes escalados o a nivel industrial para evaluar el proceso y el producto obtenido, someterlos a estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo como lo define la NOM-073-SSA-1993, para comprobar que el equipo es adecuado para realizar el proceso, asegurar la tecnología implementada y especificaciones del medicamento.

C) Cambio de Formulación. ⁽¹⁰⁾

Fórmula : es un listado cualitativo y cuantitativo de todos los ingredientes contenidos en la forma farmacéutica.

Los cambios en la formulación, son modificaciones en relación cualitativa y / o cuantitativa, que se requieren cuando:

A) Mejoramiento de la formulación: esta se presenta cuando se desea modificar las propiedades de la formulación durante el proceso de fabricación, mejorar el rendimiento así como las especificaciones del producto terminado.

B) Por modificaciones al equipo de fabricación : ya que al adquirir equipo con mayor rendimiento en la producción, la fórmula debe de estudiarse para ver las características y propiedades de esta al

Emplear el equipo, en caso de presentarse una desviación significativa en las especificaciones del producto terminado, se debe de reformular.

Todo cambio en la formulación requiere de la documentación que justifique la modificación de la fórmula, así como de fabricar por lo menos tres lotes pilotos y someterlos a estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo para ver la interacción de la nueva fórmula.

D) Cambio de Fabricante del Fármaco. ⁽¹⁰⁾

Tiene impacto directamente en la seguridad, eficacia y calidad del medicamento en todo el proceso de fabricación ya que al cambiar de fabricante de un fármaco, se requiere de la revalidación del proceso de fabricación y repetir los estudios de estabilidad a corto y a largo plazo del activo, en donde pueden ser diferentes las propiedades del activo como es tamaño de partícula, morfología del principio activo, impurezas y humedad.

Por lo que se recomienda que al cambiar de fabricante éste cuente con un DMF (Drug Master File)⁽¹¹⁾ del fármaco, para garantizar que se mantenga homogéneo referente a las propiedades químicas como físicas del fármaco y contar con la siguiente información:

- Certificado de análisis correspondiente y firmado por el responsable sanitario para comprobar la calidad del fármaco, haciendo referencia a un documento oficial o alguna bibliografía científica reconocida internacionalmente.⁽¹²⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-
- Contar con evidencia documental de los análisis, pruebas y evaluaciones que se hayan realizado para cada lote en las diferentes etapas del proceso.⁽⁹⁾
 - Conservar la documentación de identificación de las operaciones, así como con prueba documental de los análisis, pruebas y evaluaciones que se realizaron.⁽⁹⁾
 - Cumplir con las buenas prácticas de fabricación para fármacos.⁽⁹⁾

En el caso de ser un importador deberá de mostrar:

- Que el fabricante de origen cumple con las disposiciones legales y sanitarias del país de origen.⁽⁹⁾
- Contar con certificado de análisis original del fabricante.⁽⁹⁾
- Que cumple con las buenas prácticas de fabricación de fármacos.⁽⁹⁾

Además se tiene que realizar estudios de estabilidad acelerada como a largo plazo del producto ya terminado para ver la interacción del fármaco o excipientes y establecer la fecha de caducidad del medicamento.

E) Cambio de envase primario.⁽¹⁰⁾

El envase primario debe estar diseñado de tal manera que el contenido pueda extraerse apropiadamente según el uso del producto, debe proteger al contenido de cualquier pérdida o cambio y no debe presentar interacción física o química que pueda alterar la calidad, seguridad y estabilidad del medicamento, no ser tóxico y proporcionar una identificación al medicamento, al llenarse del medicamento es importante que se mantenga limpio así como no contener partículas extrañas.

Un envase primario puede definirse como un artículo que contiene un fármaco o preparado farmacéutico y esta en contacto directo con él. Se pueden clasificar en el tipo de dosis diseñado en :

Dosis única: Es aquel que contiene una unidad de un preparado farmacéutico, destinada a ser utilizada total en una sola administración.⁽⁶⁾

Dosis Múltiple: Es aquel que contiene una cantidad de preparado farmacéutico suficiente para dos o más dosis que permite extraer porciones necesarias del contenido sin cambio de la potencia, calidad y pureza de la porción remanente, el cual debe proporcionar un cerrado y hermeticidad que protejan al contenido de la contaminación de sólidos, líquidos de la pérdida del contenido, bajo condiciones normales de manipulación, almacenamiento y transporte y que garantice la hermeticidad cada vez que se vuelva a abrir.⁽⁶⁾

Es por estas propiedades que se debe elegir el material de envase adecuado, el cual puede ser de vidrio o de plástico dependiendo de las propiedades del fármaco y de la forma farmacéutica ya que en el caso de líquidos se pueden presentar las siguientes interacciones:

Fotólisis es la que se presenta en presencia de una fuente luminosa la cual puede presenciar una reacción de oxidación o reducción del activo, se presenta en vitaminas.

Hidrólisis. Se presenta por una gran cantidad de agua, la cual puede alterar las paredes del material de envase en especial los de vidrio, el cual genera una álcali, liberando iones de Na, Ca, K que altera la estabilidad y pureza del fármaco.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Migración del material de envase al fármaco. este se presenta tanto en materiales de vidrio que en los de plástico, debido en estos al tipo de accesorios empleados en su fabricación, que contienen polímeros como de polietileno de alta y baja densidad, cloruros de polivinilo, polipropileno, poliestireno, etc y aditivos empleados como plastificantes, antiestáticos, estabilizadores, antioxidantes, en donde alguno de los aditivos de la formulación plástica emigra hacia el preparado, lo que puede producir algún efecto tóxico o que a través del tiempo, alguno de los ingredientes de la formulación reaccione con el plástico.

Permeabilidad esta se presenta por que el material empleado es permeable a la humedad o vapores, lo cual produce una condensación dentro del envase lo que origina una hidrólisis.

Oxidación y reducción en donde el activo es oxidado o reducido por un componente de la formulación o migración de un metal a la formulación.

Es por estos motivos que se debe de seleccionar el material de empaque en la preformulación y ya como un producto terminado, cualquier cambio en el material o tipo de envasado se tiene que someter a estudios de estabilidad, sobre todo en materiales de plástico a estabilidad acelerada y a largo plazo, para ver la interacción de la nueva formulación o excipientes y establecer la fecha de caducidad del medicamento.

Capítulo III.

I. MAQUILAS.

Definición:

Maquila: Proceso o etapa de fabricación de un producto realizada por un establecimiento diferente al titular del Registro Sanitario que cuenta con Licencia Sanitaria, debe realizarse un contrato entre el titular del Registro Sanitario y el maquilador que incluya un apartado técnico, que defina claramente las responsabilidades de ambos de acuerdo a la Legislación Sanitaria Vigente.

Se generan dos partes importantes las cuales se establecen como el **Maquilado** el cual esta acreditado por la entidad regulatoria del país de origen, es el titular del Registro Sanitario del medicamento y responsable de la seguridad, eficacia, calidad y estabilidad de un medicamento; y por otra parte un **Maquilador** es el que procesará todo o en parte al medicamento, que debe tener toda la documentación referente al producto para procesarlo.

En este tipo de proceso se establece un compromiso mutuo por parte de los establecimientos involucrados, ya que se debe garantizar que el medicamento mantenga la calidad y especificaciones para ser destinados a una población.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. Aspecto regulatorio de la Maquila.

La ley general de salud, establece lo siguiente:

Artículo 203 " El titular de la autorización de un producto podrá permitir que este sea elaborado en todo o en parte, por cualquier fabricante; cuando se cumpla con los requisitos establecidos al efecto en esa Ley y demás disposiciones aplicables. En este caso, el titular de la autorización deberá dar aviso por escrito a la Secretaría de Salud, dentro de los quince días siguientes al inicio del proceso de fabricación externa de los productos " (2).

En este artículo se generan dos puntos importantes:

1) El titular del registro es el que podrá permitir que se realice un proceso ya sea de fabricación, acondicionamiento o granel de un medicamento que pertenezca a éste, siempre y cuando se cumpla con las Normas Oficiales Mexicanas como las de buenas prácticas de fabricación de medicamentos, establecimientos y etiquetado, así como que el establecimiento maquilador cuente con toda la tecnología, equipo y personal para realizarlo.

2) Se genera el aviso de maquila, que es un acto administrativo mediante el cual el titular del Registro Sanitario informa de la realización de actividades relacionadas con un medicamento, el cual contiene toda la información al proceso que se realizará, el tiempo, la cantidad de lotes a fabricar, nombre del producto y tiene que presentarse dentro de un periodo de quince días después al inicio de operaciones por parte del maquilador. el aviso tiene una contestación por parte de la Secretaría de Salud sólo cuando no procede por falta de información o por que se requiere de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Realizar o tramitar modificaciones al Registro Sanitario o Proyectos de Marbete del medicamento o información técnica y legal de los establecimientos.

En el Reglamento de Insumos para la Salud se establecen los tiempos y condiciones que debe de estar sujeto el aviso de maquila y los establecimientos, los cuales son

Artículo 153 " Las autorizaciones sanitarias se solicitarán en los formatos oficiales que al efecto proporcione la autoridad competente, los cuales se acompañarán de los documentos señalados en el presente reglamento " (13) .

Se refiere al formato expedido por la Secretaría de Salud, el cual aplica en toda la República para efectos de un medicamento, el SSA-03-038, en donde presenta la siguiente información del Maquilado y Maquilador, así como la documentación a presentar. (14)

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SIRVA SE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SAC TEL) A LOS TELEFONOS 5-485-2000 EN EL D.F. Y AREA METROPOLITANA DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 0180001480 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-564-3372 O AL TELEFONO 5-533-7000 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL. EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE.

2.1.- MOTIVO DE LA MAQUILA:

SSA-03-038

1.- DATOS DEL MAQUILADOR

NOMBRE O RAZON SOCIAL			LICENCIA SANITARIA	
RFC			N°	
DOMICILIO, CALLE N° Y LETRA			AVISO DE FUNCIONAMIENTO	
COLONIA		DELEGACION POLITICA O MUNICIPIO		N° RESPONSABLE SANITARIO
CODIGO POSTAL	TELEFONO(S) Y FAX	LOCALIDAD		N°
				ENTIDAD FEDERATIVA

CAPACIDAD DE PRODUCCION DEL MAQUILADOR (NUMERO DE LOTES Y CANTIDAD POR LOTES, TIEMPO)

Declaro bajo protesta de decir verdad que cumplo con los requisitos y normatividad aplicable, sin que me salgan de que la autoridad sanitaria verifique su cumplimiento, esto sin perjuicio de las sanciones en que pueda incurrir por falsedad de declaraciones dadas a una autoridad.

FIRMA DEL PROPIETARIO O DEL REPRESENTANTE LEGAL DEL MAQUILADOR

NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE SANITARIO DEL MAQUILADOR

4.- DOCUMENTOS ANEXOS

Los documentos no deberán presentar alteraciones, raspaduras o enmendaduras.

- 1 Presentar solicitud en el formato oficial debidamente requerido, anexando los siguientes documentos
- 1.1 Copia de la licencia sanitaria o, en su caso, del aviso de funcionamiento del titular del registro y del maquilador
- 1.2 Copia del aviso o, en su caso, de la autorización de responsable sanitario de ambas empresas
- 1.3 Copia del registro sanitario o de las modificaciones al registro del producto a maquilar
- 1.4 Copia del proyecto de marbete autorizado del producto a maquilar

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

*El artículo 183 del Reglamento de Insumos para la Salud se refiere a " Las personas distintas a los titulares del Registro Sanitario sólo podrán elaborar los productos registrados con autorización del titular siempre y cuando los elaboren en las mismas condiciones en que fueron autorizados para su venta. "*³³

Esto implica que el maquilado o titular del registro debe de seleccionar al maquilador en función de la tecnología, equipo, personal, instalaciones, etc. Para que se mantengan las condiciones y no se vean modificadas la calidad, seguridad y estabilidad del medicamento.

Además el mismo artículo establece lo siguiente:

- I. Que el establecimiento donde se elabore el producto cuente con licencia Sanitaria o aviso de funcionamiento, con la finalidad de conocer las líneas de fabricación y formas farmacéuticas conforme a lo establecido en la FEUM 7ª Ed.³⁴
- II. Que el titular del Registro Sanitario tenga en todo tiempo y sin restricción alguna, la posibilidad de supervisar las condiciones de elaboración del producto y establecer, en su caso, las mejoras o adecuaciones que estime necesarias para que este se elabore en las mismas condiciones en que fue autorizado³⁵, esto implica que debe de haber una adecuada transferencia de tecnología al maquilador.
- III. Que en la etiqueta del producto se identifique el domicilio del establecimiento elaborador y el nombre y domicilio del titular del registro, cuando el proceso externo de fabricación se realice en forma continua por más de trescientos sesenta días³⁶, esto aplica en establecimientos que sean fabricantes y este indicado en el Registro Sanitario, así como en el marbete del producto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Referente a la NOM-059-SSA-1993 en la cual una sección hace mención a las maquilas, esta establece algunos puntos que son importantes conocer al realizar una maquila

9.7 Maquilas ⁽⁷⁾

9.7.1 Las responsabilidades entre el maquilador y el contratante deben estar claramente establecidas en un contrato que debe comener, además de los aspectos comerciales, las especificaciones de proceso, producto y rendimiento. ⁽⁷⁾

9.7.2 El contratante debe notificar por escrito a la SSA las partes del proceso a realizar por el maquilador. ⁽⁷⁾

9.7.3 En el contrato de maquila el contratante asume la responsabilidad de la calidad del producto. ⁽⁷⁾

9.7.4 El maquilador debe proporcionar al contratante la documentación original referente a la fabricación del producto maquilado. ⁽⁷⁾

9.7.5. El contratante debe tener la posibilidad de supervisar la fabricación de su producto. ⁽⁷⁾

9.7.6 El contratante debe asegurar que los productos o materiales enviados por el maquilador se ajusten a las especificaciones. ⁽⁷⁾

Todos estos puntos se refieren en especial a que al realizarse un proceso ya sea de fabricación, acondicionamiento o a granel, se garantice que no existan modificaciones en el proceso que pueda alterar las especificaciones del producto y así garantizar que la calidad y estabilidad del medicamento no se vea alterada.

3. Tipos de Maquila.

Como ya se mencionó, la maquila es un convenio tanto comercial como tecnológico en donde dos establecimientos están de mutuo acuerdo en llevar a cabo un proceso, estos establecimientos pueden estar o no en el territorio nacional, al igual que el producto a fabricar no se comercialice en el mismo, es así como existen dos tipos de maquila.⁽¹³⁾

1. Maquila Nacional.
2. Maquila Internacional.

3.1. Maquila Nacional.

La Maquila nacional es la que más se genera, es aquella en donde el producto se comercializará en el territorio nacional o para exportación donde el maquilado como el maquilador están dentro del territorio nacional⁽¹³⁾ y se revisa toda la documentación referente al producto:

Registro Sanitario vigente.

Proyectos de Marbete autorizados por la Secretaría de Salud.

Ordenes de producción y / o acondicionamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los procedimientos empleados en el proceso a realizar, que deben de ser autorizados por el Responsable Sanitario del maquilado y

El proceso podrá en todo momento ser verificado por medio de una visita de verificación sanitaria federal

3.2. Maquila Internacional.

La maquila internacional es cuando el establecimiento esta ubicado fuera del país y el producto se comercializará dentro del territorio nacional, y al mismo tiempo puede ser exportado⁽¹²⁾, en este tipo de maquilas se solicita la siguiente información por parte de la Secretaría:

- Autorización emitida por el Ministerio de Salud del país de origen, donde se realizará el proceso, especificando que el laboratorio cuenta con el equipo, instalaciones y certificado de buenas prácticas de fabricación.
- Procedimientos Normalizados de Operación para cada proceso a realizar.
- Registro Sanitario del producto
- Contrato especificando responsabilidades, proceso y los motivos de la maquila.
- Proyectos de Marbete para la presentación a comercializar en el país.

Esto es con la finalidad de garantizar que el proceso que se realice se apegue a los criterios de calidad y fabricación internacionales referente a un medicamento.

FALLA DE ORIGEN

4. Etiquetado.

La NOM-072-SSA1-1993, establece los requisitos y condiciones que debe de presentar un medicamento en donde el fabricante no es el titular del registro y se define lo siguiente:

4.1.7 "Etiqueta cualquier marbete, redondo, marca o imagen grafica que se haya escrito, impreso, marcado, marcado en relieve o en hueco, grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible de contener el medicamento incluyendo el envase mismo."⁽¹¹⁾, esta información es imprescindible tanto comercialmente como legalmente, ya que es la identificación de cada medicamento o grupo de medicamentos para su venta y suministro, así como para orientar y advertir al usuario sobre el adecuado y seguro consumo de estos. Dicho texto debe de ser autorizado por la Secretaria de Salud ya sea al obtener el registro o por modificación a las condiciones de registro.⁽¹¹⁾

4.1. Información que debe de contener el etiquetado de medicamentos.⁽¹¹⁾

- Denominación distintiva es el nombre comercial que presenta un medicamento.⁽¹¹⁾
- Denominación genérica es el activo o fármaco que contiene la forma farmacéutica⁽¹¹⁾

Estas denominaciones deberán estar escritas en color contrastante en comparación al fondo, tanto del envase primario como del secundario e impresas en forma legible.⁽¹¹⁾

- Forma farmacéutica es la que se autorizó en el Registro Sanitario del medicamento y no debe figurar entre paréntesis y sin abreviaturas.⁽¹¹⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- **Concentración del Fármaco** la cual se deberá de expresar en peso, volumen, por ciento u otra que correspondan ⁽¹¹⁾
- **Fórmula** debe de contener las proporciones de cada activo y excipientes empleados en la formulación, en el caso de no desear declarar los excipientes o aditivos se deberá de expresar excipientes o vehiculos cbp, esp. ⁽¹¹⁾
- **Dosis** se requiere la expresion "la que el médico señale", excepto los medicamentos de libre venta. ⁽¹¹⁾
- **Vía de administración** ya sea la que corresponde a la forma farmacéutica. ⁽¹¹⁾
- **Datos de conservación y almacenaje.** ⁽¹¹⁾
- **Leyendas de advertencias y precautorias.** ⁽¹¹⁾
- **Clave del Registro Sanitario.** ⁽¹¹⁾
- **Número de lote.** ⁽¹¹⁾
- **Fecha de caducidad.** ⁽¹¹⁾

En donde el Registro Sanitario, número de lote y fecha de caducidad deben de estar tanto en el material de envase secundario como primario.

- **Datos del fabricante** en todos los casos se deberá de expresar claramente la información sobre el fabricante y en su caso la del comercializador del producto cuando se trate de líneas de comercialización exclusivas. ⁽¹¹⁾

Cuando el fabricante sea el titular del registro sanitario. ⁽¹¹⁾

Hecho en México por :

Razón Social:

Domicilio _____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Cuando el fabricante sea diferente al titular del registro sanitario se deberá de expresar:⁽¹¹⁾

Hecho en (país) por

Razón Social

Domicilio _____

Acondicionado o distribuido por :

En el caso de Maquila nacional como internacional.⁽¹¹⁾

Hecho (país) por:

Razón Social

Domicilio: _____

Para : Razón Social.

Domicilio: _____

En el domicilio deberá aparecer los siguientes datos, nombre de la calle, número y colonia, ciudad, estado, en su caso, código postal o su equivalente y país.⁽¹¹⁾

- **Símbolo o logotipo del establecimiento.**⁽¹¹⁾
- **Contenido** deberá de expresar la descripción del producto e indicar el número de unidades, volumen o peso.⁽¹¹⁾
- **Precio máximo al público.**⁽¹¹⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. Puntos a considerar al seleccionar a un Maquilador.

5.1. Contrato comercial asignando responsabilidades. ⁽¹³⁾

Contrato comercial entre el titular del registro y el maquilador en el cual se asignan costos por unidad del producto, tamaño de lotes, tiempos de entrega, realización de estudios de estabilidad a los lotes fabricados, en los casos de robo o pérdida quien pagará la maquila, las técnicas de muestreo ya sea en proceso o como producto terminado, métodos analíticos para materias primas y fármacos, el transporte para ser recibido por parte del maquilado y viceversa, los rendimientos del proceso, el tiempo que durará la maquila y el proceso a realizar.

5.2. Acuerdo técnico. ⁽¹³⁾

Siguiendo las especificaciones del producto o proceso a realizar y el maquilado debe de indicar los puntos críticos que se tienen que controlar o supervisar y los rendimientos de los mismos, si es necesario se debe de capacitar al personal y el mismo del titular podrá visitar en todo momento al maquilador

Se envía la técnicas analíticas del proceso en caso de ser valorado o cuantificado, así como los estudios de estabilidad del medicamento con el equipo empleado y capacidad de los mismos, la calificación del área a emplear y la de llevar a cabo una validación de procesos, es decir como se comporta el lote fabricado a las condiciones de equipo y personal. métodos de limpieza, la calibración del equipo de precisión y medición por parte del contratante con la finalidad de asegurar que los medicamentos fabricados o acondicionados cumplan con las especificaciones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.3. Evaluación del Maquilador. ⁽¹³⁾

La selección del maquilador estará en función de los requisitos legales, técnicos y del cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación, así como la capacidad del maquilador. El maquilado debe elegir que maquilador contratar ya que es el responsable directo del o los procesos que se lleguen a realizar, en donde se evalúa los siguientes puntos

- Que cuente con Licencia Sanitaria que ampare la razón social, domicilio, líneas de fabricación especificando las formas farmacéuticas o las líneas de acondicionamiento.
- Aviso de Responsable Sanitario ya que este será responsable del proceso que se realice.
- Organigrama de la empresa.
- Planos de instalaciones o de las áreas relacionadas al proceso de maquila.
- Diagrama de flujo del proceso de fabricación.
- Relación del equipo indicando la capacidad del mismo.

5.4. Auditoría al Maquilador. ⁽¹³⁾

El maquilado contemplará las mejores opciones en cuanto a la calidad, supervisión, costos servicio y mejoras en el proceso, a la vez establecerá un programa de auditorías para cumplir y complementar la evaluación del maquilador donde se establecerá los puntos a auditar:

- Alcance.
- Guía de verificación.
- Tiempo para realizar la auditoría según el alcance.
- Aspectos críticos respecto a equipos, sistemas, personal y controles del maquilado.
- Plan de acciones correctivas a seguir.

-
- Calificación

Esta verificación es independiente de la evaluación, autorización y vigilancia sanitaria por parte de la Secretaría de Salud

5.5. Transferencia de tecnología. ⁽¹³⁾

Una vez identificado, evaluado, auditado y aprobado el maquilador, conociendo las instalaciones y capacidad del equipo, se lleva a cabo el proceso de transferencia del proceso para producción y /o acondicionamiento que se llevará a cabo, es recomendable que al menos en los tres primeros lotes trabajen conjuntamente el maquilado y el maquilador para verificar el cumplimiento de los parámetros críticos establecidos, los controles del proceso, el monitoreo ambiental cuando aplique, documentos auxiliares como son gráficas de control, registros etc. así como el acondicionamiento del producto ya sea a granel, semiterminado y producto terminado.

La transferencia de los expedientes de producción o acondicionamiento, así como toda información relacionada al proceso, los resultados y conclusiones se reportan para evaluar la transferencia tecnológica.

El reporte de la transferencia del proceso es el documento que garantiza que el producto se fabricó bajo las mismas condiciones que en el establecimiento titular del registro.

5.6. Documentación ⁽¹³⁾

Los procedimientos que tienen que ver directamente con el producto o proceso, debe estar escrito en español e impresos en un medio que asegure su legibilidad, estos son:

-
- a) Personal en donde debe de existir un programa documentado para la capacitación y entrenamiento en las funciones que le sean asignadas, el tipo de uniforme, equipo de protección para evitar la contaminación del producto
 - b) Surtido y traslado de insumos, en el cual indique quien lo va a realizar
 - c) Recepción de insumos como son materiales de empaque, etiquetas o envases primarios o secundarios, los cuales deben de estar diseñados para el producto final
 - d) Limpieza y sanitización de áreas y equipo indicando frecuencia, tipo de limpiador, así como materiales o utensilios de limpieza.
 - e) Operación por cada equipo a emplear.
 - f) Ordenes de producción y acondicionamiento que debe contener copia de la fórmula maestra de acondicionamiento y producción, con número de lote y registro de operaciones.
 - g) Control de proceso en donde cada lote debe de controlarse mediante la orden de producción verificada por el personal autorizado, la orden debe estar a la vista del personal que realiza el proceso antes y después de la producción, el encargado del proceso debe de verificar el equipo y personal.

IV. Objetivo General.

- ✓ Conocer los procesos de fabricación y/o acondicionamiento de las maquilas permanentes y temporales, así como los totales y parciales en el nivel de cumplimiento de la Legislación Sanitaria Vigente en el mantenimiento de la calidad de un medicamento.

• **Objetivos Particulares.**

- ✓ *Clasificar y analizar los procesos de maquila, considerando:*

1) **Temporalidad.**

- Permanente mayor a 360 días.
- Temporal menor a 360 días.

2) **Proceso.**

- Fabricación.
- Acondicionamiento.

3) **Formas Farmacéuticas.**

- Sólidos.
- Líquidos.
- Semisólidos.
- Estériles.

4) **Mercado.**

- Público.
- Privado.
- Exportación.

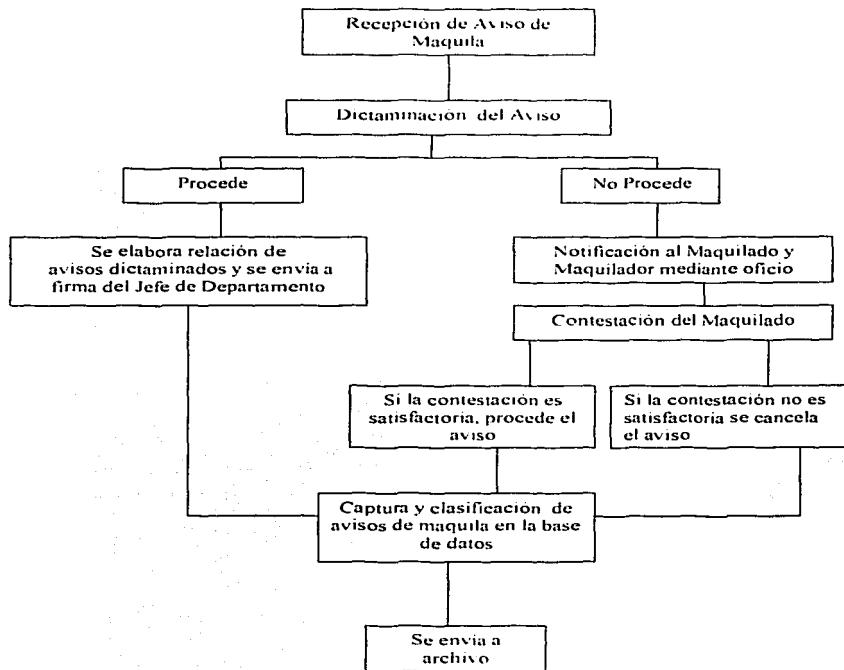
- ✓ *Generar un padrón de Maquiladores permanentes.*

V. Hipótesis:

Debido a la tendencia de la Industria Farmacéutica a realizar procesos por medio de Maquiladores, se plantea que al menos el 95 % de los maquiladores de manera permanente o temporal que realicen un proceso de acondicionamiento o fabricación total o parcial, que ingresaron avisos de maquila en el periodo de febrero del 2002 a febrero del 2003 en la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, en la Dirección de Evaluación de Procesos en la Industria Farmacéutica, cumplan con la Legislación Sanitaria Vigente.

VI. Diagrama de la Metodología

en un Aviso de Maquila



VII. Metodología

1 Revisión de documentos legales del maquilado y maquilador en el formato SSA-03-038, la cual debe contener

- ⇒ Nombre del establecimiento
- ⇒ Razón Social
- ⇒ Licencia de funcionamiento.
- ⇒ Responsable Sanitario.
- ⇒ Número de aviso de maquila.
- ⇒ Ubicación del establecimiento.

2. Nombre del producto.

- ⇒ Cantidad por lote.
- ⇒ Cantidad total
- ⇒ Forma farmacéutica
- ⇒ Registro Sanitario.
- ⇒ Presentación.
- ⇒ Nombre genérico del fármaco.
- ⇒ Nombre comercial.
- ⇒ Proceso a realizar
- ⇒ Duración de la maquila.
- ⇒ Números de lotes a maquilar.
- ⇒ Caducidad del medicamento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3 Revisión de la siguiente información

- Licencia Sanitaria del establecimiento la cual debe de estar vigente especificando las líneas de fabricación, las formas farmacéuticas y las líneas de acondicionamiento autorizadas al maquilador, en caso de no indicar las formas farmacéuticas o los procesos a realizar se solicita actualización de la Licencia Sanitaria para incluirla.
- Registro Sanitario del medicamento actualizado, indicando la Razón Social del titular, la fecha de caducidad y la forma farmacéutica del medicamento.
- Proyecto de Marbete actualizado con la forma farmacéutica, dosis del medicamento, nombre del propietario del Registro Sanitario y el fabricante.

4. Dictaminar el aviso de maquila.

A) Si procede se dictamina el aviso de maquila y se envía a archivo.

B) No procede se envía escrito al maquilado y maquilador para que implemente las acciones correctivas correspondientes o petición de documentos relacionados al proceso como los PNO'S involucrados, cuando el contratante emita la información solicitada, si es satisfactoria se emite oficio confirmando la vigencia de la maquila, indicando el número de aviso de maquila, el proceso y la forma farmacéutica a realizar.

Si no procede se envía oficio al maquilado ratificando que no procede el aviso.

5 Captura y clasificación de maquilas de Febrero 2002 a Febrero 2003 y clasificar de acuerdo con los criterios:

5.1. Duración:

1. Permanente 12 meses.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-
- II Temporal de 1 a 11 meses

5.2. Procesos

- I Fabricación
- II Acondicionamiento.

5.3. Formas farmacéuticas:

- ✓ Sólidas.
- ✓ Líquidas
- ✓ Estériles.
- ✓ Semisólidas.

5.4. Tipo de mercado:

- I. Venta al Sector Privado.
- II. Muestra Médica.
- III. Sector Salud.
- IV. Genérico Intercambiable.
- V. Exportación.
- VI. Transferencia Tecnológica para modificaciones al Registro Sanitario.

5.5. Padrón:

- I. Productos con Registro Sanitario autorizado para que otro establecimiento sea el fabricante permanente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VIII. Resultados.

En el transcurso de febrero del 2002 a febrero del 2003, en la Dirección General de Insumos y Tecnología para la Salud, se obtuvieron los siguientes resultados

Tabla 1. Duración del proceso.

Meses	Total de avisos.	Porcentaje.
12	1704	55.57
1 a 11.	1362	44.43
Total	3066	100

Tabla 2. Proceso.

Procesos.	Total de avisos.	Porcentaje.
Fabricación	1776	57.92
Acondicionado	1290	42.08
Total	3066	100

Tabla 3. Formas Farmacéuticas.

Formas Farmacéuticas.	Total de avisos.	Porcentaje.
Sólidas	1342	46.67
Estéres	690	22.53
Líquidas	571	18.64
Semisólidas	373	12.16
Total	3066	100

Tabla 4. Tipo de Mercado.

Presentación.	Total de avisos.	Porcentaje.
Venta al Sector Privado	2273	73.63
Sector Salud	361	11.77
Muestra Médica	300	9.78
Transferencia de Tecnología	66	2.25
Exportación	54	2.15
Genérico Intercambiable	12	0.391
Total	3066	100

Tabla 5. Maquilas.

Tipo.	Total de avisos.	Porcentaje.
No autorizadas en el Registro Sanitario	1731	56.46
Autorizadas desde el Registro Sanitario	1335	43.54
Total	3066	100

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 6. Cancelación de avisos de maquila.

Cancelación de Avisos Solicitados por una parte	Total de avisos.	Porcentaje.
Incumplimiento a Sistemas Críticos del Establecimiento	78	29.43
Transferencia de Procedimientos y Tecnología Incompleta	8	3.02
Licencia Sanitaria sin inclusión de líneas de proceso o formas farmacéuticas	28	10.57
Registro Sanitario y Proyectos de Marbete no Actualizados.	7	2.64
	144	54.40
Total	265	100

Tabla 7. Aviso de Maquilas.

Tipo de maquila	Número	Por ciento
Parciales	1849	60.31
Totales	1217	39.69
Total	3066	100

PADRÓN DE MAQUILAS PERMANENTES AUTORIZADAS EN EL

REGISTRO SANITARIO.

<i>Titular del Registro</i>	<i>Fabricante</i>
Alcon Laboratorios, S.A. de C.V.	Blistik, S.A.
Altana Pharma, S.A. de C.V.	Eli y Lilly y Cia. de México, S.A. de C.V.
Antibióticos de México, S.A. de C.V.	Laboratorios Pisa, S.A. de C.V.
Aplicaciones Farmacéuticas, S.A. de C.V.	Productos Científicos, S.A. de C.V.
Aplicaciones Farmacéuticas, S.A. de C.V.	Farmabiot, S.A. de C.V.
Arlex de México, S.A. de C.V.	Farmacéutica Wandel, S.A. de C.V.
Armstrong Laboratorios de México, S.A. de C.V.	Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
Asofarma de México, S.A. de C.V.	Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
Asofarma de México, S.A. de C.V.	Emifarma, S.A. de C.V.
Aventis Pharma, S.A. de C.V.	Plasti Estéril, S.A. de C.V.
Aventis Pharma, S.A. de C.V.	Farmaqro, S.A. de C.V.
Aventis Pharma, S.A. de C.V.	Organon Mexicana, S.A. de C.V.
Aventis Pharma, S.A. de C.V.	Industria Dulcera Mexicana, S.A. de C.V.
Baxter, S.A. de C.V.	Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V.
Bayer de México, S.A. de C.V.	Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
Bayer de México, S.A. de C.V.	Eli y Lilly y Cia. de México, S.A. de C.V.
Biomep, S.A. de C.V.	Farmacéutica Wandel, S.A. de C.V.
Boehringer Ingelheim Promeco, S.A. de C.V.	Abbott Laboratories de México, S.A. de C.V.
Boehringer Ingelheim Promeco, S.A. de C.V.	Farmabiot, S.A. de C.V.
Bristol Myers Squibb de México, S. de R. L. de C.V.	Mead Johnson de México, S. de R. L. de C.V.
Bristol Myers Squibb de México, S. de R. L. de C.V.	Industria Dulcera Mexicana, S.A. de C.V.
Bruluaaga, S.A. de C.V.	Laboratorios Pisa, S.A. de C.V.
Carter Wallace, S.A.	Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
Carter Wallace, S.A.	Laboratorios Keton de México, S.A. de C.V.
Degort S Chemical, S.A. de C.V.	Progela, S.A.
Farmaqro, S.A. de C.V.	Laboratorios Zerboni, S.A.
Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.	Farmacéutica Wandel, S.A. de C.V.
Gelpharma, S.A. de C.V.	Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V.
Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	Alcon Laboratorios, S.A. de C.V.
Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	Syntex, S.A. de C.V.
Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.	Grisi Hnos, S.A. de C.V.
Grisi Hnos, S.A. de C.V.	Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
ICN Farmacéutica, S.A. de C.V.	Laboratorios Keton, S.A. de C.V.
ICN Farmacéutica, S.A. de C.V.	Laboratorios Grossman, S.A. de C.V.
Industria Farmacéutica Andromaco, S.A. de C.V.	Bonaplast, S.A. de C.V.
Industrias Químico Farmacéuticas Americanas, S.A. de C.V.	Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Titular del Registro

Industrias Suanca, S.A. de C.V.
 Ivax Pharmaceuticals México, S.A. de C.V.
 Ivax Pharmaceuticals México, S.A. de C.V.
 Janssen Cilag, S.A. de C.V.
 Laboratorios Alpha, S.A. de C.V.
 Laboratorios Columbia, S.A. de C.V.
 Laboratorios Columbia, S.A. de C.V.
 Laboratorios Columbia, S.A. de C.V.
 Laboratorios Diba, S.A.
 Laboratorios Diba, S.A.
 Laboratorios Grossman, S.A.
 Laboratorios Grossman, S.A.
 Laboratorios Hormona, S.A. de C.V.
 Laboratorios Liomont, S.A. de C.V.
 Laboratorios Liomont, S.A. de C.V.
 Laboratorios Pizzard, S.A. de C.V.
 Laboratorios Quimica Son S, S.A. de C.V.
 Laboratorios Quimica Son S, S.A. de C.V.
 Laboratorios Quimica Son S, S.A. de C.V.
 Laboratorios Salus, S.A. de C.V.
 Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V.
 Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V.
 Laboratorios Sardel de Xalapa, S.A. de C.V.
 Laboratorios Silanes, S.A. de C.V.
 Laboratorios Tertier, S.A. de C.V.
 Laboratorios Zerboni, S.A.
 Lemery, S.A. de C.V.
 Mead Johnson de México, S. De R. L. de C.V.

Novag Infancia, S.A. de C.V.
 Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.
 Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.
 Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.
 Nucitec, S.A. de C.V.
 Pharmacia & Upjohn, S.A. de C.V.
 Precimex, S.A. de C.V.
 Precimex, S.A. de C.V.
 Probiomed, S.A. de C.V.
 Productos Científicos, S.A. de C.V.
 Productos Farmacéuticos Collins, S.A. de C.V.
 Productos Farmacéuticos, S.A. de C.V.
 Productos Farmacéuticos, S.A. de C.V.
 Productos Roche, S.A. de C.V.
 Productos Roche, S.A. de C.V.
 Productos Roche, S.A. de C.V.

Maquilador

Laboratorios Zerboni, S.A.
 Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
 Loeffler, S.A. de C.V.
 Aventus Pharma, S.A. de C.V.
 Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
 Laboratorios Keton de México, S.A. de C.V.
 Industria Dulcera Mexicana, S.A. de C.V.
 Laboratorios Pisa, S.A. de C.V.
 Ion Beam
 Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
 ICN Farmacéutica, S.A. de C.V.
 Laboratorios Keton de México, S.A. de C.V.
 Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V.
 Pharmagen, S.A. de C.V.
 Farmabiot, S.A. de C.V.
 Laboratorios Cryopharma, S.A. de C.V.
 Antibióticos De Puebla, S.A. de C.V.
 Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
 Laboratorios Pisa, S.A. de C.V.
 Laboratorios Cryopharma, S.A. de C.V.
 Laboratorios Hormona, S.A. de C.V.
 Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.
 Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
 Progela, S.A.
 Laboratorios Columbia, S.A. de C.V.
 Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
 Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
 Bristol Myers Squibb de México, S. de R. L. de C.V.
 Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
 Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
 Lakeside de México, S.A. de C.V.
 Glaxosmithkline México, S.A. de C.V.
 Laboratorios Goñi S, S.A. de C.V.
 Productos Roche, S.A. de C.V.
 Laboratorios Pisa, S.A. de C.V.
 Laboratorios Kener, S.A. de C.V.
 Laboratorios Goñi S, S.A. de C.V.
 Aplicaciones Farmacéuticas, S.A. de C.V.
 Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.
 Laboratorios Keton de México, S.A. de C.V.
 Laboratorios Pisa, S.A. de C.V.
 Syntex, S.A. de C.V.
 Bonaplast, S.A. de C.V.
 Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

Titular del Registro

Productos Roche, S.A. de C. V.
Proquigama, S.A. de C. V.
Protein, S.A. de C. V.
Provit, S.A. de C. V.
Química Franco Mexicana Nordin, S.A. de C. V.
Química y Farmacia, S.A. de C. V.
Química y Farmacia, S.A. de C. V.
Rudefsa, S.A. de C. V.
Rudefsa, S.A. de C. V.
Rudefsa, S.A. de C. V.
Sanofi Synthelabo de México, S.A. de C. V.
Schwabe México, S.A. de C. V.
Schwabe México, S.A. de C. V.
Serral, S.A. de C. V.
Serral, S.A. de C. V.
Serral, S.A. de C. V.
Siegfried Rhein, S.A. de C. V.
Sintefar, S. de R. L. De C. V.
Syntex, S.A. de C. V.
Tecnofarma, S.A. de C. V.
Tecnofarma, S.A. de C. V.
Tecnofarma, S.A. de C. V.
Tecnofarma, S.A. de C. V.
Undra, S.A. de C. V.
Vitae Laboratorios, S.A. de C. V.

Maquilador

Janssen Cilag, S.A. de C. V.
Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C. V.
Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C. V.
Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C. V.
Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C. V.
Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C. V.
Perrigo de México, S.A. de C. V.
Sanofi Synthelabo de México, S.A. de C. V.
Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C. V.
Laboratorios Pisa, S.A. de C. V.
Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C. V.
Laboratorios Kendrick, S.A.
Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C. V.
Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C. V.
Farmabiot, S.A. de C. V.
Farmaceutica Wandel, S.A. de C. V.
Laboratorios Columbia, S.A. de C. V.
Janssen Cilag, S.A. de C. V.
Searle de México, S.A. de C. V.
Antibióticos de Puebla, S.A. de C. V.
Bruluagsa, S.A. de C. V.
Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C. V.
Laboratorios Keton de México, S.A. de C. V.
Schering Plough, S.A. de C. V.
Gelpharma, S.A. de C. V.

Total de maquiladores permanentes que ingresaron un tramite durante 13 meses : 106

Comprobante de
aviso de maquila
empleado desde
febrero del 2002 a
enero 2003

**COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍAS PARA LA SALUD
COMPROBANTE DE AVISO DE MAQUILA
DE INSUMOS PARAFARMACÉUTICOS**



NO AMM-0200-2002

México, D.F. a 12 de Septiembre de 2002.

En atención a su aviso de fecha 11 de Septiembre de 2002, con No. De entrada 23MM22-406625 y con fundamento en el artículo 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, en el Artículo 203 de la Ley General de Salud y Artículo 10 del Decreto de Creación de la Comisión Federal Contra riesgo Sanitarios y sin interferir con las Disposiciones de otras Dependencias Oficiales, se expide el presente comprobante de aviso de Maquila.

MAQUILADO

*Nombre del propietario:
Razón Social o Denomin.:*
Licencia o Aviso :
Calle y No.:
Colonia y/o localidad:
Delegación o Municipio:
Entidad:
Responsable:

Código Postal:
Teléfono y/o fax:
No. Aviso o Aut.

MAQUILADOR:

*Nombre del propietario:
Razón Social o Denomin.:*
Licencia o Aviso :
Calle y No.:
Colonia y/o localidad:
Delegación o Municipio:
Entidad:
Responsable:

Código Postal:
Teléfono y/o fax:
No. Aviso o Aut.

PRODUCTO A MAQUILAR:

<i>Nombre</i>	<i>Cant. X lote</i>	<i>Cant. Total</i>	<i>form. Farm.</i>	<i>Rec. San.</i>
<i>Presentación</i>	<i>Nombre Genérico</i>		<i>Principio Activo.</i>	

<i>Proceso(s) a Maquilar</i>	<i>Duración de la Maquila</i>	<i>Número(s) de Lotets)</i>

SELLO OFICIAL	FIRMA DE QUIEN ELABORO
----------------------	-------------------------------

1. De no ser utilizado este comprobante deberá regresarse para su cancelación.
2. Cualquier cambio o modificación a los datos señalados anularán el presente comprobante. El cual tendrá una vigencia igual a la duración de la maquila.
3. En caso de estupefactivos o psicotrópicos deberá reportarse cada tres meses un informe de la producción a esta dirección general.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

VIII. Análisis de Resultados.

Duración del Proceso.

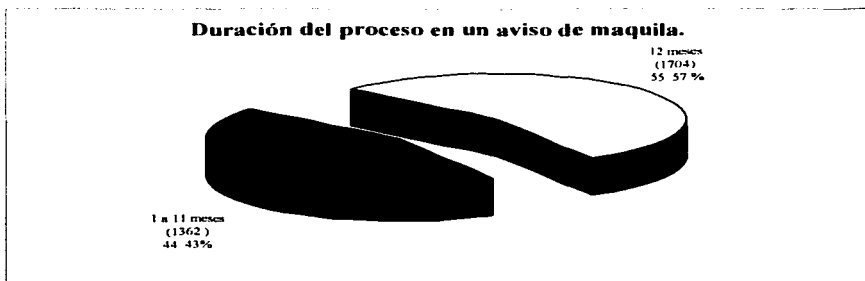


Gráfico 1. Duración del proceso a realizar en un aviso de maquila de febrero 2002 a febrero 2003.

En el transcurso de 13 meses, la duración de los avisos de maquila respecto a un proceso ya sea para fabricación o acondicionamiento fue mayor a 12 meses en un 55.57 % de los avisos sometidos y en un 44.43 % correspondieron a procesos de 1 a 11 meses de duración, ver tabla 1, pág. 52.

La duración de la mayoría de las maquilas temporales fue de 1 a 2 meses para llevar a cabo los procesos de acondicionamiento secundario, como etiquetado, empaquetado, emplayado ; y en una menor proporción los procesos parciales de fabricación (no más de 5 avisos mensuales).

En el periodo de 3 meses, se mostró un comportamiento de maquilar lotes para transferencia de tecnología (15 avisos sometidos) y para estudios de estabilidad (66 avisos sometidos), siendo un total de 81 avisos por parte de la industria farmacéutica, éstos aunque no son trascendentales en

Relación al número de avisos de maquila ingresados, son de gran significancia ya que muchos lotes fabricados de medicamentos son por maquiladores recientes para la obtención del Registro Sanitario de nuevos productos o para modificaciones en la formulación y materiales de empaque primario, en donde el maquilador en el caso de nuevos medicamentos puede ser el fabricante ya establecido en la autorización

El tiempo de 11 meses, es importante debido a que muchos avisos presentados eran destinados para el Sector Salud, cabe mencionar que el tiempo de duración de estos procesos está establecido por la dependencia, ya que para llevar a cabo la compra de medicamentos, la institución otorga un plazo de entrega, muchos de los avisos eran de principios activos como antibióticos, diuréticos, analgésicos y antidepresivos.

En cuanto al periodo de 12 meses, los avisos de maquila sometidos fueron para los procesos de fabricación y acondicionamiento por parte del maquilador, que en la mayoría de los casos son maquiladores permanentes para medicamentos que requieren procesos ó condiciones especiales como son la esterilización de productos ya contenidos en su material de empaque por radiación, la fabricación de productos hormonales o preparados oftálmicos y cápsulas de gelatina blanda. Así también en procesos de acondicionamiento primario y secundario para medicamentos de importación que serán comercializados dentro del país.

Proceso.

Tipo de proceso.

Fabricación
(1776)
57.96 %



Acondicionado
(1290)
42.04 %

Gráfico. 2 Tipo de proceso a realizar de febrero 2002 a febrero 2003.

En cuanto a los tipos de procesos solicitados, ver tabla 2, pág. 52, la mayoría son para la fabricación .

Fabricación y acondicionado.	39.69
Fabricación.	10.64
Esterilizado.	3.04
Encapsulado.	2.47
Granulado.	0.78
Tableteado.	0.56
Grageado.	0.45
Mezclado.	0.22
Liofilizado.	0.11
Total.	57.96

Cuadro 1. Procesos solicitados por la Industria Farmacéutica durante el periodo de febrero 2002 a febrero 2003.

Como se observa en el cuadro 1 respecto al tipo de proceso, se obtuvieron un total de 1776 avisos correspondientes a un 57.96 % del total de avisos de maquilas, en el proceso de fabricación en

General los maquiladores permanentes corresponden a un 48.15 %; el resto son maquiladores temporales con un 9.81 %, donde se solicitaron por oficio a los maquilados que enviarán los procedimientos normalizados de operación al maquilador para cada proceso a realizar, así como los primeros tres lotes fabricados fueran sometidos a estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo para comprobar el cumplimiento de las especificaciones y de su estabilidad. En el caso de que el proceso fuera permanente, mayor a 365 días, las modificaciones al Registro Sanitario por parte del titular del registro para garantizar que el medicamento fabricado cumpla con los estándares de calidad del establecimiento maquilado.

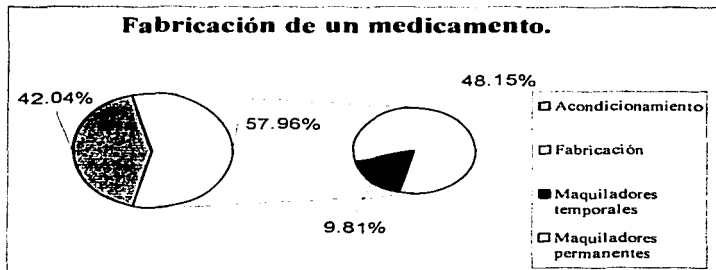


Gráfico 3. Tipo de maquiladores que intervinieron en la fabricación de febrero 2002 a febrero 2003.

Por la importancia que presenta la fabricación, los procesos de fabricación y acondicionado juntos solicitados en un aviso de maquila se integraron en esta lista debido a la prioridad que presenta la manufactura, se obtuvieron un total de 1217 avisos, correspondiendo el 39.69 % a la fabricación.

Dentro de la fabricación la esterilización es uno de los procesos críticos a controlar dentro de una forma farmacéutica que será administrada en una vía I.M, I.V y oftálmica, la esterilización se

Presentó en productos como soluciones, suspensiones inyectables, materias primas y en materiales de empaque como frascos vacíos, tapas o goteros, ésto se realizó sólo en cuatro establecimientos dedicados como el Instituto de Investigaciones Nucleares, donde al igual que en el caso de maquiladores temporales se solicitaron los procedimientos de operación, así como la cantidad y tiempo a someter el producto a radiación y los resultados del proceso.

Los procesos relacionados a las formas farmacéuticas sólidas como son el encapsulado, tableteo, grageado, granulado y mezclado se realizaron por maquiladores temporales y se solicitaron los PNO'S del proceso y los resultados de los lotes fabricados, demostrando con esto que muchos avisos eran para un proceso u operación unitaria de la forma farmacéutica como tal.

El proceso de liofilización se presentó en especial para soluciones inyectables y principios termolábiles, sensibles a condiciones de temperatura elevadas como vitaminas u hormonales para darle mayor estabilidad a la presentación, este es menor debido al tipo de procesos referente al equipo, tecnología y personal siendo pocos los establecimientos que cuentan con estos requisitos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El proceso de acondicionamiento presentó un 42.04 % de avisos de maquila sometidos, siendo los procesos de acondicionamiento secundario mayores a los primarios en relación al por ciento como se observa en el cuadro 2 y 3.

1. Acondicionamiento primario

Emblistar	6.70
Llenado	2.64
Envasado	0.71
Ensobreteado	0.47
Total	10.53

Cuadro 2. tipo de acondicionamiento primario solicitado por la Industria Farmacéutica durante febrero 2002 a febrero 2003.

2. Acondicionado Secundario

Acondicionado	28.02
Etiquetado	2.25
Revisado	1.00
Emplayado	0.20
Total	31.47

Cuadro 3. tipo de acondicionamiento secundario solicitado por la Industria Farmacéutica durante febrero 2002 a febrero 2003.

Estos procesos se solicitaron en gran medida por establecimientos donde el producto es importado para su acondicionamiento, tanto primario como secundario y ser distribuido para su comercialización en territorio nacional.

También se presentó la maquila entre establecimientos del mismo grupo corporativo, por no tener las líneas de fabricación o acondicionamiento para la forma farmacéutica del medicamento.

TRABAJO CON
FALLA DE ORIGEN

Acondicionamiento de un medicamento.

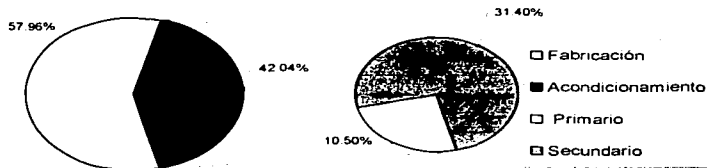


Gráfico 4. Tipo de acondicionamiento solicitado en la fabricación de un medicamento.

El acondicionamiento primario, cuadro 2, se presentó en los procesos de emblistado, llenado, envasado y ensobretado, donde los establecimientos presentaban sus órdenes y procedimientos para realizar el acondicionamiento del producto, los controles en la forma farmacéutica y muchos de estos procesos se sometieron para diversas especialidades farmacéuticas, siendo las principales los sólidos y líquidos.

El acondicionamiento secundario, cuadro 3, fue etiquetado, empaquetado y revisado presentándose estos para formas estériles como soluciones, suspensiones y gotas oftálmicas ya que se revisa el medicamento para comprobar que no presentan partículas extrañas y se coloca la etiqueta del producto.

El empaquetado se presentó para formas sólidas o productos donde su venta requiere más de dos piezas.

La mayor parte del proceso de acondicionado secundario se debió a laboratorios con casa matriz en el extranjero y sólo distribuyen el medicamento en el mercado, presentando en la documentación un informe sobre visitas de verificación sanitaria a los establecimientos maquiladores para demostrar que cumplen con la regulación sanitaria vigente.

Entre los laboratorios dedicados especialmente al acondicionado primario y secundario están Roto Pack de México, S. A., Grupo Jamaro, S. A. de C. V. y Empaquim, S. A. de C.V.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Formas farmacéuticas.

Formas Farmacéuticas solicitadas por la Industria Farmacéutica.

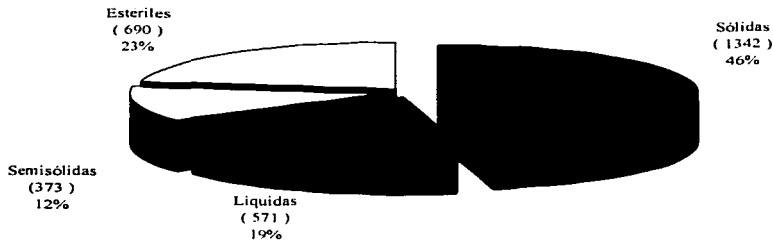


Gráfico 5. Tipo de Formas Farmacéuticas solicitadas en un aviso de maquila de febrero 2002 a febrero 2003.

En cuanto a las formas farmacéuticas, se presentó el comportamiento esperado, ver tabla 3, pág. 53, ya que en la Industria Farmacéutica las más comercializadas y conocidas son las sólidas con un total de 46.67 %, estas fueron:

Forma Farmacéutica	Porcentaje
Tabletas	18.45
Cápsulas	14.31
Grageas	2.99
Cápsulas de Gelatina Blanda	1.89
Polvos	1.89
Tabletas Efervescentes	1.59
Pastillas	1.17
Perlas	0.84
Tabletas de Liberación Controlada	0.78
Tabletas Masticables	0.71
Cápsulas de Liberación Prolongada	0.68
Grageas de Liberación Prolongada	0.45
Tabletas Sublinguales	0.16

Cuadro 4. tipo de especialidades farmacéuticas sólidas solicitadas por la Industria Farmacéutica durante febrero 2002 a febrero 2003.

Como se muestra en el cuadro 4, las tabletas siguen siendo las mas solicitadas para un proceso de acondicionamiento o fabricación debido a su fácil manejo y transporte. en segundo lugar las capsulas. más no así en el caso de presentaciones que requieren mas controles en relación al proceso, equipo y tecnología como las cápsulas de gelatina blanda, perlas, grageas de liberación prolongada o tabletas sublinguales en donde su fabricación principalmente por parte de maquiladores es muy reducida, lo que indica que no toda la industria cuenta con equipos, tecnología y personal capacitado ya sea por costos o demanda de la presentación.

En segundo lugar las formas farmacéuticas de mayor demanda son las estériles con un 22.53 % de avisos solicitados. Se esperaría que estas presentaciones tuvieran una menor demanda ya que se requieren de áreas, equipo e instalaciones específicas para su fabricación así como de personal especializado. Se observó que en su mayoría éstas eran solicitadas por maquiladores permanentes, es decir, fabricantes de la forma farmacéutica establecidos desde el Registro Sanitario, y en ciertos casos por maquiladores temporales, donde los procesos tenían que ver directamente con el acondicionamiento secundario de las soluciones inyectables, revisión de ampollitas o diluyentes, etiquetado, colocar agua o diluyentes y colocar las presentaciones en envase secundario.

Las formas farmacéuticas estériles, presentaron una menor tendencia a su autorización debido a no contar en su documentación con las especialidades farmacéuticas establecidas en sus Licencias Sanitarias de los establecimientos maquiladores y los avisos presentaban direcciones o Registros Sanitarios con otra ubicación, las especialidades fueron las siguientes (cuadro 5):

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tipo de Especialidad Farmacéutica y Porcentaje

Soluciones Inyectables	17.40
Suspensiones Inyectables	3.22
Soluciones Oftálmicas	1.33
Aerosoles	0.25
Soluciones Oricas	0.16
Colirios	0.09

Cuadro 5. tipo de especialidades farmacéuticas estables solicitadas por la Industria Farmacéutica durante febrero 2002 a febrero 2003

En tercer lugar, las formas farmacéuticas solicitadas para un proceso de maquila fueron los líquidos con un 18.62 %, donde la tendencia fue la siguiente

Tipo de Especialidad Farmacéutica y Porcentaje

Suspensiones	10.82
Soluciones	5.80
Jarabes	1.59
Emulsiones	0.29
Elixires	0.03
Gotas	0.03
Suspensiones en Gotas	0.03

Cuadro 6. tipo de especialidades farmacéuticas líquidas solicitadas por la Industria Farmacéutica durante febrero 2002 a febrero 2003

Se esperaba que estas formas farmacéuticas líquidas fueran la segunda en importancia en procesos solicitados en un aviso de maquila debido a que muchos establecimientos contienen líneas de fabricación para líquidos, así también algunos medicamentos se presentan en forma líquida para su venta después de los sólidos, y están destinados para el sector infantil o geriátrico, en este tipo de presentaciones, cuadro 6, las suspensiones fueron las de mayor tendencia presentaron, esto debido a que muchas suspensiones contienen como principio activo un antibiótico y se mostró que los procesos solicitados fueron los de fabricar y acondicionar por parte de un gran número de maquiladores permanentes, lo que garantiza la calidad del medicamento, en segundo sitio las

Soluciones fueron las más solicitadas y en tercer lugar los jarabes, no así las presentaciones para un sector dirigido a los niños como son las gotas pediátricas con una menor tendencia.

Las formas farmacéuticas semisolidas son las que menor número de avisos obtuvo, siendo el 12.16 % del total, en donde al igual que las formas farmacéuticas líquidas y estériles, los procesos fueron realizados por maquiladores permanentes

Especialidad Farmacéutica	Porcentaje
Cremas	5.00
Geles	3.02
Supositorios	1.74
Ovulos	1.05
Unguentos	0.73
Parches	0.27
Pomadas	0.18
Pastas	0.09
Gomas	0.05

Cuadro 7 tipo de especialidades farmacéuticas semisolidas solicitadas por la Industria Farmacéutica durante febrero 2002 a febrero 2003

Los resultados se muestran en el cuadro 7, donde las cremas son las que mayor demanda presentaron, siendo los procesos de fabricación más solicitados para esta forma farmacéutica, motivo por el cual los controles son más complicados que las demás, en cuanto al tipo de medicamento se solicitaron para antimicóticos, desinflamantes, analgésicos y para problemas de cicatrización, en segundo lugar los geles fueron la siguiente especialidad y al igual que las cremas estas fueron en su mayoría para fabricación y acondicionamiento por parte de maquiladores permanentes para problemas de golpes o torceduras, en tercer lugar los supositorios se destinaron para el sector infantil con efecto antipirético, así como laxantes para recién nacidos y en su mayoría correspondieron a un acondicionamiento secundario, las demás formas farmacéuticas no son significativas ya que sólo se ingresaron menos de 10 avisos por cada especialidad para un proceso.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por último las formas farmacéuticas más solicitadas en la industria farmacéutica para un proceso ya sea de fabricación, acondicionado o ambos fueron

Tipo de Especialidad Farmacéutica	Número de avisos	Porcentaje
Tabletas	566	18.46
Soluciones inyectables	534	17.41
Cápsulas	439	14.31
Suspensiones	332	10.82
Soluciones	178	5.80
Cremas	109	3.55
Suspensiones Inyectables	99	3.22
Grageas	92	3.00
Geles	66	2.15
Cápsulas de Gelatina Blanda.	58	1.89
Jarabes.	49	1.59
Total	2522	82.2

Cuadro 8. tipo de formas farmacéuticas más solicitadas durante febrero 2002 a febrero 2003.

En donde se muestra en el cuadro 8, las tabletas y las soluciones inyectables son las que más se solicitan para un proceso de fabricación o acondicionamiento por parte de la industria farmacéutica.

En relación a las cápsulas también se mostró que es una de las formas farmacéuticas más solicitadas por su fácil fabricación y acondicionamiento, ya que gran cantidad de productos o medicamentos se presentan en esta forma ya sea como antibiótico, antimicótico, analgésico, etc. se observa que los semisólidos no son muy solicitados ya que sólo las cremas están dentro de las diez mas solicitadas y a la vez se presenta una tendencia de fabricar medicamentos en cápsula de gelatina blanda para medicamentos como antigripales o multivitamínicos que se presentan en un menor número debido a que en la Industria Farmacéutica no son muchos los medicamentos y establecimientos que cuentan con equipo, instalaciones y personal para el proceso.

Mercado.

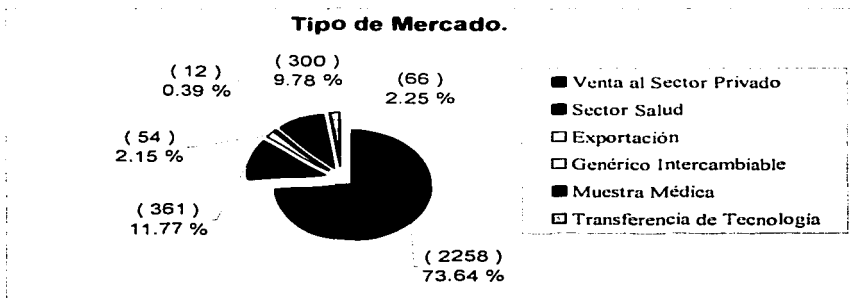
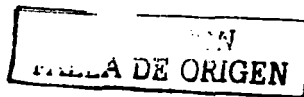


Gráfico 6. Tipo de Mercado al cual esta dirigido un medicamento por la Industria Farmacéutica de febrero 2002 a febrero 2003.

Los resultados obtenidos se observan en la tabla 4, pág. 53, donde el tipo de mercado al cual esta dirigido la mayoría de los medicamentos es el de venta al sector privado, con 2258 avisos sometidos correspondiendo a un 73.63 %, lo que muestra la tendencia de la industria farmacéutica a la venta de los productos en establecimientos como son farmacias, hospitales y centros de distribución.

El sector salud ocupa el segundo lugar con una diferencia muy notoria con 361 avisos en comparación al sector privado ya que sólo un 11.77 % de avisos se sometieron para este tipo de mercado, quizás por los contratos, licitaciones y controles que se generan en este tipo de instituciones, ya que presentan un tiempo de entrega limite, así como constancias de que el establecimiento los puede fabricar.



Las muestras médicas se solicitan en un 97.8 % siendo 300 avisos por parte de los establecimientos en la industria farmacéutica. estas en su mayoría son especialidades como geles, suspensiones, tabletas y cápsulas

La transferencia de tecnología correspondió a 2.25 % de avisos, este es un parámetro para ver la tendencia de la industria farmacéutica al desarrollo de nuevos productos, debido a que en el transcurso de 13 meses se sometieron 36 avisos de maquila para estudios de estabilidad con la finalidad de obtener el Registro Sanitario ante la Secretaría de Salud y posteriormente comercializarlos por parte de los establecimientos, 33 avisos de maquila fueron solicitados por establecimientos para cambiar de maquiladores permanentes, sometiendo sus productos a estudios de estabilidad y materiales de empaque para las modificaciones al Registro Sanitario y Proyecto de marbete siendo un total de 69 avisos.

Los últimos dos mercados corresponden a exportación y genérico intercambiable, donde los avisos solicitados son 66 y 12 respectivamente, siendo la exportación para países como Brasil, Argentina, Chile, Colombia y Centroamérica.

En el mercado de genéricos intercambiables, los avisos rechazados fueron 6 por no cumplir con la regulación sanitaria debido a que al cambiar de maquilador, equipo e instalaciones no se puede garantizar que el medicamento o proceso del mismo cumpla con las pruebas de intercambiabilidad como perfil de disolución, bioequivalencia o biodisponibilidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tipo de maquila.

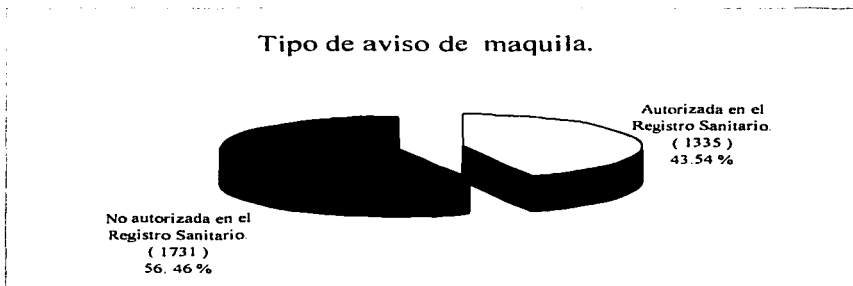


Gráfico 7. Tipo de aviso de maquila solicitados de febrero 2002 a febrero 2003

Los resultados conforme al tipo de maquila se observan en la tabla 5, pág. 54, para procesos en un medicamento ya sea permanente desde el Registro Sanitario del producto o que este sea temporal fueron.

Un 43.54 % del total de avisos correspondieron a maquiladores permanentes, donde un 35.87 % corresponden a procesos de fabricación que van desde un proceso hasta la fabricación y acondicionado total de un medicamento siendo éste el más solicitado con un total de 902 avisos ingresados y 235 (7.6 %) a procesos de acondicionamiento primario como el emblistado, envasado, llenado, así también el acondicionamiento secundarios como etiquetado, revisión, encefalonado, siendo este el comportamiento esperado por parte de la Secretaría de Salud, ya que

Estos maquiladores están autorizados para realizar todos los procesos y controles en la fabricación del medicamento.

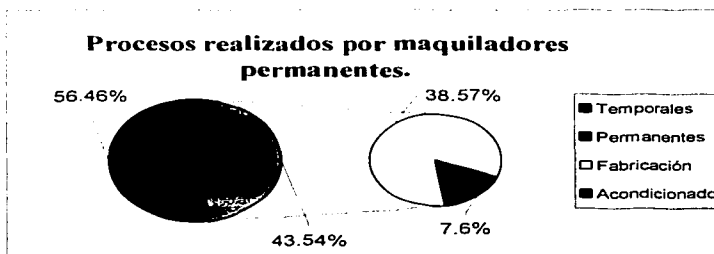


Gráfico 8. Tipo de procesos realizados por maquiladores permanentes.

En comparación los maquiladores temporales corresponden a un 56.46 % de avisos de maquila, los cuales no están autorizados a realizar un proceso por el establecimiento maquilado y pueden presentar un riesgo en la identidad y calidad del producto, más si este tiene que ver directamente en la fabricación, encontrándose que 1171 de avisos de maquila correspondiendo a un 38.19 % para procesos que tienen que ver con un acondicionado tanto primario como secundario, en comparación 560 avisos de maquilas corresponde a un 18.27 % para procesos de fabricación en un medicamento, en este tipo de maquiladores se solicitó por parte de la Secretaría de Salud que enviarán toda la información como son PNO'S, órdenes de fabricación, transferencia de tecnología y si el proceso se realiza por 360 días las modificaciones correspondientes al Registro Sanitario y Proyectos de Marbete así como los estudios de estabilidad de los tres primeros lotes fabricados con tamaño industrial, con la finalidad de que no se presente variación en el proceso o que el establecimiento maquilado cambie de fabricante y no se pueda rastrear alguna desviación como producto terminado.

Procesos realizados por maquiladores temporales.

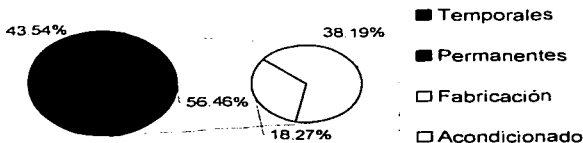


Gráfico 9. Tipo de procesos realizados por maquiladores temporales.

Finalmente en el transcurso de un año, la cantidad de medicamentos enviados para un proceso de fabricación o acondicionamiento fueron de 401 medicamentos para maquilas permanentes, donde el tipo de medicamentos más solicitados fueron antibióticos, en todas las presentaciones siendo las tabletas, soluciones inyectables y suspensiones las de mayor demanda, los analgésicos, antihistamínicos en presentaciones de gelatina blanda tuvieron una menor demanda, así como los antiácidos en presentación de geles.

En cuanto a maquiladores temporales fueron 594 los medicamentos solicitados para un proceso, siendo los medicamentos de importación los más solicitados por la industria farmacéutica para procesos de acondicionamiento como son antiácidos, antigripales, vitaminas, en una menor demanda los antibióticos y hormonales para procesos de emplayado, etiquetado, encefalonado y emblistado, es por este motivo que los maquiladores temporales fueron mayores que los maquiladores permanentes.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Cancelación de avisos de maquila.

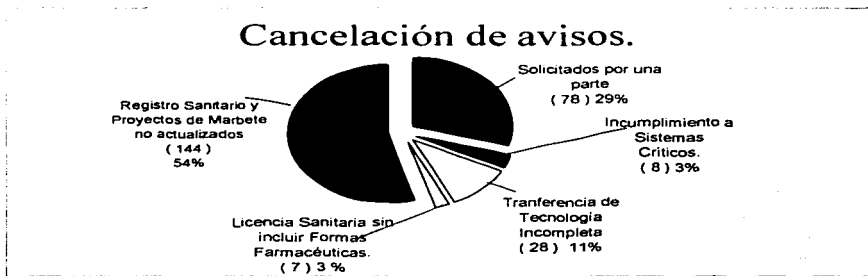


Gráfico 10. Cancelación en avisos de maquila de febrero 2002 a febrero 2003.

Los resultados se observan en la tabla 6, pág. 54, donde ocho avisos de maquila temporal fueron cancelados por no contar con los sistemas críticos validados de los establecimientos, por lo que se aplicó como medida de seguridad preventiva la suspensión temporal de trabajos y servicios hasta cumplir con la Legislación Sanitaria Vigente.

Siete avisos de maquila no procedieron para establecimientos en donde las Licencias Sanitarias no indicaban las formas farmacéuticas o las líneas de fabricación para el proceso solicitado ya que no garantizaban tener equipos, personal e instalaciones adecuadas.

Los avisos de maquila donde el maquilador no contaba con la transferencia de tecnología por parte del maquilado, así como las ordenes de fabricación y PNO'S fueron 28, estos corresponden a

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Maquiladores temporales, donde por medio de un oficio se solicitada la información al maquilado y maquilador de los procesos a realizar otorgando un plazo no mayor a quince días, al no recibir contestación alguna, se dictamino como no procedente dando aviso a ambos

Las cancelaciones en donde el aviso se cancelaba por solicitud del maquilado correspondieron a 78 (29.43 %)

La mayor cantidad de avisos de maquilas cancelados, se presentó en los casos donde el Registro Sanitario como los Proyectos de Marbete no estaban actualizados por la dependencia fueron 144, siendo un 54.40 %, en su mayoría correspondieron a maquiladores permanentes debido principalmente por :

- 1) La fusión de establecimientos.
- 2) Por cambio en la Razón Social del establecimiento ya que muchos establecimientos no actualizan sus Registros Sanitarios, encontrándose registros de medicamentos que ingresaban en la Dirección de Procesos de la Industria Químico Farmacéutica con fecha de autorización de hasta 50 a 60 años de antigüedad, con direcciones de establecimientos no actualizadas.
- 3) Por cambios de instalaciones debido a que algunos establecimientos sometían la documentación de otras plantas, siendo diferentes a las autorizadas para la fabricación o el proceso.

El número de avisos cancelados en 13 meses fueron de 265, donde 187 fueron por incumplimiento a la Regulación Sanitaria, correspondiendo a un 6.1 %, donde un 3.21 % corresponden a maquilas permanentes y un 2.89 % a maquilas temporales por no contar con documentación

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Vigente y actualizada como son Registros Sanitarios y Proyectos de Marbete. Sistemas Críticos no validados. Licencias Sanitarias sin indicar las formas farmacéuticas, así como por la transferencia de tecnología no documentada por parte del maquilado, siendo esta documentación con la cual el consumidor identifica al medicamento y a la vez la Secretaría de Salud le da seguimiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Avisos de maquila.

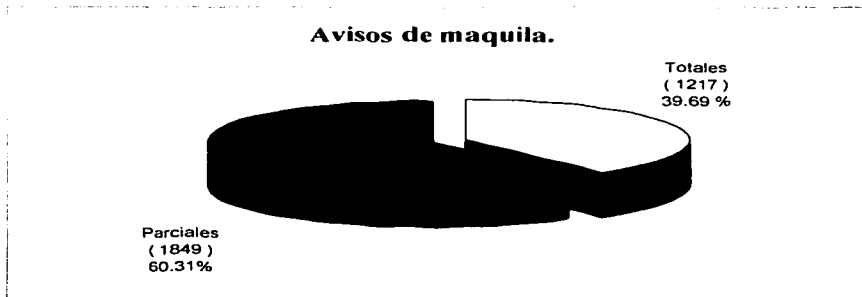


Gráfico 11. Tipo de maquila a realizar en avisos de maquilas de febrero 2002 a febrero 2003.

Los resultados obtenidos se observan en la tabla 7, pág. 54, donde se muestra que un total de 1217 avisos sometidos corresponden a un 39.69 % para la maquila total, donde 902 (29.41 %) avisos corresponden a maquiladores permanentes y 315 (10.28 %) a maquiladores temporales, estos maquiladores realizan todos los controles en un medicamento, como el surtido de materias primas, la fabricación y acondicionamiento, así como los estudios de calidad del producto terminado.

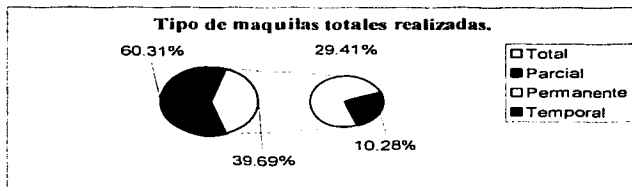


Gráfico 12. Tipo de maquila a realizar en avisos de maquilas de febrero 2002 a febrero 2003.

Las maquilas para un sólo proceso o parciales son 60.31 %, donde la mayoría de los avisos eran para procesos de acondicionamiento en su mayoría, siendo para productos de importación un 35.36 %, el acondicionado primario como emblistado de producto a granel fue 7.37 %, la fabricación de formas farmacéuticas 6 % y el resto para diversos procesos, los cuales no pasan de un 5 % para cada uno ya sea por maquiladores permanentes como temporales, los resultados finales se observan en el cuadro 9.

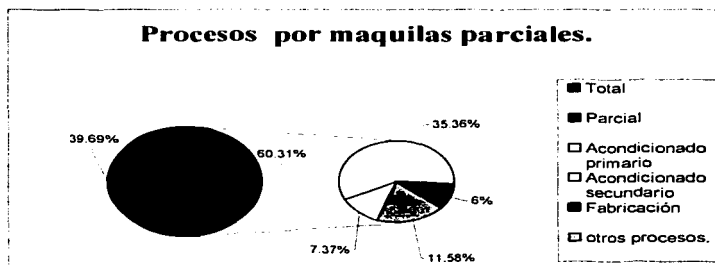


Gráfico 13. Tipo de maquila a realizar en avisos de maquilas de febrero 2002 a febrero 2003.

Procesos	Porcentaje
Fabricar y Acondicionar.	39.6
Acondicionar.	30.78
Emblistar.	7.37
Fabricar.	6.16
Etiquetar.	2.47
Esterilizar.	1.76
Llenar.	1.53
Encapsular.	1.43
Llenar y Acondicionar.	1.33
Preparar.	1.14
Fabricar y Llenar.	1.10
Revisar.	0.87
Envasar.	0.61
Ensobretear.	0.52

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Granular	0.45
Fabricar y Encapsular	0.35
Recubrir	0.32
Fabletear	0.32
Gragear	0.26
Emplayar	0.22
Revisar ampollitas	0.22
Llenar y Encapsular	0.13
Fabricar y Esterilizar	0.13
Fabricar y Revisar.	0.09
Liofilizar	0.09
Envasar y Acondicionar.	0.09
Granular y Comprimir.	0.06
Secar	0.06
Molienda	0.06
Mezclar y Encapsular.	0.03
Total.	99.99

Cuadro 9. Procesos solicitados por la Industria Farmacéutica durante febrero 2002 a febrero 2003

Cabe mencionar que en este tipo de procesos, en donde se presentó mayor tendencia a la no autorización fueron en los casos en que se realizaba totalmente la maquila principalmente por no presentar la documentación completa del establecimiento maquilado o en la Licencia Sanitaria del maquilador no presentaba las líneas de fabricación, así como por Registros Sanitarios no actualizados

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

X. Conclusiones.

Los resultados obtenidos durante el periodo de 13 meses, demostraron que más del 95 % de los avisos de maquilas cumplen con la Legislación Sanitaria Vigente ya sea para avisos de maquila temporal o permanente. Cabe mencionar que al inicio de este trabajo el incumplimiento fue mayor al 12 % y al término del mismo fue menor a un 5 % ya que sólo alrededor del 3 % se canceló por incumplimiento y se dio seguimiento a los establecimientos maquilados (Titulares del Registro Sanitario) referente a sus Registros Sanitarios, Proyectos de Marbete y a establecimientos maquiladores con los programas de acciones correctivas.

Para mejorar el nivel de cumplimiento en procesos de maquilas totales o parciales, se propone lo siguiente en donde se involucre una fabricación o acondicionamiento primario:

- Ejercer la Vigilancia Sanitaria a los establecimientos para comprobar el cumplimiento en el sitio de manufactura con al menos una visita de verificación sanitaria cada dos años.
- Orientar u obligar a que los procesos de maquila sean permanentes para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos.
- Cuando sea necesaria la maquila temporal dar seguimiento y obligar al maquilado a reportar la conclusión y balance de la maquila, reportar las pruebas de estabilidad acelerada para autorizar la comercialización del producto y a largo plazo para confirmar el periodo de caducidad del mismo.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

-
- Solicitar como requisito que las Licencias Sanitarias de los maquiladores se encuentre actualizada para que incluya claramente las líneas de procesos autorizadas, así también que los Registros Sanitarios y marbetes estén actualizados y autorizados
 - Que los maquiladores temporales que ingresen una solicitud de aviso de maquila sólo se limiten a realizar procesos de acondicionamiento de medicamentos y no de fabricación.

Se estima que al transcurso de un año, las solicitudes que ingresen en la Dirección General de Medicamentos se encuentren con un 98 % de cumplimiento, debido a que se dio seguimiento durante el transcurso de 13 meses a los Registros Sanitarios de medicamentos, Proyectos de Marbetes, Licencias Sanitarias de los establecimientos por lo que se espera que las modificaciones se encuentren ya realizadas, que la maquila temporal disminuya para procesos que tengan que ver con la fabricación y sólo se realicen para procesos de acondicionamiento para productos y medicamentos de importación, que las maquilas permanentes aumenten en relación a este trabajo para así garantizar la calidad de un medicamento, tener un mayor control sobre los procesos realizados por las maquilas y establecer una guía para maquilas.

Por último los resultados reflejan la justificación de la maquila para ciertos procesos, como los de fabricación siempre y cuando el establecimiento maquilador este autorizado en el Registro Sanitario y Proyectos de Marbete del medicamento y en los casos de acondicionamiento para los medicamentos de importación y fabricación nacional ya que en los resultados se ve que la fabricación por maquiladores temporales para un proceso de manufactura no pasan de un 2 % por cada uno

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XI. Bibliografía.

1. *Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos*, Editorial Porrúa, México, 1996, Art. 4º, Art. 73 fracc. XVII. 1a
2. *Ley General de Salud*, Diario Oficial de la Federación, México, D.F. 1984, Art. 3, 44, 45, 46, 132, 175, 194 bis, 197, 203, 221, 257, 258 y 368
3. *Reglamento de Insumos para la Salud*, Diario Oficial de la Federación, México, D.F. 2001, Art. 153, 157, 167, 170, 183 y 185.
4. *Decreto de Creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios*, Diario Oficial de la Federación, México, D.F. 5 de Julio 2001, pag 75, 80-81
5. *Decreto de la descentralización de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios*, Diario Oficial de la Federación, México D.F. 30 de Junio 2003, pag 61, 62
6. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 7ª Edición, SSA, México, D. F. 2000, pag 24-26.
7. *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, México, D.F. 1998, 3.2, 3.26, 3.39
8. *NOM-164-SSA1-1998* " Buenas Prácticas de Fabricación para fármacos. ". Diario Oficial de la Federación, México, D.F. 2000, 6.1, 6.2, 6.9, 7.2.3, 7.2.7, 8.1.1, 9.2, 10.5, 10.7, 14.1.1, 16.1.4, 16.1.6, 19.1.1
9. *NOM-176-SSA1-1998* " Requisitos sanitarios que deben de cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de

uso humano". Diario Oficial de la Federación, México, D.F. 2000.6.11.6.12, 6.13, 7.1, 7.1.1, 7.1.2, 7.1.3, 9.1.2, 9.1.3, 9.1.4

10. Guidance for Industry "Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence" **Documentation Center for Drug Evaluation and Research (CDER) November 1995.**

11 *NOM-072-SSA1-2000 " Etiquetado de medicamentos."* Diario Oficial de la Federación, México, D.F. 2000. 4.17, 4.19, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.6.1, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10, 5.11, 5.12, 5.13, 5.14, 5.14.2.1, 5.14.2.2, 5.14.2.3, 5.14.2.8, 5.15, 5.16

12. *NOM-073-SSA1-1993 " Estabilidad de medicamentos."* Diario Oficial de la Federación, México, D.F. 20 de Agosto 2003. 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1

13. *Memorias del CNQFB, A.C., sobre "Maquilas".*

14 Dirección electrónica: www.ssa.gob.mx/unidades/dgcis.

TESIS CON
FALLA DE CUMPLIMIENTO