



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**"BUENAS PRACTICAS DE FABRICACIÓN: ANÁLISIS DE LAS CAUSAS
PRINCIPALES DEL RETIRO DE MEDICAMENTOS SOLIDOS ORALES
EN LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA EN LOS AÑOS 2004-2005
Y COMPARACIÓN CON MÉXICO"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :
ERIKA IBARRA LÓPEZ

ASESOR: M. en. C. VICENTE ALONSO PÉREZ



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
AVENIDA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

UNIVERSIDAD NACIONAL
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

"Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México"

que presenta la pasante: Erika Ibarra López
con número de cuenta: 8910713-3 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 28 de Agosto de 2006

PRESIDENTE	<u>MC. Vicente Alonso Pérez</u>	
VOCAL	<u>Dr. David Quintanar Guerrero</u>	
SECRETARIO	<u>QBP. Martha E. García Corrales</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>QFC. Beatriz de Jesús Maya Nonroy</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>QFB. Roberto Díaz Torres</u>	

QUIERO AGRADECER

A Dios, que me ha dado la oportunidad de vivir para llegar hasta hoy y poner en mi camino a toda la gente que amo.

A #Mamá, que siempre confió en mí hasta el último momento de su vida y que sin su ayuda y apoyo jamás hubiera logrado salir adelante.

A Eduardo Perusquia García, que desde que lo conocí me ha ayudado y animado en los buenos y en los malos momentos de mi vida a alcanzar una meta tan importante como ésta.

A mis hermanas Lupita y Paty, por estar conmigo.

A mi asesor de tesis: M. en C. Vicente Alonso Pérez por su orientación y paciencia.

A los profesores (as): Beatriz, Martha E., David y Roberto por su asesoría y sus consejos.

A mi escuela (FES Cuautitlán-UNAM: profesores, plan de estudios, infraestructura, etc.), ya que ella me permitió concluir mi formación profesional.

Quiero agradecer cálida e infinitamente a toda la gente que de una u otra manera me ha ayudado y ha creído en mí a lo largo de todos estos años, y también a la gente que no lo hizo, ya que contribuyeron a engrandecer mi fuerza y coraje para salir adelante.

Cuautitlán Izcalli, octubre de 2006

DEDICO ESTE TRABAJO A

La vida

†Mamá, †Carlos (en algún lugar, donde seguramente nos
encontraremos), Lupita y Paty

Eduardo Perusquia García, el gran amor de mi vida

Vicente Alonso Pérez, extraordinario ser humano

Los cuates y amigos: Martha Cruz (¡comadre!), Alex Mellado, Pris Reza,
Ely Piñón, Ale González (amiga incondicional), Claudia Sánchez, Liz
Santillán, Lalo Reyes, Deya, Chío Torreblanca, Paty Bretón, Vic, Jorge,
Angie Torres, Laura Ábrego

Sra. Brigy, por su apoyo y cariño

Sra. Cecilia García, Sra. Chelito Velázquez

ÍNDICE

RESUMEN	1
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	4
I. OBJETIVOS	7
II. INTRODUCCIÓN	9
BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN	10
EL CÓDIGO DE REGULACIONES FEDERALES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	14
LA ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS (FDA) DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	16
INSPECCIONES DE FDA	18
RETIROS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DEL MERCADO Y FDA	22
LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN MÉXICO	25
LA COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS (COFEPRIS) DE MÉXICO	26
RETIROS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DEL MERCADO EN MÉXICO	29
III. DESARROLLO Y RESULTADOS	32
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
SECUENCIA PROGRAMÁTICA	33
RETIROS DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES (TABLETAS Y CÁPSULAS) EN LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA: ENERO 2004 A DICIEMBRE 2005 DE ACUERDO CON REPORTES PUBLICADOS POR FDA	35
RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CLASE	57
RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CAUSA	58
PRINCIPALES CAUSAS DE RETIRO DE MEDICAMENTOS	59
1. FALLAS ATRIBUIBLES A LA MANUFACTURA O ANÁLISIS DE LOS MEDICAMENTOS	59
2. NO CUMPLIMIENTO CON LAS ESPECIFICACIONES DE DISOLUCIÓN	61
3. FALLAS EN EL ENVASADO O ETIQUETADO DE LOS PRODUCTOS	62
4. NO CUMPLIMIENTO A OTRAS ESPECIFICACIONES DE CALIDAD	64
RETIROS DE MEDICAMENTOS POR PRINCIPIO ACTIVO	65
RETIROS DE MEDICAMENTOS POR EMPRESA FARMACÉUTICA	74
IV. DISCUSIÓN	78
RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CLASE	79
RETIROS DE MEDICAMENTOS POR EMPRESA FARMACÉUTICA	82
ABLE LABORATORIES, INC.	82
IVAX LABORATORIES, INC.	85
WYETH PHARMACEUTICALS	86
RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CAUSA	86
RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CAUSA: FALLAS ATRIBUIDAS A LA MANUFACTURA O ANÁLISIS DE LOS MEDICAMENTOS	87

FALLAS ATRIBUIBLES A LA MANUFACTURA DE LOS PRODUCTOS _____	87
RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CAUSA: NO CUMPLIMIENTO CON LAS ESPECIFICACIONES DE DISOLUCIÓN	90
RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CAUSA: FALLAS EN EL ENVASADO O ETIQUETADO DE LOS PRODUCTOS _	92
RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CAUSA: NO CUMPLIMIENTO A OTRAS ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL PRODUCTO _____	93
REGULACIÓN, CALIDAD Y SUS CONSECUENCIAS ECONÓMICAS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA _____	95
CAUSAS DE RETIROS DE MEDICAMENTOS EN MÉXICO _____	96
INTERPOLACIÓN DE LAS CAUSAS DEL RETIRO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN LOS EUA AL MERCADO MEXICANO Y COMPARATIVO ENTRE EL 21CFR.211, LA NOM-059 Y EL PROY-NOM-059 _____	99
MANTENIMIENTO DE LA CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS EN MÉXICO: PERSPECTIVA LEGAL _____	109
RESUMEN DE LAS CAUSAS DE RETIRO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN LOS EUA EN 2004-2005 Y PROPUESTAS PARA MINIMIZARLAS _____	111
V. CONCLUSIONES _____	115
VI. APÉNDICES _____	118
APÉNDICE 1. ASPECTOS RELEVANTES EN LA HISTORIA DE LA REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS EN LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA _____	119
APÉNDICE 2. EJEMPLOS DE FORMAS FDA 483 _____	123
APÉNDICE 3. PROPUESTA DE UN SISTEMA PARA ADMINISTRAR PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA _____	135
APÉNDICE 4. PROPUESTA DE UN SISTEMA DE ENTRENAMIENTO DE PERSONAL EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA _____	140
APÉNDICE 5. PROPUESTA PARA ESTABLECER CRITERIOS DE ACEPTACIÓN EN LA VALIDACIÓN DE PROCESOS _____	144
REPORTES DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO (RRAP) _____	147
ACCIONES PREVENTIVAS Y CORRECTIVAS DERIVADAS DE DESVIACIONES A PROCESO O REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO _____	150
APÉNDICE 6. CONSIDERACIONES DE LA DISOLUCIÓN DE FORMAS SÓLIDAS ORALES _____	153
APÉNDICE 7. PROPUESTA PARA VERIFICAR EL DESALOJO DE LÍNEAS Y EL MANEJO DE MATERIALES IMPRESOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA _____	156
DESALOJOS DE LÍNEA _____	156
MANEJO DE MATERIALES IMPRESOS _____	158
APÉNDICE 8. ASPECTOS IMPORTANTES DE ESTABILIDAD DURANTE EL DESARROLLO FARMACÉUTICO _____	161
APÉNDICE 9. CONTENIDO DE LA GUÍA DE CALIDAD DE ESTABILIDAD DE ICH _____	164
APÉNDICE 10. PROPUESTA DE UN PNO PARA REALIZAR RETIROS DE MEDICAMENTOS EN MÉXICO _____	166
VII. REFERENCIAS _____	176

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. COMPOSICIÓN DEL TÍTULO 21 DEL CFR _____	15
TABLA 2. CONTENIDO DEL CFR 21 VOLUMEN 4 _____	15
TABLA 3. CONTENIDO DEL CFR 21 CAPITULO I PARTES 210 Y 211 _____	16
TABLA 4. RETIROS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SÓLIDOS ORALES (CÁPSULAS Y TABLETAS) REPORTADOS POR FDA ENTRE ENERO 2004 Y DICIEMBRE 2005 _____	36
TABLA 5. RESUMEN GENERAL DE LOS RETIROS DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 _____	57
TABLA 6. CAUSAS DE LOS RETIROS DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN EUA ENTRE ENERO 2004- DICIEMBRE 2005 _____	58
TABLA 7. DETALLE DE LOS RETIROS ATRIBUIDOS A FALLAS EN LA MANUFACTURA O ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 _____	60
TABLA 8. DETALLE DE LOS RETIROS POR NO CUMPLIMIENTO CON LAS ESPECIFICACIONES DE DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 _____	62
TABLA 9. DETALLE DE LOS RETIROS ATRIBUIDOS A FALLAS DE ETIQUETADO O ENVASADO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 _____	63
TABLA 10. DETALLE DE LOS RETIROS ATRIBUIDOS A NO CUMPLIMIENTO DE ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 _____	64
TABLA 11. RETIRO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 POR PRINCIPIO ACTIVO _____	66
TABLA 12. RETIRO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 POR PRINCIPIO ACTIVO, COMERCIALIZADOS SIMULTÁNEAMENTE POR LA MISMA EMPRESA FARMACÉUTICA EN EUA Y EN MÉXICO _____	72
TABLA 13. RETIRO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 POR EMPRESA FARMACÉUTICA _____	75
TABLA 14. RESUMEN DE RETIROS DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN EUA ENTRE ENERO 2004- DICIEMBRE 2005 POR EMPRESA FARMACÉUTICA QUE CUENTA CON FILIAL EN MÉXICO _____	77
TABLA 15. DETALLE DE LOS RETIROS CLASE I REPORTADOS POR FDA EN MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 _____	80
TABLA 16. DETALLE DE LOS RETIROS REALIZADOS POR ABLE LABORATORIES INC. DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 _____	82

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México

TABLA 17. DETALLE DE LOS RETIROS REALIZADOS POR IVAX LABORATORIES INC. DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 _____	85
TABLA 18. EJEMPLOS DE RETIROS DE MEDICAMENTO DEL MERCADO EN MÉXICO _____	97
TABLA 19. IMPORTANCIA DE LA FARMACOVIGILANCIA, ALGUNOS EJEMPLOS _____	98
TABLA 20. LISTADO DE PROCEDIMIENTOS PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA (FARMACOVIGILANCIA) ____	99
TABLA 21. COMPARATIVO DE LOS PUNTOS CLAVE DEL 21CFR.211 PARA MINIMIZAR LOS RETIROS DE MEDICAMENTOS EN LOS EUA Y SUS EQUIVALENCIAS CON LA NOM-059-SSA1-1993 Y EL PROY-NOM-059-SSA1-2004 _____	103
TABLA 22. POLÍTICAS EN MATERIA SANITARIA PARA GARANTIZAR LA CALIDAD, SEGURIDAD, EFICACIA Y ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS PROPUESTAS PARA MÉXICO _____	111
TABLA 23. RESUMEN DE LAS CAUSAS DE RETIRO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN LOS EUA EN 2004-2005 Y PROPUESTAS PARA MINIMIZARLAS _____	113
TABLA A. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LAS PRUEBAS DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE ACUERDO CON LA FEUM OCTAVA EDICIÓN _____	153

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. CLASE DE RETIRO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN LOS EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 _____	57
GRÁFICO 2. CAUSAS DE LOS RETIROS DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN LOS EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005. _____	59
GRÁFICO 3. DETALLE DE LOS RETIROS ATRIBUIDOS A FALLAS EN LA MANUFACTURA O ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN LOS EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 _____	61
GRÁFICO 4. DETALLE DE LOS RETIROS ATRIBUIDOS A FALLAS DE ETIQUETADO O ENVASADO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN LOS EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 _____	63
GRÁFICO 5. DETALLE DE LOS RETIROS ATRIBUIDOS A NO CUMPLIMIENTO DE OTRAS ESPECIFICACIONES EN MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN LOS EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 _____	65
GRÁFICO 6. DETALLE DE LOS RETIROS CLASE I REPORTADOS POR FDA EN MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN EUA ENTRE ENERO 2004-DICIEMBRE 2005 _____	81

RESUMEN

RESUMEN

Las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) son el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso. El gobierno de cada país eleva a rango de ley las BPF: en México existe la NOM-059-SSA1-1993 y el organismo responsable de vigilar su cumplimiento es la COFEPRIS. En los Estados Unidos de América están contenidas en el CFR Título 21, Capítulo I partes 210 y 211 y la agencia responsable es la FDA.

El retiro (recall) de un medicamento es su remoción del mercado en el caso de alertas sanitarias y cuando se sabe o sospecha que no cumple especificaciones. FDA clasifica los retiros en tres clases (I, II y III) en función del riesgo que presentan para la salud. Entre enero de 2004 y diciembre de 2005 FDA reportó 399 retiros de medicamentos sólidos orales, de los que el 84% se debieron a cuatro causas: fallas de manufactura o análisis (30%), no cumplimiento de disolución (23%), fallas de envasado o etiquetado (18%) y no cumplimiento a otras especificaciones (13%). Estas causas están reguladas en EUA principalmente por ocho secciones del 21CFR.211, las cuales también están reguladas en México por la NOM-059-SSA1-1993 y por el PROY-NOM-059-SSA1-2004. El análisis presentado de las cuatro causas principales del retiro de medicamentos en los EUA puede servir para detectar áreas de oportunidad que mejorarán la confiabilidad de los medicamentos en México.

Las empresas que retiraron productos en EUA no tienen implementados adecuadamente: un sistema para elaborar, manejar y controlar PNO's; un sistema adecuado de entrenamiento; criterios que garanticen reproducibilidad de procesos; un formato funcional del RRAP; un sistema para investigación y corrección de fallas; un sistema para desalojos de línea y manejo de materiales impresos, y un desarrollo farmacéutico y pruebas de estabilidad que garanticen el cumplimiento de especificaciones durante la vida de anaquel.

México no cuenta con infraestructura para monitorear medicamentos en el mercado ni con la normatividad para su retiro en comparación con EUA. Los retiros en México obedecen a iniciativas de las empresas trasnacionales o a solicitud del gobierno

cuando un medicamento es retirado de otros países a solicitud de sus organismos regulatorios (EMEA o FDA, por ejemplo). El proyecto PROY-NOM-059-SSA-2004 presenta los primeros pasos para establecer un sistema de retiro de medicamentos, sin embargo, el mecanismo para realizarlos se deja a criterio de cada empresa farmacéutica. En el presente trabajo se propone un PNO para realizar el retiro de productos farmacéuticos en México.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
CFR	<i>Code of Federal Regulations</i> (Código de Regulaciones Federales)
21CFR.7	Código de Regulaciones Federales, Título 21, Parte 7
21CFR.211	Código de Regulaciones Federales, Título 21, Parte 211
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agencia de Medicinas Europea)
EP	<i>European Pharmacopoeia</i> (Farmacopea Europea)
EUA	Estados Unidos de América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administración de Alimentos y Medicamentos)
FDA-483	Forma 483 de la Administración de Alimentos y Medicamentos
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
GI	Genérico Intercambiable
cGMP	<i>Current Good Manufacturing Practices</i> (Buenas Prácticas de Fabricación vigentes)
ICH	<i>International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> (Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano)
JP	<i>Japanese Pharmacopoeia</i> (Farmacopea Japonesa)
NF	<i>National Formulary</i> (Formulario Nacional)
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAM	Prácticas Adecuadas de Manufactura

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
Glosario de abreviaturas

PAT/TAP	<i>Process Analytical Technology</i> (Tecnología de Análisis de Proceso)
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
RRAP	Reporte de Revisión Anual de Producto
SSA	Secretaría de Salud
TGS	<i>The Gold Sheet</i> (La Hoja Dorada)
USP	<i>United States Pharmacopoeia</i> (Farmacopea de los Estados Unidos de América)

I. OBJETIVOS

CAPÍTULO I. OBJETIVOS

1. Establecer las principales causas que provocaron el retiro de medicamentos sólidos orales del mercado en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 con base en la información publicada por FDA, con la finalidad de proponer acciones preventivas para minimizar su recurrencia.
2. Proponer métodos de trabajo para controlar las cuatro causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 mediante investigación bibliográfica.
3. Destacar las secciones del Código de Regulaciones Federales, Título 21, Capítulo I, partes 210 y 211 de los Estados Unidos de América que al no cumplirse provocan el retiro de medicamentos sólidos orales en ese país. Comparar con la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 y el proyecto de norma PROY-NOM-059-SSA1-2004 y determinar si existen equivalencias entre las tres normatividades.
4. Investigar las causas por las cuales se realizan retiros de medicamentos en México y compararlas con las causas de retiro en los Estados Unidos de América, para detectar puntos de mejora en la normatividad mexicana.
5. Proponer un procedimiento normalizado de operación para realizar retiros de medicamentos en México, con base en el 21CFR.7 y el PROY-NOM-059.

II. INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO II. INTRODUCCIÓN

BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN

Puede definirse a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) como *el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso*¹. Las BPF se han ido creando y perfeccionando a lo largo de los años para eliminar las *malas prácticas de fabricación*, es decir, se ha aprendido de los errores y en consecuencia se han modificado los métodos, procedimientos y condiciones de fabricación de alimentos, medicamentos y cosméticos.

En el mundo farmacéutico pueden encontrarse los siguientes sinónimos para las BPF:

- cGMP: Current Good Manufacturing Practices
- PAM: Prácticas Adecuadas de Manufactura
- BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

La necesidad de establecer lineamientos como las BPF fue detectada primeramente en la industria alimenticia. A principios del siglo XX, las “fábricas” de alimentos eran construcciones de madera, las cuales mantenían altos niveles de humedad ambiental; esto favoreció la proliferación de fauna nociva (moscas, cucarachas y microorganismos patógenos). Por otra parte, la falta de ventilación propiciaba que las materias primas entraran fácilmente en proceso de putrefacción. Finalmente, los trabajadores no contaban con indumentaria sanitaria —por ejemplo cofia, cubreboca o guantes—. Por todo esto, resulta fácil inferir que los alimentos se contaminaban causando infecciones a los consumidores².

Ante estas situaciones, en 1906 el Congreso de los Estados Unidos de América emite el Acta de Alimentos y Medicamentos Puros (*Pure Food and Drugs Act*), en la cual se destaca la importancia de la *pureza* de los productos, entendiendo como pureza el estado en que *cualquier*

materia prima o producto terminado se encuentra libre de materiales químicos, físicos o biológicos no deseables.

Hacia 1938, la industria cosmética utilizaba sustancias químicas que ocasionaban quemaduras en la piel; los medicamentos de aquella época no eran sometidos a pruebas de toxicidad, llegando a presentarse casos de envenenamiento. En consecuencia, nuevamente el Congreso de los Estados Unidos de América emite el Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (*Federal Food, Drugs and Cosmetic Act*) en la cual se enfatiza la **seguridad** que deben tener los productos, esto es, se exigían pruebas que *garantizaran que los productos no serían tóxicos ni perjudiciales para los consumidores*³.

En el año de 1967 la Organización Mundial de la Salud (OMS) prepara el primer borrador sobre Buenas Prácticas de Fabricación. Dicho texto fue revisado por el Comité de Expertos en Especificaciones para Preparados Farmacéuticos de la OMS en 1968 y publicado como anexo de su 22 reporte. Este texto es reproducido (con algunas revisiones) en 1971 en el Suplemento de la segunda edición de la Farmacopea Internacional.⁴

La OMS define a las Buenas Prácticas de Fabricación como *aquella parte del aseguramiento de calidad que garantiza que los productos se fabrican de manera consistente y controlada de acuerdo con los estándares de calidad apropiados para su uso específico y con lo requerido para su autorización de comercialización*³.

De acuerdo con la OMS, las BPF tienen como finalidad esencial disminuir los dos tipos de riesgos potenciales existentes en cualquier proceso de producción farmacéutica: la **contaminación cruzada** (es decir, la presencia de sustancias inesperadas en un producto) y la **mezcla o confusión de productos**, causadas por ejemplo por un error en el etiquetado de los envases.

Al seguir las Buenas Prácticas de Fabricación:⁶

1. Todos los procesos de fabricación están claramente definidos, son revisados sistemáticamente a la luz de la experiencia y demuestran que son capaces de producir consistentemente productos farmacéuticos de la calidad requerida y que cumplen con sus especificaciones.

2. Se realiza la calificación de los equipos involucrados en el procesamiento de un medicamento, así como la validación del proceso mismo.
3. Se proporcionan todos los recursos necesarios para el procesamiento de un medicamento. Estos recursos incluyen:
 - a) Personal apropiadamente calificado y especializado.
 - b) Instalaciones y equipos adecuados.
 - c) Todos los equipos necesarios, así como los servicios que garanticen su funcionamiento óptimo (corriente eléctrica, aire comprimido, vapor, agua, entre otros).
 - d) Materiales, etiquetas y recipientes apropiados y aprobados.
 - e) Procedimientos de operación e instrucciones de trabajo revisados y aprobados.
 - f) Sistemas de almacenamiento y transporte adecuados.
 - g) Personal, laboratorios y equipo apropiados para los controles en proceso.
4. Las instrucciones y procedimientos se escriben en lenguaje claro y entendible, y son aplicables específicamente a los recursos e instalaciones con que se cuenta.
5. Los operadores están entrenados para ejecutar dichos procedimientos correctamente.
6. Los registros (ya sea manuales o mediante dispositivos de recolección de información de los procesos) se realizan durante la fabricación (es decir, a tiempo real) para demostrar que todos los pasos indicados en los procedimientos e instrucciones definidos fueron ejecutados, y que la cantidad y calidad del producto son las esperadas. Por otra parte, cualquier desviación a las indicaciones de los procedimientos es documentada, justificada y, en caso necesario, investigada.
7. Los registros de manufactura y distribución que facilitan que se trace la historia completa de un lote se resguardan de manera comprensible y accesible.
8. El almacenamiento y distribución apropiados de los productos minimizan el riesgo a su calidad.
9. Existe un sistema para recuperar cualquier lote de producto que se encuentre distribuido o a la venta.

10. Las quejas de consumidores se examinan, se investigan las causas de los defectos de su calidad y se toman las medidas apropiadas sobre los productos defectuosos para evitar recurrencias.

El gobierno de cada país es responsable de elevar a rango de ley las BPF establecidas por la OMS y designar una agencia gubernamental que verifique y garantice su cumplimiento para permitir la comercialización de medicamentos. Así, en México, a partir de un decreto gubernamental del 5 de julio de 2001, el organismo responsable es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), teniendo como base al día de hoy la Norma Oficial Mexicana *NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica destinada a la fabricación de medicamentos*. Cabe mencionar que hasta antes de esa fecha, el organismo responsable era la Secretaría de Salud a través de la Dirección General de Insumos para la Salud.

Por su parte, en los Estados Unidos de América, las BPF se encuentran contenidas en el Código de Regulaciones Federales, Título 21, Capítulo I, partes 210 y 211. El organismo responsable de verificar su cumplimiento es la Agencia de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration, FDA*), dependiente del departamento de Salud y Servicios Humanos⁷. Cabe destacar que, a nivel mundial, FDA es el organismo que ha llevado los requerimientos para cumplir las BPF a los más altos estándares.

En el momento que una empresa farmacéutica aplica las BPF se satisfacen tres metas:

1. Se cumple la regulación de cada país, debido a que las BPF tienen carácter de ley, como se ha mencionado previamente.
2. Se minimizan errores y se facilita la trazabilidad de la historia de un lote de medicamento. Esto se consigue al implementar procedimientos estandarizados de operación y manteniendo registros confiables de las actividades que se realizan durante el ciclo de proceso (recepción de insumos, manufactura, empaque, almacenamiento y distribución).
3. Se garantiza que el producto que llega al consumidor final (el paciente) es confiable, es decir, el medicamento cumple con las cinco características de un producto farmacéutico de calidad: identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad.

EL CÓDIGO DE REGULACIONES FEDERALES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

En 1978, el Congreso de los Estados Unidos de América (EUA) promulgó el *Code of Federal Regulations* (CFR, Código de Regulaciones Federales). El CFR es una codificación de reglas generales y permanentes publicadas en el *Registro Federal* por los departamentos ejecutivos y agencias del Gobierno Federal de EUA. Está dividido en 50 títulos que representan todas las áreas sujetas a la regulación federal de ese país. Los Títulos del CFR se actualizan cada año calendario y se emiten de manera cuatrimestral⁸:

- Los Títulos 1-16 se actualizan el 1 de enero.
- Los Títulos 17-27 se actualizan el 1 de abril.
- Los Títulos 28-41 se actualizan el 1 de julio.
- Los Títulos 42-50 se actualizan el 1 de octubre.

Cada *Título* está dividido en *Capítulos*, los cuales contienen el nombre de la agencia que los emite. A su vez, cada *Capítulo* se divide en *Partes*, las cuales contemplan áreas regulatorias específicas. En los casos en que las *Partes* son demasiado extensas, son divididas en *Subpartes*.

El Título 21 del CFR se refiere a alimentos y medicamentos (*Food and Drugs*) y está dividido como se muestra en la tabla 1⁸.

Tabla 1. Composición del Título 21 del CFR

	CAPÍTULO	AGENCIA	VOLUMEN	PARTES
CFR TÍTULO 21 FOOD AND DRUGS	I	FDA: Food and Drug Administration, Department of Health and Human	1	1-99
			2	100-169
			3	170-199
			4	200-299
			5	300-499
			6	500-599
			7	600-799

		Services	8	800-1299
	II	DEA Drug Enforcement Administration, Department of Justice	9	1300- 1399
	III	Office of National Drug Control Policy		1400- 1499

El volumen 4 (partes 200-299) está dedicado a los medicamentos⁸. En la tabla 2 se presentan algunas de estas partes. Como puede apreciarse, las partes 210 y 211 se refieren a las BPF. La parte 210 contempla las disposiciones generales, la aplicabilidad y las definiciones de algunos términos utilizados en la parte 211.

Tabla 2. Contenido del CFR 21 volumen 4

	PARTE	CONTENIDO
	CFR TITULO 21 CAPITULO I VOLUMEN 4	200
201		Etiquetado.
202		Advertencias sobre prescripción de fármacos.
205		Lineamientos para licencia de estándares de prescripción a mayoristas y distribuidores.
206		Impresión de formas sólidas orales en productos de uso humano.
207		Registro de medicamentos y listado de distribución comercial de fármacos.
210		Buenas prácticas de manufactura vigentes para la fabricación, procesamiento, empaque y almacenamiento de fármacos en general.
211		Buenas prácticas de manufactura vigentes para producto terminado.
225		Buenas prácticas vigentes para suplementos alimenticios.
226		Buenas prácticas vigentes para artículos médicos tipo A.
250		Requerimientos especiales para fármacos humanos específicos.
290		Medicamentos controlados.
291		Medicamentos usados para tratamientos de adictos narcóticos. Nombres oficiales y establecidos de fármacos.

La parte 211 está dividida a su vez en once subpartes (tabla 3), las cuales se refieren a las BPF aplicables en cada área específica de la empresa farmacéutica. Podemos resumir el contenido de ambas partes en la tabla 3⁹.

Tabla 3. Contenido del CFR 21 Capítulo I partes 210 y 211

	PARTE	CONTENIDO
		210
CFR TITULO 21 CAPITULO I VOLUMEN 4	211	<ul style="list-style-type: none"> • Subparte A. Aspectos Generales. • Subparte B. Organización y Personal. • Subparte C. Edificios e Instalaciones. • Subparte D. Equipos • Subparte E. Control de Componentes, Contenedores y Cierres de Productos. • Subparte F. Productos y Controles de Proceso. • Subparte G. Control de Empaques y Etiquetas. • Subparte H. Almacenamiento y Distribución. • Subparte I. Controles de Laboratorio. • Subparte J. Registros y reportes. • Subparte K. Productos Farmacéuticos Devueltos y Recuperados.

LA ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS (FDA) DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Como se mencionó anteriormente, en los Estados Unidos de América el organismo responsable de verificar el cumplimiento de las BPF es la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration, FDA*) dependiente del Departamento de Salud y Servicios Humanos. En el Apéndice 1 se presenta una cronología con aspectos relevantes en la historia de la regulación de alimentos y medicinas en los Estados Unidos de América.^{10,11,12,13}

Una de las misiones de la FDA es verificar el cumplimiento regulatorio (entre otros aspectos, el cumplimiento de las BPF) de la producción y distribución de medicamentos para asegurar que cumplan con los requerimientos del Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, para lo cual ha desarrollado dos estrategias básicas:

1. Evaluación a través de inspecciones de las fábricas incluyendo verificación de las condiciones y de las prácticas utilizadas para la fabricación, empaque, análisis y almacenamiento de medicamentos.

2. Monitoreo de la calidad de los productos a través de vigilancia así como muestreo y análisis de productos distribuidos.

El objetivo de estas estrategias es minimizar la exposición de los consumidores a productos **adulterados**. Se entiende que un medicamento está adulterado si:¹⁴

1. El producto que ha sido vendido bajo un nombre reconocido en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (United States Pharmacopoeia, USP) o el Formulario Nacional (National Formulary, NF) difiere del estándar en potencia, calidad o pureza de acuerdo con lo indicado en cualquiera de estos compendios en el momento que es investigado. Ningún medicamento definido en la USP o en el NF será juzgado como adulterado bajo este precepto si el estándar de potencia, calidad o pureza es el indicado en el envase, caja o cualquier otro contenedor, aunque el estándar difiera del indicado en la USP o el NF.
2. Su potencia o pureza se encuentran por arriba o por debajo de las especificaciones de calidad en la cual se dice que es vendido.
3. Viola la definición de adulteración del Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos¹⁵.

En resumen, se considera que un medicamento está **adulterado** si ha sido fabricado, empacado o almacenado bajo condiciones no sanitarias que pueden ocasionar un riesgo para la salud o si los métodos, instalaciones y controles usados para su fabricación, empaque o almacenamiento **NO** han sido operados o administrados de acuerdo con las BPF para asegurar su identidad, potencia, calidad, pureza e inocuidad¹⁶.

Para evitar que posibles productos adulterados lleguen al mercado, la FDA realiza inspecciones, investigaciones, muestreos y análisis de productos, así como también seguimientos regulatorios y administrativos con las siguientes finalidades:

1. Determinar si las empresas inspeccionadas están operando de forma que son capaces de cumplir con los requerimientos de las BPF. En caso contrario, proveerá la evidencia para la toma de acciones que prevengan la entrada de productos adulterados al mercado, su retiro, o bien la toma de acciones de índole administrativa y/o legal en contra de las personas responsables.

2. Valorar la implementación de las BPF en una fábrica de medicamentos, mediante una revisión pre-aprobatoria, para determinar la viabilidad de dicha empresa para manufacturar un medicamento.
3. Proporcionar información a las empresas durante la inspección para mejorar el cumplimiento de las BPF y las regulaciones sanitarias.
4. Aplicar la experiencia de sus inspectores en la fabricación de medicamentos para determinar el nivel de cumplimiento de las BPF, las políticas regulatorias de la Agencia y las guías que aplican.

La realización por parte de FDA de inspecciones bianuales en los sitios de fabricación da como resultado:

1. La disminución del riesgo de que productos adulterados lleguen a los pacientes.
2. Incrementar la comunicación entre la industria farmacéutica y la Agencia.
3. Asegurar la realización de evaluaciones de nuevas operaciones en las instalaciones en tiempo oportuno.
4. Proporcionar retroalimentación a las empresas farmacéuticas sobre su nivel de cumplimiento de las BPF.

INSPECCIONES DE FDA

Para conseguir el permiso de comercialización de un producto farmacéutico en cualquier país del mundo, es requisito indispensable someterse a una inspección ejecutada por las autoridades sanitarias locales para comprobar el nivel de aplicación de las BPF sobre el producto en cuestión. Como se ha comentado en líneas anteriores, en los EUA el organismo gubernamental encargado de la ejecución de estas inspecciones es FDA.

Podemos definir una *inspección* (o auditoría) **FDA** como una *revisión exhaustiva, sistemática e independiente* (es decir, ajena totalmente a la empresa) *de los sistemas involucrados en*

la manufactura de un producto farmacéutico que pretende ser comercializado dentro del territorio de los Estados Unidos de América.

FDA define un **sistema** como el *conjunto de condiciones que incrementan la eficiencia, ya que estas son aplicables frecuentemente a diferentes perfiles de productos o formas farmacéuticas.*

Los sistemas que considera FDA forman una fábrica de medicamentos son seis:

1. **Sistema de calidad.** El que asegura el cumplimiento general de las BPF, los procedimientos internos y las especificaciones de los productos.
2. **Instalaciones y equipos.** Incluyen las medidas para asegurar un ambiente físico adecuado y los recursos utilizados por la producción.
3. **Manejo de materiales.** Contempla las actividades y medidas para controlar las materias primas, materiales de empaques primarios y secundarios, así como el manejo, almacenamiento y distribución del producto terminado y sistemas computarizados.
4. **Sistema de producción.** Contempla las actividades para controlar la manufactura partiendo de la orden maestra, surtido, proceso, muestreo, análisis en proceso y validación de proceso.
5. **Empaque y control de materiales impresos primarios.** Considera las medidas y actividades para el control del empaque y etiquetado de los medicamentos.
6. **Sistema de laboratorio y de control.** Incluye las actividades del laboratorio de control de calidad con respecto a:
 - a) Entrenamiento y calificación de personal.
 - b) Personal suficiente para realizar las operaciones.
 - c) Equipo adecuado.
 - d) Programas de calibración y mantenimiento.
 - e) Validación de sistemas computarizados, seguridad de datos y los niveles de acceso a la información o modificación de los sistemas.
 - f) Estándares de referencia: fuente, pureza, ensayo, conservación.

- g) Adecuabilidad de los sistemas.
- h) Especificaciones y representatividad de las muestras
- i) Seguimiento de métodos analíticos.
- j) Control de cambios.
- k) Garantía de realizar el análisis indicado a la muestra indicada.
- l) Documentación e investigación de fallas.
- m) Registros completos de análisis y resumen de resultados.
- n) Calidad y almacenamiento de datos crudos (cromatogramas y espectros).
- o) Correlación del resumen de resultados con datos crudos.
- p) Presencia de datos no utilizados.
- q) Seguimiento del sistema de resultados fuera de especificación indicando el tiempo de término de la investigación.
- r) Manejo de muestras de retención, documentación y análisis.
- s) Programas de estabilidad, incluyendo la capacidad de los métodos de análisis.

La deficiencia en alguno de los puntos anteriores será suficiente para determinar la ausencia de las actividades del sistema de calidad. En la medida en que se cuente con procedimientos de operación efectivos, se podrán alcanzar los objetivos del sistema de calidad.

De acuerdo con el Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, en el artículo 374(b) se establece que:

(b) Una vez que se completó cualquier inspección de una fábrica, almacén, laboratorio de consultor, u otro establecimiento, y antes de dejar las premisas, el oficial o empleado que realiza la inspección debe dar al propietario, operador o agente a cargo un reporte escrito en el que se expongan las condiciones o prácticas observadas por él, las cuales, a su juicio, indican que cualquier alimento, medicamento, aparato o cosmético en dicho establecimiento (1) está constituido todo o en parte de cualquier sustancia sucia, pútrida o descompuesta, o (2) ha sido preparado,

*empacado o almacenado bajo condiciones no sanitarias por las cuales puede haber sido contaminado con suciedad o por las cuales puede producir daños a la salud. Una copia de dicho reporte debe ser enviado a la brevedad a la FDA.*¹⁷

Este reporte es una lista numérica de observaciones, usualmente escritas en forma de enunciados cortos. La lista puede redactarse en términos del lenguaje de una regulación de FDA o puede ser en forma de un narrativo simple. A menudo no se hace referencia a alguna sección de la ley ni a una regulación específica, sino más bien a fallas para cumplir cualquier procedimiento de operación interno, o una desviación de las BPF. Aunque los inspectores de FDA técnicamente deben emitir una *Lista de Observaciones de la Inspección* (conocida comúnmente como la *forma FDA 483*) solo para situaciones que involucren contaminación o situaciones no sanitarias, en la práctica se emiten las *483* como resultado de inspecciones en las que, a juicio del investigador se revele que los productos puedan ser violatorios, se detecten condiciones que se desvíen de las regulaciones de FDA o se detecten condiciones que pueden causar que los productos fabricados en el establecimiento se vuelvan violatorios¹⁸.

La industria farmacéutica está experimentando un periodo de cambio mayor, caracterizada por el incremento en la competencia, la globalización industrial y una ola de fusiones y asociaciones. Además, enfrenta múltiples retos internos y externos, tales como altos costos en investigación y desarrollo, regulaciones gubernamentales y requerimientos de producción y distribución extremadamente severos.

La vocación de la industria farmacéutica es y ha sido producir medicamentos confiables y de calidad. Desde las épocas de *hágase según el arte* hasta el cumplimiento de las BPF en la actualidad, se han ido desarrollando recomendaciones e incorporando requerimientos que han evolucionado hasta llegar a la estricta reglamentación de la actualidad. Esto ha propiciado que la industria farmacéutica disfrute de una imagen de calidad excelente, ya que al elaborar productos destinados a curar enfermedades, salvar vidas o mejorar la calidad de vida, no puede haber el mínimo margen para errores. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de control y fabricación se exige la mejora continua y las máximas garantías de calidad.¹⁹

El ambiente regulatorio de los EUA ha evolucionado a la par del crecimiento de su industria farmacéutica; en 1976 se aprueban las BPF que están en vigor actualmente.

Es importante destacar que las BPF establecen **qué debe hacerse como mínimo** para garantizar que los medicamentos cumplan con los cinco atributos que los hacen **confiables: identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad**. En algunas ocasiones, la FDA ha emitido sus propias guías y políticas como una interpretación *oficial* de las BPF. Estas guías se utilizan para asegurar la uniformidad de criterios de los inspectores de las diferentes oficinas del país²⁰. Sin embargo, es responsabilidad de la industria definir el *cómo hacer* que se cumplan las BPF de acuerdo con las características y los recursos de cada empresa. Para ello, cada una de ellas define sus propias políticas, guías y procedimientos que aseguren el cumplimiento de las BPF.

RETIROS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DEL MERCADO Y FDA

El *retiro de un producto* (en inglés, *recall*) se define como las *acciones tomadas por las empresas farmacéuticas para remover un producto del mercado*^{1,21} Los retiros de producto pueden ser realizados como una iniciativa propia de la empresa, a solicitud de FDA o por una orden de es Agencia bajo autoridad estatutaria.

FDA cataloga los retiros de producto en tres clases²¹:

1. **Clase I.** Se refieren a productos defectuosos o peligrosos que previsiblemente pueden causar serios problemas de salud o la muerte. Ejemplos son los alimentos que contienen toxinas botulínicas, alimentos con alérgicos no declarados o una etiqueta equivocada en un medicamento que pueda preservar o salvar la vida.
2. **Clase II.** Se refieren a productos que pueden causar un problema temporal a la salud, presentan solamente una ligera amenaza. Un ejemplo es un medicamento bajo de potencia que no es utilizado para situaciones que amenacen la vida.
3. **Clase III.** Se refieren a productos que es poco probable que causen una severa reacción adversa a la salud, pero que violan las regulaciones de manufactura o etiquetado de FDA. Como

ejemplos tenemos: un contenedor defectuoso (un material de plástico que se encuentre laminado o una tapa que no sella), un producto sin sabor o color o fugas en una bebida embotellada.

El retiro de un producto defectuoso o posiblemente dañino al consumidor a menudo es muy publicitado en los medios de comunicación de los Estados Unidos, especialmente cuando se trata de productos regulados por FDA (alimentos, medicamentos, cosméticos o aparatos médicos). A pesar de esta publicidad, el papel que juega FDA en las actividades de retiro es a menudo malentendido no sólo por los consumidores, sino también por los medios noticiosos y en ocasiones también por la misma industria regulada²². El Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (la **ley**) no autoriza generalmente a FDA para ordenar a un fabricante *retirar* algún producto. La Agencia puede solicitar un retiro de producto si la empresa no tiene la intención de eliminar productos peligrosos del mercado sin una solicitud escrita de FDA. Únicamente cuando un aparato médico, productos de tejido humano y fórmulas infantiles poseen un riesgo a la salud humana es que la ley específicamente autoriza a FDA a emitir un retiro de producto y a regir en el alcance y cantidad del mismo.²²

Los fabricantes o distribuidores realizan muchos retiros de producto regulados por FDA de manera voluntaria. En algunos casos, una empresa descubre que uno de sus productos es defectuoso y lo retira completamente por su propia cuenta. En otros casos, FDA informa a una empresa de hallazgos de que uno de sus productos es defectivo y sugiere o solicita un retiro. Usualmente, la empresa lo realizará.²¹

Si la empresa no retira el producto, entonces la Agencia puede seguir acciones legales con base en el Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Esto incluye el embargo del producto y/o una orden a la empresa, incluyendo una solicitud de la Corte.²¹

Los lineamientos de FDA a seguir por las empresas cuando se retiran productos del mercado están publicados en el Título 21 del CFR, parte 7. Estos lineamientos ponen en claro que la Agencia espera que las empresas tomen responsabilidad total para los retiros de producto, incluyendo los seguimientos para asegurar que resulten exitosos. Bajo los lineamientos, se espera que las empresas notifiquen a FDA cuándo iniciaron los retiros, así como elaborar reportes de progreso y emprender retiros cuando les sea solicitado.²¹

En los lineamientos se indica que los fabricantes y distribuidores deben desarrollar planes de contingencia para el retiro de productos. El papel de FDA de acuerdo con los lineamientos es monitorear los retiros y asegurar la efectividad de las acciones de la empresa. Después de que se completa un retiro, la Agencia se asegura que el producto es destruido o acondicionado de manera adecuada e investiga la razón de que el producto fuera defectivo.

FDA desarrolla una estrategia para cada retiro que indica qué tan extensivamente verificará el desempeño de una empresa en remover el producto del mercado. Por ejemplo, para un retiro clase I, la Agencia revisará hasta asegurarse que cada producto defectivo ha sido retirado o reacondicionado. En contraste, para un retiro clase III, puede decidir que sólo es necesaria una inspección al azar para garantizar que el producto ha sido retirado del mercado.

Aún cuando la empresa que retira el producto puede publicarlo en la prensa, FDA busca publicitar un retiro sólo cuando considera que los consumidores necesitan ser alertados sobre un riesgo serio. Por ejemplo, si un alimento enlatado comprado por un consumidor al menudeo fue detectado con toxina botulínica por FDA, debe realizarse un esfuerzo para retirar todas las latas de la circulación, incluyendo aquéllas que están en las manos de los consumidores. Como parte de este esfuerzo la Agencia también podría emitir una advertencia pública a través de los medios de comunicación para alertar a cuantos consumidores sea posible del riesgo potencial.

Existe otro tipo de retiro, el cual puede ser explicado mediante un caso muy conocido: el 4 de octubre de 1982, *Johnson & Johnson* anunció el retiro y destrucción de 31 millones de botellas de su producto *Tylenol[®] Extra Strength* después de que siete personas en Chicago murieran por tomar cápsulas que contenían cianuro de potasio^{23,24}. La investigación del caso arrojó que, por razones desconocidas, una persona o grupo de personas reemplazaron las cápsulas de *Tylenol[®] Extra Strength* con otras que contenían cianuro, resellaron los empaques y los depositaron en los estantes de al menos media docena de farmacias y tiendas de alimentos en el área de Chicago²⁵. En este caso, se demostró que el producto no había sido fabricado con una falla, sino que se trató de una violación al producto empacado.

En el caso *Tylenol[®]*, aunque la acción tomada por *Johnson & Johnson* se ejecutó como un retiro de medicamento de acuerdo con el uso común del término, FDA no consideró esta acción

como tal, sino más bien como una *cancelación de la comercialización*. Este término se define como la acción que toma una empresa para realizar la remoción o corrección de un producto distribuido que no involucra alguna violación a la ley por parte del fabricante²⁴. La situación suscitada en 1982 con *Tylenol*[®], en el cual no existió evidencia de problemas de manufactura o distribución es un ejemplo muy claro de este concepto.

LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN MÉXICO

En el año 2005, las ventas de medicamentos a nivel mundial representaron un total de 602 mil millones de dólares²⁶. El mercado de medicamentos de los Estados Unidos es el más grande del mundo: entre enero y diciembre de 2005 reportó ventas por 182,712 millones de dólares; el segundo lugar lo ocupó Japón, con ventas de 60,273 millones de dólares²⁷ —es decir, el mercado estadounidense es tres veces más grande que el segundo mercado mundial—.

Por su parte, en México se reportaron ventas por 7,482 millones de dólares en ese mismo periodo³¹ —lo que significa que el mercado estadounidense es **24 veces más grande** que el mexicano—.

En México los principales participantes en el sector farmacéutico son empresas internacionales mayoritariamente de capital estadounidense y europeo, si bien existe una importante industria de capital nacional. Actualmente existen en nuestro país 224 fábricas (o laboratorios) de medicamentos o productos biológicos que pertenecen a 200 empresas; 46 forman parte de consorcios o industrias con capital mayoritariamente extranjero y las restantes son de accionistas predominantemente mexicanos. Además, hay 26 fabricantes de ingredientes activos farmacéuticos y otras 600 que proveen insumos.

La industria farmacéutica en México participa con el 1.04 por ciento del producto interno bruto (PIB) y aproximadamente, el 3 por ciento del PIB manufacturero: de 1993 a 2002 la fabricación de productos farmoquímicos y farmacéuticos aumentó a una tasa real de 4.85 por ciento en promedio anual. Este incremento se explica principalmente por el crecimiento en la producción de productos farmacéuticos, ya que la participación de los ingredientes activos se redujo ligeramente.

La industria farmacéutica instalada en México prácticamente abastece la totalidad de los requerimientos de medicamentos en el país: produce 86 por ciento de ellos e importa el 14 por ciento restante. En el caso de los nuevos productos cuyo volumen de producción no justifica su fabricación en territorio nacional, las mismas empresas que cuentan con instalaciones en el país se encargan y responsabilizan de su importación, su estabilidad y seguridad.

La capacidad instalada en México es significativamente superior a las necesidades actuales. Si bien no existe una estadística precisa, una encuesta llevada a cabo por CANIFARMA indica que el nivel de aprovechamiento de los laboratorios en el país es del orden del 63 por ciento, lo cual muestra que podría producirse un volumen sustancialmente superior de medicamentos a los que hoy se fabrican si esto fuera necesario.²⁸

LA COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS (COFEPRIS) DE MÉXICO

Como se ha mencionado en líneas anteriores, el gobierno de cada país es responsable de elevar a rango de ley las BPF establecidas por la OMS, así como designar un organismo gubernamental que verifique y garantice su cumplimiento para permitir la comercialización de medicamentos. En México, la dependencia responsable es la Secretaría de Salud, teniendo como base la Norma Oficial Mexicana *NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica destinada a la fabricación de medicamentos*, la cual fue publicada en el Diario Oficial de la Federación el 31 de julio de 1998 y entró en vigor 180 días después¹. Es importante destacar que el 6 de octubre de 2005 fue publicado en el Diario Oficial de la Federación²⁹, con fines de que los interesados presentasen sus comentarios ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el Proyecto de Norma Oficial Mexicana *PROY-NOM-059-SSA1-2004*, el cual resultaría en una actualización a la Norma vigente al día de hoy.

Por otro lado, mediante un decreto publicado en el Diario Oficial de la Federación el 5 de julio de 2001, fue creada la *Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)*, como un órgano descentralizado de la Secretaría de Salud con autonomía técnica,

administrativa y operativa, que tiene como misión *proteger a la población contra riesgos sanitarios*, para lo cual integra el ejercicio de la regulación, control y fomento sanitario bajo un solo mando³⁰.

La visión de la COFEPRIS es *lograr una sociedad sana debidamente protegida contra riesgos sanitarios*³⁰, para lo cual establece tres objetivos³⁰:

1. Dar debida protección a la población.
2. Coadyuvar a mejorar la competitividad de las empresas para insertarlas en los flujos del comercio exterior.
3. Proteger a la planta productiva nacional de la competencia desleal.

El ámbito de competencia de la COFEPRIS es proteger a la población contra riesgos por consumo o uso de agua, alimentos, bebidas, medicamentos, equipos médicos, productos de perfumería, belleza y aseo, nutrientes vegetales, plaguicidas, sustancias tóxicas o peligrosas y otros productos, sustancias o agentes físicos, químicos o biológicos presentes en el medio ambiente o en el trabajo; y a mensajes publicitarios cuyos productos anunciados puedan alterar su salud. Lo anterior se esquematiza en la figura 1:³⁰

Figura 1. *Ámbito de competencia de la COFEPRIS.*



A la COFEPRIS le corresponde identificar, analizar, evaluar, regular, controlar, fomentar y difundir las condiciones y requisitos para la prevención y manejo de los riesgos sanitarios; expedir certificados oficiales de la condición sanitaria de procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades relacionadas con las materias de su competencia; emitir, prorrogar o revocar las autorizaciones sanitarias en las materias de su competencia, así como ejercer aquellos actos de autoridad que para la regulación, control y fomento sanitarios se establecen o derivan de la Ley General de Salud y sus reglamentos, las normas oficiales mexicanas, el Reglamento de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios y las demás disposiciones aplicables; aplicar estrategias de investigación, evaluación y seguimiento de riesgos sanitarios, conjuntamente o en coadyuvancia con otras autoridades competentes; imponer sanciones administrativas por el

incumplimiento de disposiciones de la Ley General de Salud, sus reglamentos y demás ordenamientos aplicables, así como determinar medidas de seguridad, preventivas y correctivas, en el ámbito de su competencia, ejercer las acciones de control, regulación y fomento sanitario correspondientes, para prevenir y reducir los riesgos sanitarios derivados de la exposición de la población a factores químicos, físicos y biológicos, y participar, en coordinación con las unidades administrativas correspondientes de la Secretaría de Salud en la instrumentación de las acciones de prevención y control de enfermedades, así como de vigilancia epidemiológica, cuando éstas se relacionen con los riesgos sanitarios derivados de los procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades, entre otras.³¹

RETIROS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DEL MERCADO EN MÉXICO

La regulación sanitaria de los medicamentos es un instrumento necesario e indispensable para lograr su seguridad, eficacia y calidad, con objeto de cumplir con la responsabilidad del Estado de proteger la salud de los mexicanos. En efecto, la autoridad está facultada para establecer parámetros que deben cumplir los laboratorios a fin de determinar si un medicamento es eficaz al rendir los beneficios derivados del efecto farmacológico de sus componentes y para asegurarse que éstos produzcan al consumirse los beneficios demostrados durante el proceso de evaluación para su aprobación. En consecuencia, se demuestra que un medicamento es **eficaz** cuando sirve para mejorar o curar un padecimiento o enfermedad; es **seguro** cuando el beneficio terapéutico sobrepasa los efectos adversos y es de **calidad** cuando sus atributos fisicoquímicos son homogéneos en la producción y se cumplen constantemente las especificaciones; una inadecuada calidad puede afectar la seguridad y la eficacia de los medicamentos.

El ejercicio de control y regulación sanitarios comprende múltiples disposiciones y acciones que son competencia exclusiva del Estado y que conciernen a distintos elementos de cada medicamento: a las materias primas, a su proceso de fabricación, al producto terminado, a su publicidad, comercialización, dispensación y a su uso³².

En la industria farmacéutica mexicana existe seria preocupación por la calidad de los productos: actualmente se encuentran en el mercado medicamentos cuya eficacia y seguridad se han demostrado más allá de toda duda; en cambio existen otros que carecen de estas evidencias e incluso en algunos casos podría dudarse de su utilidad terapéutica al existir en el mercado nuevos productos más eficaces o menos riesgosos.³³

En contraste con la infraestructura y organización de la FDA, la cual existe como tal desde 1930 (ver Apéndice 1) y que cuenta en los Estados Unidos con sistemas de vigilancia y control que permiten detectar de manera efectiva desviaciones al cumplimiento de las BPF y de las especificaciones de calidad de los productos, aunado a que tiene disponible para los consumidores la información sobre las causas que motivaron los retiros mediante la publicación semanal de sus reportes de cumplimiento (*Enforcement Reports*) a través de Internet, al día de hoy en México no se cuenta con un sistema semejante. Si bien la Norma Oficial Mexicana *NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica destinada a la fabricación de medicamentos*, define el *retiro de producto farmacéutico* como la *acción de recoger un producto del mercado*¹; no contempla un mecanismo para ejecutar dicha acción ni las causas por las cuales un producto debe ser retirado.

Otro ejemplo es el proyecto de norma de BPF, *PROY-NOM-059-SSA1-2004*, el cual establece en su sección 13 los lineamientos básicos para realizar un retiro de producto, así como las razones por las cuáles debe proceder esta acción. Dichos lineamientos son²⁹:

13.1 Debe existir un sistema para retirar productos del mercado de manera oportuna y efectiva en el caso de alertas sanitarias y para productos que se sabe o se sospeche que están fuera de especificaciones.

13.2 Debe existir un PNO que describa:

13.2.1 El responsable de la ejecución y coordinación del retiro.

13.2.2 Las actividades de retiro de producto del mercado, que permita que sean iniciadas rápidamente a todos los niveles.

13.2.3 Las instrucciones de almacenaje del producto retirado.

- 13.2.4 La descripción de las autoridades que deben de ser notificadas de acuerdo a la distribución del producto.*
 - 13.2.5 La revisión de los registros de distribución de producto para venta, muestras médicas o para estudios clínicos que permitan un retiro efectivo del producto.*
 - 13.2.6 La verificación continua del proceso de retiro.*
 - 13.2.7 El reporte final incluyendo una conciliación entre la cantidad distribuida y la cantidad recuperada, las acciones que deberán tomarse para evitar recurrencia y el destino final del producto.*
- 13.3 La efectividad del proceso de retiro del producto del mercado debe ser evaluada y verificada frecuentemente mediante simulacros.*

III. DESARROLLO Y RESULTADOS

CAPÍTULO III. DESARROLLO Y RESULTADOS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El propósito del presente trabajo es analizar las causas principales de los retiros de productos farmacéuticos sólidos orales (cápsulas y tabletas) del mercado en los Estados Unidos de América con base en los Reportes de Ejecución (*Enforcement Reports*) publicados semanalmente por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) entre enero de 2004 y diciembre de 2005 y compararlos con las causas de retiros de medicamentos en México al día de hoy.

Se identifican los puntos específicos del CFR Título 21 Parte 211 (21CFR.211) que no se cumplieron y constituyeron las principales causas de retiros de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América entre 2004-2005, los cuales son comparados con la NOM-059-SSA1-1993 y el proyecto PROY-NOM-059-SSA1-2004 y se determina si existen equivalencias entre las tres normatividades.

Con base en investigación bibliográfica, en los Apéndices 3 a 8 se presentan propuestas de trabajo para minimizar las fallas en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación en EUA y México. Finalmente, en el Apéndice 10 se presenta una propuesta de procedimiento normalizado de operación para realizar retiros de medicamentos en México.

SECUENCIA PROGRAMÁTICA

1. Se elaboró una matriz de los retiros de productos farmacéuticos sólidos orales (tabletas y cápsulas) reportados por FDA entre enero 2004 y diciembre 2005 con la siguiente información:
 - a) Fecha del reporte
 - b) Producto (nombre)
 - c) Principio(s) activo(s)
 - d) Empresa

- e) Clase del retiro (I, II o III)
 - f) Causa del retiro con base en la clasificación que otorga la Agencia en su publicación *The Gold Sheet*.
 - g) Razón del retiro
2. Con base en la matriz construida en el punto 1, se elaboraron las siguientes tablas:
 - a) Cantidad de retiros por clase. Con esta información se presenta un gráfico.
 - b) Cantidad de retiros por causa. Con esta información se presenta un gráfico.
 - c) Cantidad y clase de retiros por principio activo.
 - d) Productos retirados en los EUA que también se comercializan en México.
 - e) Cantidad y clase de retiros por empresa. Esta tabla incluye también la información de empresas farmacéuticas que cuentan con filiales en México.
 3. Las tablas del punto 2 permitieron determinar las cuatro causas más frecuentes de retiro de medicamentos sólidos orales en los EUA en los años 2004-2005. Para estas causas principales se presentan tablas y gráficos con información detallada.
 4. Se analizan las tres empresas con mayor número de retiros de medicamentos en los Estados Unidos de América en el periodo enero 2004 a diciembre 2005.
 5. Para las cuatro causas principales de retiro de medicamentos sólidos orales, en la tabla 21 se identifican los puntos principales del 21CFR.211 que no son cumplidos por las empresas farmacéuticas y propician los retiros. Estos puntos son comparados con sus equivalentes (cuando existen) de la Norma Oficial Mexicana vigente (NOM-059-SSA1-1993) y el proyecto de actualización de la norma (PROY-NOM-059-SSA1-2004) para determinar si existen similitudes entre ellas.
 6. Para las cuatro causas principales de retiro de medicamentos sólidos orales, en los Apéndices 3 a 8 se exponen propuestas de métodos de trabajo que permitan minimizar la recurrencia de retiros de medicamentos sólidos orales. Estos métodos de trabajo tienen base en investigación bibliográfica. En la tabla 24 se resumen estas propuestas.

7. Con base en el 21CFR parte 7 y la sección 13 del PROY-NOM-059-SSA1-2004, se presenta una propuesta de procedimiento normalizado de operación para el retiro de medicamentos que no cumplan con especificaciones de BPF en México.

RETIROS DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES (TABLETAS Y CÁPSULAS) EN LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA: ENERO 2004 A DICIEMBRE 2005 DE ACUERDO CON REPORTES PUBLICADOS POR FDA

En el periodo comprendido entre enero de 2004 y diciembre de 2005, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés) reportó un total de 399 retiros de medicamentos sólidos orales (tabletas y cápsulas) en ese país. Estos retiros están referidos a productos, es decir, a un medicamento con principios activos y dosis específicas. Con frecuencia, cada reporte de retiro involucra más de un lote.

Cabe mencionar que existen retiros de medicamentos de otras formas farmacéuticas; sin embargo, el alcance del presente trabajo involucra únicamente los sólidos orales. En las tablas y gráficos que se presentan en las siguientes páginas se muestran los resultados de los retiros reportados por FDA para estas formas farmacéuticas. En la tabla 4 se incluye la información utilizada como base para el desarrollo del presente trabajo³⁶, de donde se extraen el resto de las tablas y gráficos presentados en el resto del capítulo.

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4. Retiros de productos farmacéuticos sólidos orales (cápsulas y tabletas) reportados por FDA entre enero 2004 y diciembre 2005

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
21-Ene-04	Stamina-Rx 550 mg Tabletadas	Tadalafil Ingredientes herbales	Hi-Tech Pharmaceuticals, Inc.	I	NON	Nuevo fármaco no aprobado. Contiene ingrediente de prescripción no declarado
21-Ene-04	Stamina-Rx for women 350 mg Tabletadas	Tadalafil Ingredientes herbales	Hi-Tech Pharmaceuticals, Inc.	I	NON	Nuevo fármaco no aprobado. Contiene ingrediente de prescripción no declarado
21-Ene-04	Uroprin 502.5 mg Tabletadas	Tadalafil Ingredientes herbales	National Urological Group, Inc.	I	NON	Nuevo fármaco no aprobado. Contiene ingrediente de prescripción no declarado
21-Ene-04	Cyclovar 250 mg Tabletadas	Tadalafil Ingredientes herbales	National Urological Group, Inc.	I	NON	Nuevo fármaco no aprobado. Contiene ingrediente de prescripción no declarado
21-Ene-04	Sigra 550 mg Tabletadas	Tadalafil Ingredientes herbales	National Urological Group, Inc.	I	NON	Nuevo fármaco no aprobado. Contiene ingrediente de prescripción no declarado
21-Ene-04	Spontane -ES 325 mg Tabletadas	Tadalafil Ingredientes herbales	National Urological Group, Inc.	I	NON	Nuevo fármaco no aprobado. Contiene ingrediente de prescripción no declarado
21-Ene-04	Vigor-Rx 545 mg y 1,002 mg Cápsulas	Tadalafil Ingredientes herbales	National Urological Group, Inc.	I	NON	Nuevo fármaco no aprobado. Contiene ingrediente de prescripción no declarado
21-Ene-04	Dixon's 325 mg Tabletadas	Acetaminofén	Magno Humphries, Inc.	I	ETQ	Etiquetado. Dosis dice 325 mg, en realidad es 500 mg
21-Ene-04	Fluoxetina 100 mg Cápsulas	Fluoxetina clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	OTR	Nivel de impurezas totales excedido a los 12 meses de estabilidad
21-Ene-04	Butalbital 50mg/325mg/40 mg Cápsulas	Butalbital Ácido acetilsalicílico Cafeína	Lannett Co, Inc.	III	NON	El proceso utiliza una fuente de butalbital no aprobada
21-Ene-04	Nardil 15 mg Tabletadas	Fenelzina sulfato	Pfizer	III	POT	Subpotencia en estabilidad
21-Ene-04	Antacid 500 mg Tabletadas	Carbonato de calcio	Magno Humphries, Inc.	III	ETQ	Etiquetado. Dosis dice 200 mg (20 %), en realidad es 400 mg (40 %)
21-Ene-04	Antacid 750 mg Tabletadas	Carbonato de calcio	Magno Humphries, Inc.	III	ETQ	Etiquetado. Dosis dice 20 %, en realidad es 30 %
21-Ene-04	Buspar 15 mg Tabletadas	Buspirona clorhidrato	Bristol-Myers Squibb Company	III	ETQ	Etiquetado, dos tercios de una tableta indica una dosis de 15 mg, en realidad son 10 mg
21-Ene-04	Carbonato de Litio 300 mg Tabletadas	Litio carbonato	Barr	III	DIS	Falla la disolución a los 12 meses
28-Ene-04	Entex LA 30mg/400 mg Cápsulas	Fenilefrina clorhidrato Guaifenesina	Andrx Pharmaceuticals, Inc.	III	ETQ	El empaque tiene colores azul y amarillo en vez de púrpura y naranja
4-Feb-04	Aceon 2 mg Tabletadas	Erbúmina perindopril	Solvay Pharmaceuticals Inc.	III	OTR	Productos de degradación a los 18 meses de estabilidad
18-Feb-04	Boca Pharmacal 100mg/250mg/25mg/1mg Tabletadas	Ácido fólico Hierro Vitamina B12 Vitamina C	Gemini Pharmaceuticals, Inc.	II	MAN	Falta de identificación en una de las caras de la tableta
23-Feb-04	Nefazodona Clorhidrato 50 mg Tabletadas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
23-Feb-04	Nefazodona Clorhidrato 100 mg Tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad
23-Feb-04	Nefazodona Clorhidrato 150 mg Tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad
23-Feb-04	Nefazodona Clorhidrato 200 mg Tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad
23-Feb-04	Premarin 0.625 mg Tabletas	Estrógenos	Richmond Division of Wyeth	III	DIS	Falla la disolución
23-Feb-04	Premarin 0.625 mg Tabletas	Estrógenos	Richmond Division of Wyeth	III	DIS	Falla la disolución
10-Mar-04	Keletra 133.3 mg/33.3 mg Cápsulas	Lopinavir Ritonavir	TXXR	II	FAL	Algunos frascos falsificados
10-Mar-04	Darvon Compound 32mg/389mg/32.4mg Cápsulas	Propoxifeno clorhidrato Ácido acetilsalicílico Cafeína	Aaipharma	III	DIS	Falla la disolución a los 6 meses
10-Mar-04	Mysoline 50 mg Tabletas	Primidone	Xcel Pharmaceuticals, Inc.	III	OTR	Dureza
10-Mar-04	Premarin 0.625 mg Tabletas	Estrógenos	Richmond Division of Wyeth	III	DIS	Falla la disolución
24-Mar-04	Zyprexa 15 mg Tabletas	Olanzapina	FPP Inc.	II	FAL	Algunos frascos falsificados
24-Mar-04	Zyprexa 20 mg Tabletas	Olanzapina	FPP Inc.	II	FAL	Algunos frascos falsificados
24-Mar-04	Butalbital 50mg/325mg/40mg Cápsulas	Butalbital Ácido acetilsalicílico Cafeína	Alpharma Purepac	III	OTR	No cumple la estabilidad para el butalbital
24-Mar-04	Ácido acetilsalicílico y codeína fosfato 325mg/60mg Tabletas	Ácido acetilsalicílico Codeína fosfato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	POT	Subpotencia en estabilidad de ácido salicílico
7-Abr-04	Avantin 200 mg Tabletas	Cefpodoxima proxetil	Graham Development Inc.	I	ETQ	Etiquetado, la dosis dice Avantin 200 mg y es Lanoxin 0.25 mg
7-Abr-04	Microgestin Fe 1mg/20mg Tabletas	Etinil estradiol Noretindrona acetato Fumarato ferroso	Watson	III	POT	Subpotencia a 18 meses de estabilidad de etinil estradiol
14-Abr-04	Ferfenazina 2 mg Tabletas	Ferfenazina	Vintage Pharmaceuticals Inc.	II	OTR	Productos de degradación
21-Abr-04	Trihexifenil Clorhidrato 2 mg Tabletas	Trihexifenidil clorhidrato	Vintage Pharmaceuticals Inc.	III	ETQ	Etiquetado, la dosis dice 2 mg y es 5 mg
5-May-04	Doxazosyn Mesylato 1 mg Tabletas	Doxazosina mesilato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	II	DIS	Falla la disolución a los 18 meses de estabilidad
5-May-04	Senokot 8.6 mg Tabletas	Senósidos	The Purdue Frederick Company	III	POT	Superpotencia, resultados fuera de especificación durante el reanálisis

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
12-May-04	Sotatol Clorhidrato 400 mg Tabletas	Sotalol clorhidrato	Par Pharmaceutical	II	ETQ	Etiquetado, algunas botellas de Acyclovir tabletas se rotularon como Sotalol tabletas 120 mg con una etiqueta adicional
12-May-04	Acyclovir 400 Tabletas	Aciclovir	Par Pharmaceutical	II	ETQ	Etiquetado, algunas botellas de Acyclovir tabletas se rotularon como Sotalol tabletas 120 mg con una etiqueta adicional
12-May-04	Lorazepam 0.5 mg Tabletas	Lorazepam	Mutual Pharmaceutical Co.	III	OTR	Falla la estabilidad a los 18 meses
12-May-04	Altace 1.25 mg Cápsulas	Ramipril	King Pharmaceuticals, Inc.	III	ETQ	Falta etiqueta de la dosis a una unidad
12-May-04	Acyclovir 800 mg Tabletas	Aciclovir	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	OTR	Tabletas rotas
12-May-04	Premarin 0.625 mg Tabletas	Estrógenos	Richmond Division of Wyeth	III	DIS	Falla la disolución
19-May-04	Zyprexa 20mg Tabletas	Olanzapina	Burlington Drug Company	II	FAL	Algunos frascos falsificados y reetiquetados
19-May-04	Medic Ibuprofen 200mg Tabletas	Ibuprofeno	Pharmaceutical Formulations Inc.	II	ETQ	Adulterado: presencia de tabletas extrañas
19-May-04	Premarin 1.25 mg Tabletas	Estrógenos	Richmond Division of Wyeth	II	DIS	Falla la disolución a los 9 meses de estabilidad
19-May-04	Microgestin Fe 1.5 mg/30 mcg/75 mg Tabletas	Etilnil estradiol Noretindrona acetato Fumarato ferroso	Watson	II	ETQ	Película de aluminio despegada del blister
19-May-04	Microgestin Fe 1 mg/20 mcg/75 mg Tabletas	Etilnil estradiol Noretindrona acetato Fumarato ferroso	Watson	II	ETQ	Película de aluminio despegada del blister
26-May-04	Mini-Efedrina 12.5 mg/200 mg Tabletas	Efedrina clorhidrato Guaifenesina	Ultra-Seal Corporation	I	ETQ	Etiquetado, dosis de 25 mg fueron reetiquetadas como 12.5 mg
26-May-04	OxiContin 20 mg Tabletas	Oxicodona clorhidrato	The Purdue Frederick Company	III	ETQ	Botella rotulada con 20 mg conteniendo tabletas de 25 y 10 mg
26-May-04	Premarin 0.625 mg Tabletas	Estrógenos	Richmond Division of Wyeth	III	DIS	Falla la disolución
16-Jun-04	Contac Cold 650 mg/30 mg/60 mg/650 mg Capletas	Acetaminofén Dextrometorfano bromhidrato Pseudoefedrina clorhidrato Difenhidramina clorhidrato	GlaxoSmithKline	III	ETQ	La etiqueta no tiene la advertencia de clorhidrato de pseudoefedrina para hipertensos y diabéticos
23-Jun-04	Zyprexa 15 mg Tabletas	Olanzapina	Burlington Drug Company	II	FAL	Falsificación
23-Jun-04	Zyprexa 20 mg Tabletas	Olanzapina	Burlington Drug Company	II	FAL	Falsificación

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
23-Jun-04	Prozac 20 mg Tabletas	Fluoxetina clorhidrato	Lilly, Eli & Co.	III	ETQ	Rotulado, omisión de lote y/o caducidad
23-Jun-04	Zyprexa 5 mg Tabletas	Olanzapina	Burlington Drug Company	III	ETQ	Rotulado, omisión de lote y/o caducidad
30-Jun-04	Advicor 500mg/20mg Tabletas	Niacina Lovastatina	Kos Pharmaceuticals, Co.	III	POT	Falla la uniformidad de contenido
14-Jul-04	Maxifed DM 580mg/60mg/30mg Tabletas	Guaifenesina Pseudoefedrina clorhidrato Dextrometorfano bromhidrato	Pharmakon Laboratory, Inc.	III	ETQ	Rotulado como Maxiphen en lugar de Maxifed
14-Jul-04	Loxitane 10 mg Cápsulas	Loxapina succinato	Watson	III	OTR	Cápsulas rotas o agrietadas
14-Jul-04	Premarin 1.25 mg Tabletas	Estrógenos	Richmond Division of Wyeth	III	DIS	Falla la disolución a los 18 meses de estabilidad
21-Jul-04	Ácido acetilsalicílico 81 mg Tabletas	Ácido acetilsalicílico	Perrigo Company	III	DIS	Falla la disolución de la capa entérica
28-Jul-04	Levoxil 25 mcg Tabletas	Levotiroxina de sodio	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	II	OTR	Inhabilitado para mantener la estabilidad hasta la caducidad
28-Jul-04	Levoxil 50 mcg tabletas	Levotiroxina de sodio	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	II	OTR	Inhabilitado para mantener la estabilidad hasta la caducidad
28-Jul-04	Levoxil 100 mcg Tabletas	Levotiroxina de sodio	King Pharmaceuticals, Inc.	II	OTR	Inhabilitado para mantener la estabilidad hasta la caducidad
28-Jul-04	Levoxil 125 mcg Tabletas	Levotiroxina de sodio	King Pharmaceuticals, Inc.	II	OTR	Inhabilitado para mantener la estabilidad hasta la caducidad
28-Jul-04	Levoxil 135 mcg Tabletas	Levotiroxina de sodio	King Pharmaceuticals, Inc.	II	OTR	Inhabilitado para mantener la estabilidad hasta la caducidad
28-Jul-04	Levoxil 150 mcg Tabletas	Levotiroxina de sodio	King Pharmaceuticals, Inc.	II	OTR	Inhabilitado para mantener la estabilidad hasta la caducidad
28-Jul-04	Levoxil 175 mcg Tabletas	Levotiroxina de sodio	King Pharmaceuticals, Inc.	II	OTR	Inhabilitado para mantener la estabilidad hasta la caducidad
28-Jul-04	Levoxil 200 mcg Tabletas	Levotiroxina de sodio	King Pharmaceuticals, Inc.	II	OTR	Inhabilitado para mantener la estabilidad hasta la caducidad
28-Jul-04	Enalapril Maleato 5 mg Tabletas	Enalapril maleato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	II	POT	Subpotencia a 18 meses de estabilidad de etinil estradiol
28-Jul-04	Urimax 81.6mg/41.8mg/36.2mg/10.8mg/0.12mg Tabletas	Metenammina Bifosfato de sodio Fenil salicilato Azul de metileno Sulfato de hiosciamina	Xanodyne Pharmaceuticals, Inc.	III	OTR	Falla desintegración
4-Ago-04	Motrin 50 mg Tabletas	Ibuprofeno	McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals	I	ETQ	Etiquetado, realmente contenían Tylenol

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
4-Ago-04	Un-Iron multivitamínico tabletas	Multivitamínico	Merz Pharmaceuticals, Inc.	III	POT	Subpotencia de carbonato de calcio
4-Ago-04	Premarin 0.625 mg Tabletetas	Estrógenos	Rx PAK	III	DIS	Falla la disolución
25-Ago-04	Levoxil 50 mcg Tabletetas	Levotiroxina de sodio	Amerisource Health Services	II	POT	Subpotencia en estabilidad
25-Ago-04	Levoxil 100 mcg Tabletetas	Levotiroxina de sodio	Amerisource Health Services	II	POT	Subpotencia en estabilidad
25-Ago-04	Levoxil 150 mcg Tabletetas	Levotiroxina de sodio	Amerisource Health Services	II	POT	Subpotencia en estabilidad
25-Ago-04	Levoxil 200 mcg Tabletetas	Levotiroxina de sodio	Amerisource Health Services	II	POT	Subpotencia en estabilidad
25-Ago-04	Member's Mark 500 mg Capletas	Acetaminofén Ácido acetilsalicílico	Leiner Health Products	II	OTR	Presencia de sustancias extrañas
25-Ago-04	Motrin 50 mg Tabletetas	Ibuprofeno	McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals	II	ETQ	Etiquetado, dice 8 tabletas en lugar de 3
25-Ago-04	Risperdal 3 mg Tabletetas	Risperidona	Top Rx	II	ETQ	Adulterado: presencia de tabletas extrañas
25-Ago-04	Abilify 5 mg Tabletetas	Aripiprazola	Bristol-Myers Squibb Company	II	DIS	Falla la disolución a los 9 meses de estabilidad
25-Ago-04	Abilify 10 mg Tabletetas	Aripiprazola	Bristol-Myers Squibb Company	II	DIS	Falla la disolución a los 9 meses de estabilidad
25-Ago-04	Abilify 15 mg Tabletetas	Aripiprazola	Bristol-Myers Squibb Company	II	DIS	Falla la disolución a los 9 meses de estabilidad
25-Ago-04	Abilify 20 mg Tabletetas	Aripiprazola	Bristol-Myers Squibb Company	II	DIS	Falla la disolución a los 9 meses de estabilidad
25-Ago-04	Abilify 30 mg Tabletetas	Aripiprazola	Bristol-Myers Squibb Company	II	DIS	Falla la disolución a los 9 meses de estabilidad
25-Ago-04	Estrace 1 mg Tabletetas	Estradiol	Warner Chilcott Inc.	II	ETQ	Etiquetado, dice 0.5 mg en lugar de 1.0 mg
25-Ago-04	Phenitek 200 mg Cápsulas	Fenitoína de sodio	Bertek Pharmaceuticals, Inc.	III	OTR	Medicamentos distribuidos con la caducidad vencida
25-Ago-04	Amitriptilina clorhidrato 10 mg Tabletetas	Amitriptilina clorhidrato	Vintage Pharmaceuticals Inc.	III	OTR	Niveles altos de impurezas a los 9 meses de estabilidad
1-Sep-04	Embrex 600 mg Tabletetas	Multivitamínico	Andrx Pharmaceuticals, Inc.	II	ETQ	Etiquetado, no trae advertencia para fenilcetonúricos, no dice que contiene 600 mg de calcio como carbonato de calcio, tiamina clorhidrato y óxido de zinc.
1-Sep-04	Premarin 1.25 mg Tabletetas	Estrógenos	Ayerst Laboratories Inc.	III	DIS	Falla la disolución
1-Sep-04	Premarin 1.25 mg Tabletetas	Estrógenos	Cardinal Health	III	DIS	Falla la disolución
1-Sep-04	Cenestin 0.625 mg Tabletetas	Estrógenos	Barr	III	OTR	Falla la estabilidad por exceso de humedad a los 36 meses
1-Sep-04	Zovia 1 mg/50 mcg Tabletetas	Etil estradiol Etinodiol diacetato	Watson	III	ETQ	Película de aluminio despegada del blister

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
1-Sep-04	Zovia 1 mg/0.035 mg Tabletas	Etinil estradiol Etinodiol diacetato	Watson	III	ETQ	Película de aluminio despegada del blister
1-Sep-04	Niaspan 1000 mg Tabletas	Niacina	Kos Pharmaceuticals, Co.	III	DIS	Falla la disolución
1-Sep-04	Premarin 1.25 mg Tabletas	Estrógenos	Ayerst Laboratories Inc.	III	DIS	Falla la disolución
8-Sep-04	Prempro 0.45 mg/1.5 mg Tabletas	Estrógenos	Richmond Division of Wyeth	II	DIS	Falla la disolución
15-Sep-04	Zyprexa 20 mg Tabletas	Olanzapina	Burlington Drug Company	II	ETQ	Adulterado: presencia de tabletas extrañas
29-Sep-04	Subutex 2 mg Tabletas	Buprenorfina	Reckitt Benckiser Pharmaceut Inc.	II	ETQ	Envase de 2 mg contiene tabletas de 8 mg
29-Sep-04	Bisoprolol Fumarato 5 mg Tabletas	Bisoprolol fumarato	Mutual Pharmaceutical Co.	II	OTR	Los productos de degradación exceden los límites
29-Sep-04	Bisoprolol Fumarato 10 mg Tabletas	Bisoprolol fumarato	Mutual Pharmaceutical Co.	II	OTR	Los productos de degradación exceden los límites
29-Sep-04	Cloruro de Potasio 20 mEq de K Tabletas	Potasio cloruro	Andrx Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución a las 4 horas
29-Sep-04	Senokot 8.6 mg Tabletas	Senósidos	The Purdue Frederick Company	III	ETQ	Se encontraron 2 tabletas naranjas en un bote de tabletas color café
6-Oct-04	Spironolactona 25 mg Tabletas	Espironolactona	Heartland Repack Services	II	ETQ	Se encuentran 2 tabletas de 40 mg en una caja de tabletas de 25 mg
6-Oct-04	Diltiazem clorhidrato 120 mg Cápsulas	Diltiazem clorhidrato	Teva	II	DIS	Falla la disolución
6-Oct-04	Oxicontin 20 mg Tabletas	Oxicodona clorhidrato	The Purdue Frederick Company	III	ETQ	Una tableta de 10 mg fue encontrada en una botella de tabletas de 20 mg
27-Oct-04	Aceon-E 2 mg Tabletas	Perindopril erbumina	Solvay Pharmaceuticals Inc.	III	OTR	Degradación
27-Oct-04	Tiazac 120 mg Cápsulas	Diltiazem clorhidrato	Biovail Laboratories, Inc.	III	DIS	Falla la disolución
27-Oct-04	Tiazac 180 mg Cápsulas	Diltiazem clorhidrato	Biovail Laboratories, Inc.	III	DIS	Falla la disolución
27-Oct-04	Tiazac 240 mg Cápsulas	Diltiazem clorhidrato	Biovail Laboratories, Inc.	III	DIS	Falla la disolución
27-Oct-04	Tiazac 300 mg Cápsulas	Diltiazem clorhidrato	Biovail Laboratories, Inc.	III	DIS	Falla la disolución
27-Oct-04	Tiazac 360 mg Cápsulas	Diltiazem clorhidrato	Biovail Laboratories, Inc.	III	DIS	Falla la disolución
27-Oct-04	Tiazac 420 mg Cápsulas	Diltiazem clorhidrato	Biovail Laboratories, Inc.	III	DIS	Falla la disolución
27-Oct-04	Ácido acetilsalicílico 325 mg Tabletas	Ácido acetilsalicílico	Leiner Health Products	III	DIS	Falla la disolución
27-Oct-04	Diltiazem Clorhidrato 120 mg Cápsulas	Diltiazem clorhidrato	Biovail Laboratories, Inc.	III	DIS	Falla la disolución

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
27-Oct-04	Diltiazem Clorhidrato 180 mg Cápsulas	Diltiazem clorhidrato	Biovail Laboratories, Inc.	III	DIS	Falla la disolución
27-Oct-04	Diltiazem Clorhidrato 300 mg Cápsulas	Diltiazem clorhidrato	Biovail Laboratories, Inc.	III	DIS	Falla la disolución
10-Nov-04	Isosorbida Mononitrato 30 mg Tabletas	Isosorbida mononitrato	Schwarz Pharma Manufacturing	II	ETQ	El marbete no dice el contenido de excipientes talco, aceite de castor, lactosa y celulosa
10-Nov-04	Tiazac 180 mg Cápsulas	Diltiazem clorhidrato	Amerisource Health Services	III	DIS	Falla la disolución
10-Nov-04	Tiazac 300 mg Cápsulas	Diltiazem clorhidrato	Amerisource Health Services	III	DIS	Falla la disolución
17-Nov-04	Amnesteem 40 mg Tabletas	Isotretinoína	Bertek Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución
24-Nov-04	Premarin 0.625 mg Tabletas	Estrógenos	Richmond Division of Wyeth	III	DIS	Falla la disolución en la estabilidad
8-Dic-04	Estrace 1 mg Tabletas	Estradiol	Warner Chilcott Inc.	II	ETQ	La etiqueta dice 0.5 mg y lo correcto es 1.0 mg
22-Dic-05	RU-21	Multivitamínico	Spirit Sciences USA, Inc.	II	NON	Nuevo fármaco no aprobado. Contiene ingrediente de prescripción no declarado
5-Ene-05	Enalapril Maleato 5 mg Tabletas	Enalapril maleato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	II	OTR	Falla la estabilidad
5-Ene-05	Gliburida 2.5 mg Tabletas	Gliburida	Teva	II	ETQ	Presencia de tabletas de 25 mg de hidroclorotiazida
5-Ene-05	Warfarina sódica 71/2 mg Tabletas	Warfarina sódica	Barr	II	POT	Subpotente a los 12 meses de estabilidad
5-Ene-05	Cloruro de Potasio 20 mEq de K tabletas	Potasio cloruro	Andrx Pharmaceuticals, Inc.	III	OTR	Peso de tabletas
5-Ene-05	Pacerone 300 mg Tabletas	Amiodarone clorhidrato	Upsher Smith Laboratories, Inc.	III	ETQ	Error en el código de barras: muestra potencia de 100 mg en lugar de 300 mg, el cual es la correcta. los textos son correctos
5-Ene-05	Rocaltrol 0.5 mcg Cápsulas	Calcitriol	Hoffmann-La Roche Inc.	III	ETQ	Adulterado: además de contener capsulas de 0.5 µg contiene cápsulas de 0.25 µg
5-Ene-05	Premarin 0.625 mg Tabletas	Estrógenos	Richmond Division of Wyeth	III	DIS	Falla la disolución
5-Ene-05	Prempro 0.45 mg/1.5 mg Tabletas	Estrógenos	Richmond Division of Wyeth	III	DIS	Falla la disolución
12-Ene-05	Peri-Colace 8.6 mg Tabletas	Senósidos Docusato	The Purdue Frederick Company	III	ETQ	Adulterado: presencia de tabletas extrañas
2-Feb-05	Metoclopramida 5 mg Tabletas	Metoclopramida	NCS Healthcare of Kentucky, Inc.	II	ETQ	El producto y el empaque primario son ácido fólico, el empaque secundario dice Metoclopramida 5 mg
2-Feb-05	Ácido fólico 1 mg Tabletas	Acido fólico	NCS Healthcare of Kentucky, Inc.	II	ETQ	El producto y el empaque primario son ácido fólico, el empaque secundario dice Metoclopramida 5 mg
2-Feb-05	Premarin 0.625 mg Tabletas	Estrógenos	Amerisource Health Services	III	DIS	Falla la disolución

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
2-Feb-05	Usept Tabletas	No disponible	Syntho Pharmaceuticals, Inc.	III	OTR	Presencia de sustancias extrañas
9-Feb-05	Paxil 10 mg Tabletas	Paroxetina clorhidrato	Sb Pharmco Puerto Rico Inc.	II	POT	Subpotencia a 3 meses de estabilidad
9-Feb-05	Desyrel Dividose 150 mg Tabletas	Tranzodone clorhidrato	Bristol-Myers Squibb Company	II	MAN	Desviación a BPF: un tambor en cuarentena lo utilizó Producción
16-Feb-05	Ethex 1mg/1.6mg Cápsulas	Acido fólico Vitamina B1	Ethex Corporation	II	POT	Superpotencia de ácido fólico
16-Feb-05	Premarin 0.9 mg Tabletas	Estrógenos	Richmond Division of Wyeth	III	DIS	Falla la disolución
16-Feb-05	Prempro 0.45 mg/1.5 mg Tabletas	Estrógenos	Richmond Division of Wyeth	III	DIS	Falla la disolución
23-Feb-05	Nefazodona clorhidrato 50 mg tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad
23-Feb-05	Nefazodona clorhidrato 100 mg tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad
23-Feb-05	Nefazodona clorhidrato 150 mg tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad
23-Feb-05	Nefazodona clorhidrato 200 mg tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad
23-Feb-05	Premarin 0.625 mg tabletas	Estrógenos	Rx PAK	III	DIS	Falla la disolución
23-Feb-05	Premarin 0.625 mg tabletas	Estrógenos	Rx PAK	III	DIS	Falla la disolución
02-Mar-05	Imodium Advanced 2mg/125mg Capletas	Loperamida clorhidrato Simeticona	McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals	III	DIS	Falla la disolución
02-Mar-05	Imodium Advanced 2mg/125mg Capletas	Loperamida clorhidrato Simeticona	McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals	III	DIS	Falla la disolución
09-Mar-05	Junior's Chewable 160 mg Tabletas	Acetaminofén	Perrigo Company	II	DIS	Falla la disolución
09-Mar-05	Good Sense 325mg/1000mg/1916mg Tabletas	Ácido acetilsalicílico Ácido cítrico Bicarbonato de sodio	Perrigo Company	III	POT	El ácido salicílico excede la especificación a 18 meses de estabilidad
16-Mar-05	Nefazodona Clorhidrato 50 mg Tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad
16-Mar-05	Nefazodona Clorhidrato 100 mg Tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad
16-Mar-05	Nefazodona Clorhidrato 150 mg Tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad
16-Mar-05	Nefazodona Clorhidrato 200 mg Tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
23-Mar-05	Ibuprofeno 400 mg Tabletas	Ibuprofeno	BASF Corporation	II	ETQ	Adulterado: tabletas extrañas mezcladas con un lote envasado de ibuprofeno tabletas
23-Mar-05	Apri 0.15 mg/0.03 mg Tabletas	Etinil estradiol Desogestril	Barr	II	ETQ	Tabletas envasadas en orden incorrecto. El inicio de la dosificación contiene placebos en lugar de las tabletas rosas activas
30-Mar-05	Prempro 0.3 mg/1.5 mg Tabletas	Estrógenos	Wyeth Pharmaceuticals	III	DIS	Falla la disolución
06-Abr-05	Antiácido Tabletas Efervescentes	No disponible	Magno Humphries, Inc.	II	OTR	Presencia de polvo blanco, material oscuro y tabletas rotas
06-Abr-05	Sulfazineô EC 500 mg Tabletas	Sulfasalazina	Vintage Pharmaceuticals Inc.	II	DIS	Falla la disolución a los 6 meses de estabilidad
06-Abr-05	Antiácido Tabletas Masticables	No disponible	Magno Humphries, Inc.	II	OTR	Contaminación con partículas metálicas
06-Abr-05	Acetaminofén 325 mg Tabletas	Acetaminofén	Magno Humphries, Inc.	II	OTR	Contaminación con partículas metálicas
06-Abr-05	Ácido acetilsalicílico 81 mg Tabletas	Ácido acetilsalicílico	Magno Humphries, Inc.	II	OTR	Contaminación con partículas metálicas
06-Abr-05	Acetaminofén 500 mg/difenhidramina clorhidrato 25 mg	Acetaminofén Difenhidramina clorhidrato	Magno Humphries, Inc.	II	OTR	Contaminación con partículas metálicas
06-Abr-05	Acetaminofén 80 mg Tabletas	Acetaminofén	Magno Humphries, Inc.	II	OTR	Contaminación con partículas metálicas
06-Abr-05	Difenhidramina clorhidrato 25 mg Tabletas	Difenhidramina clorhidrato	Magno Humphries, Inc.	II	OTR	Contaminación con partículas metálicas
06-Abr-05	Paxil 12.5 mg CR Tabletas	Paroxetina clorhidrato	GlaxoSmithKline	II	MAN	Bajo nivel en Buenas Prácticas de Manufactura durante la fabricación de medicamentos.
06-Abr-05	Paxil 25 mg CR Tabletas	Paroxetina clorhidrato	GlaxoSmithKline	II	MAN	Bajo nivel en Buenas Prácticas de Manufactura durante la fabricación de medicamentos.
06-Abr-05	Paxil 37.5 mg CR Tabletas	Paroxetina clorhidrato	GlaxoSmithKline	II	MAN	Bajo nivel en Buenas Prácticas de Manufactura durante la fabricación de medicamentos.
06-Abr-05	Avandametô 1mg/500 mg Tabletas	Rosiglitazona maleato Metformina clorhidrato	GlaxoSmithKline	III	MAN	Bajo nivel en Buenas Prácticas de Manufactura durante la fabricación de medicamentos.
06-Abr-05	Synthroid 50 mcg tabletas	Levotiroxina de sodio	Abbott Laboratories MPG	III	POT	Falta de seguridad de cumplir potencia en la caducidad
06-Abr-05	Metronidazol 375 mg Cápsulas	Metronidazol	Able Laboratories Inc.	III	ETQ	El etiquetado no cumple con 21cfr201.24.
06-Abr-05	Metronidazol 250 mg Tabletas	Metronidazol	Able Laboratories Inc.	III	ETQ	El etiquetado no cumple con 21cfr201.24.
06-Abr-05	Metronidazol 500 mg Tabletas	Metronidazol	Able Laboratories Inc.	III	ETQ	El etiquetado no cumple con 21cfr201.24.
06-Abr-05	Metronidazol 750 mg Tabletas	Metronidazol	Able Laboratories Inc.	III	ETQ	El etiquetado no cumple con 21cfr201.24.
13-Abr-05	Male Power Plus Tabletas	Tadalafil Ingredientes herbales	Spectrum Distribution & Marketing, Inc.	I	NON	Nuevo fármaco no aprobado. Contiene ingrediente de prescripción no declarado
13-Abr-05	Msthilyn 2.5mg Tabletas Masticables	Metilfenidato clorhidrato	Mallinckrodt Inc.	I	POT	Superpotencia
13-Abr-05	Msthilyn 5mg Tabletas Masticables	Metilfenidato clorhidrato	Mallinckrodt Inc.	I	POT	Superpotencia

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
13-Abr-05	Mstihlyn 10mg Tabletas Masticables	Metilfenidato clorhidrato	Mallinckrodt Inc.	I	POT	Superpotencia
20-Abr-05	Sky 325 mg Tabletas	Acetaminofén	Magno Humphries, Inc.	II	OTR	Contaminación con partículas metálicas
20-Abr-05	Propoxifeno napsilato y acetaminofén 100 mg/650 mg tabletas	Propoxifeno napsilato Acetaminofén	Mallinckrodt Inc.	III	ETQ	Adulterado: contiene tabletas blancas en lugar de tabletas rosas
20-Abr-05	Premarin 0.625 mg Tabletas	Estrógenos	Wyeth Pharmaceuticals	III	DIS	Falla la disolución
20-Abr-05	Premarin 0.3 mg Tabletas	Estrógenos	Wyeth Pharmaceuticals	III	DIS	Falla la disolución
04-May-05	Gas-X 500mg/125mg Tabletas	Carbonato de calcio Simeticona	Novartis Consumer Health Care	II	CON	No cumple especificación microbiológica
04-May-05	Trecator SC 250 mg Tabletas	Etionamida	Wyeth Pharmaceuticals	III	DIS	Falla la disolución
04-May-05	Gliburida 1.5 mg Tabletas	Gliburida	Hikma Pharmaceuticals	III	MAN	Tabletas identificadas con el código incorrecto (G2 establecido para la dosis de 3.0 mg)
11-May-05	Atenolol 25 mg Tabletas	Atenolol	Able Laboratories Inc.	II	POT	Superpotencia a los 6 meses de estabilidad
11-May-05	Armour Thyroid 30 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Forest Pharmaceuticals, Inc.	II	POT	El producto puede no mantener la potencia durante la vida de anaquel
11-May-05	Armour Thyroid 60 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Forest Pharmaceuticals, Inc.	II	POT	El producto puede no mantener la potencia durante la vida de anaquel
11-May-05	Armour Thyroid 120 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Forest Pharmaceuticals, Inc.	II	POT	El producto puede no mantener la potencia durante la vida de anaquel
11-May-05	Forest Armour Thyroid 15 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Forest Pharmaceuticals, Inc.	III	OTR	Falla la estabilidad
11-May-05	Forest Armour Thyroid 30 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Forest Pharmaceuticals, Inc.	III	OTR	Falla la estabilidad
11-May-05	Forest Armour Thyroid 60 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Forest Pharmaceuticals, Inc.	III	OTR	Falla la estabilidad
11-May-05	Forest Armour Thyroid 90 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Forest Pharmaceuticals, Inc.	III	OTR	Falla la estabilidad
11-May-05	Forest Armour Thyroid 120 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Forest Pharmaceuticals, Inc.	III	OTR	Falla la estabilidad
11-May-05	Forest Armour Thyroid 180 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Forest Pharmaceuticals, Inc.	III	OTR	Falla la estabilidad
11-May-05	Forest Armour Thyroid 240 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Forest Pharmaceuticals, Inc.	III	OTR	Falla la estabilidad
11-May-05	Forest Armour Thyroid 300 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Forest Pharmaceuticals, Inc.	III	OTR	Falla la estabilidad
11-May-05	Fluconazol 100 mg Tabletas	Fluconazol	Genpharm, Inc.	III	ETQ	Parcialmente ilegible la impresión del blister
11-May-05	Armour Thyroid 30 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Rx PAK	III	OTR	Falla la estabilidad
11-May-05	Armour Thyroid 60 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Rx PAK	III	OTR	Falla la estabilidad
18-May-05	Neurontin 100 mg Cápsulas	Gabapentina	Pfizer	I	MAN	Algunas cápsulas pueden estar vacías o parcialmente llenas

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
18-May-05	Adderall XR 20 mg Cápsulas	Anfetamina	Shire Us Inc.	II	ETQ	Adulterado: se encontraron cápsulas de 30 mg en una botella de 20 mg
18-May-05	Premarin 0.3 mg Tabletas	Estrógenos	Wyeth Pharmaceuticals	III	DIS	Falla la disolución
25-May-05	Actra RX Cápsulas	Multivitamínico	Henyang Chang Gang Yibao Alcohol Co.	I	NON	Nuevo fármaco no aprobado. Contiene ingrediente de prescripción no declarado: sildenafil citrato
01-Jun-05	Paxil 10 mg Tabletas	Paroxetina clorhidrato	Sb Pharmco Puerto Rico Inc.	II	POT	Los lotes retirados contienen una baja incidencia de tabletas con peso y ensayo elevado
01-Jun-05	Oxicodona y Acetaminofén 5 mg/500 mg Cápsulas	Oxicodona Acetaminofén	Vintage Pharmaceuticals Inc.	III	DIS	Falla la disolución a los 18 meses de estabilidad
01-Jun-05	Armour Thyroid 30 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Forest Pharmaceuticals, Inc.	III	POT	No se mantiene la potencia
01-Jun-05	Armour Thyroid 60 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Forest Pharmaceuticals, Inc.	III	POT	No se mantiene la potencia
01-Jun-05	Armour Thyroid 120 mg Tabletas	Hormonas tiroideas	Forest Pharmaceuticals, Inc.	III	POT	No se mantiene la potencia
08-Jun-05	Nefazodona clorhidrato 50 mg Tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad
08-Jun-05	Nefazodona clorhidrato 100 mg Tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad
08-Jun-05	Nefazodona clorhidrato 150 mg Tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad
08-Jun-05	Nefazodona clorhidrato 200 mg Tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad
08-Jun-05	Nefazodona clorhidrato 250 mg Tabletas	Nefazodona clorhidrato	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	III	DIS	Falla la disolución al final de la caducidad
15-Jun-05	Ranitidina clorhidrato 150 mg Tabletas	Ranitidina	PrePak Systems Inc	II	ETQ	Adulterado: un paciente indicó que había una tableta extraña en una botella sellada de ranitidina
15-Jun-05	Lamictal/E 25mg/100mg Tabletas	Lamotrigina	GlaxoSmithKline	II	ETQ	El empaque de la semana 5 de tratamiento puede contener tabletas de 25 mg en lugar de tabletas de 100 mg
15-Jun-05	Lamictal/E 25mg/100mg Tabletas	Lamotrigina	GlaxoSmithKline	II	ETQ	El empaque de la semana 5 de tratamiento puede contener tabletas de 25 mg en lugar de tabletas de 100 mg
15-Jun-05	Rayataz 100 mg Cápsulas	Atazanavir sulfato	Bristol-Myers Squibb Company	III	ETQ	Etiquetado incorrecto dice 2008 y debe decir 2007
06-Jul-05	Abilify 5 mg Tabletas	Aripiprazola	Bristol-Myers Squibb Company	II	DIS	Falla la disolución
06-Jul-05	Abilify 10 mg Tabletas	Aripiprazola	Bristol-Myers Squibb Company	II	DIS	Falla la disolución
06-Jul-05	Abilify 15 mg Tabletas	Aripiprazola	Bristol-Myers Squibb Company	II	DIS	Falla la disolución
06-Jul-05	Abilify 30 mg Tabletas	Aripiprazola	Bristol-Myers Squibb Company	II	DIS	Falla la disolución

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
06-Jul-05	Benazepril clorhidrato 40 mg Tabletas	Benazepril clorhidrato	Eon Labs, Inc	II	DIS	Falla la disolución a los 18 meses de estabilidad
06-Jul-05	Atenolol 25 mg Tabletas	Atenolol	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Atenolol 50 mg Tabletas	Atenolol	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Atenolol 100 mg Tabletas	Atenolol	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Bitartrato Hidrocodona/Acetaminofén 5mg/325mg Tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Bitartrato Hidrocodona/Acetaminofén 5mg/500mg Tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Bitartrato Hidrocodona/Acetaminofén 7.5mg/325mg Tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Bitartrato Hidrocodona/Acetaminofén 7.5mg/500mg Tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Bitartrato Hidrocodona/Acetaminofén 7.5mg/650mg Tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Bitartrato Hidrocodona/Acetaminofén 10mg/325mg Tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Bitartrato Hidrocodona/Acetaminofén 10mg/500mg Tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Bitartrato Hidrocodona/Acetaminofén 10mg/650mg Tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Bitartrato Hidrocodona/Acetaminofén 7.5mg/57.0mg Tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Acetaminofén/Codeína Fosfato 300mg/30mg Tabletas	Acetaminofén Codeína	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Acetaminofén/Codeína Fosfato 300mg/60mg Tabletas	Acetaminofén Codeína	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Clorazepato dipotásico 3.75 mg tabletas	Clorazepato dipotásico	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Clorazepato dipotásico 7.5 mg tabletas	Clorazepato dipotásico	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
06-Jul-05	Clorazepato dipotásico 15 mg Tabletas	Clorazepato dipotásico	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
06-Jul-05	Premarin 0.45 mg Tabletas	Estrógenos	Wyeth Pharmaceuticals	III	DIS	Falla la disolución
06-Jul-05	Premarin 1.25 mg Tabletas	Estrógenos	Wyeth Pharmaceuticals	III	DIS	Falla la disolución
13-Jul-05	Betanecol Cloruro 5 mg Tabletas	Betanecol clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Betanecol Cloruro 10 mg Tabletas	Betanecol clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Betanecol Cloruro 25 mg Tabletas	Betanecol clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Betanecol Cloruro 50 mg Tabletas	Betanecol clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Butalbital/Acetaminofén/Cafeína 50mg/325mg/40mg Tabletas	Butalbital Acetaminofén Cafeína	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Butalbital/Acetaminofén/Cafeína 50mg/500mg/40mg Tabletas	Butalbital Acetaminofén Cafeína	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Indometacina 25 mg cápsulas	Indometacina	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Indometacina 50 mg cápsulas	Indometacina	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Indometacina 75 mg cápsulas	Indometacina	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Naproxeno Sódico 275 mg Tabletas	Naproxeno sódico	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Naproxeno Sódico 550 mg Tabletas	Naproxeno sódico	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Metanfetamina clorhidrato 5 mg Tabletas	Metanfetamina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Metocarbamol 500 mg Tabletas	Metocarbamol	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Metocarbamol 750 mg Tabletas	Metocarbamol	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Carbonato de Litio 150 mg Cápsulas	Litio carbonato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
13-Jul-05	Carbonato de Litio 600 mg Cápsulas	Litio carbonato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Carbonato de Litio 300 mg Cápsulas	Litio carbonato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Carbonato de Litio 300 mg CR Cápsulas	Litio carbonato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Difenoxilato Clorhidrato/Sulfato de atropina 2.5mg/0.025 mg Tabletas	Difenoxil clorhidrato Sulfato de atropina	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Hidrocodona bitartrato y Acetaminofén 5 mg/500 mg tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Carbonato de Litio 300 mg Cápsulas	Litio carbonato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Prometazina clorhidrato 25 mg Tabletas	Prometazina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Carbonato de Litio ER 300 mg Tabletas	Litio carbonato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Hidrocodona bitartrato y acetaminofén 7.5 mg/500 mg tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Hidrocodona bitartrato y Acetaminofén 7.5 mg/750 mg tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Hidrocodona bitartrato y Acetaminofén 5 mg/325 mg tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Hidrocodona bitartrato y Acetaminofén 7.5 mg/325 mg tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Hidrocodona bitartrato y Acetaminofén 10 mg/325 mg tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Hidroxizina Clorhidrato 10 mg Tabletas	Hidroxizina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Hidroxizina Clorhidrato 25 mg Tabletas	Hidroxizina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Hidroxizina Clorhidrato 50 mg Tabletas	Hidroxizina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Salsalato 500 mg Tabletas	Salsalate	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
13-Jul-05	Salsalato 750 mg Tabletas	Salsalate	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Carisoprodol 350 mg tabletas	Carisoprodol	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Propoxifeno napsilato y acetaminofén 100 mg/650 mg tabletas	Propoxifeno napsilato Acetaminofén	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Propoxifeno napsilato y acetaminofén 100 mg/650 mg tabletas	Propoxifeno napsilato Acetaminofén	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Fentermina Clorhidrato 15 mg Cápsulas	Fentermina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Fentermina Clorhidrato 37.5 mg Cápsulas	Fentermina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Fentermina Clorhidrato 30 mg Cápsulas amarillo/amarillo	Fentermina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Fentermina Clorhidrato 30 mg Cápsulas azul/claro	Fentermina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
13-Jul-05	Ciprofloxacina 250 mg Tabletas	Ciprofloxacina	Martec Scientific, Inc.	II	MAN	Desviaciones a la validación del método para análisis de producto terminado e inadecuada investigación de OOS para prueba de uniformidad de mezclado
13-Jul-05	Ciprofloxacina 500 mg Tabletas	Ciprofloxacina	Martec Scientific, Inc.	II	MAN	Desviaciones a la validación del método para análisis de producto terminado e inadecuada investigación de OOS para prueba de uniformidad de mezclado
13-Jul-05	Ciprofloxacina 750 mg Tabletas	Ciprofloxacina	Martec Scientific, Inc.	II	MAN	Desviaciones a la validación del método para análisis de producto terminado e inadecuada investigación de OOS para prueba de uniformidad de mezclado
20-Jul-05	Metronidazol 250 mg Tabletas	Metronidazol	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Metronidazol 500 mg Tabletas	Metronidazol	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Metronidazol 375 mg Cápsulas	Metronidazol	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Metronidazol 750 mg ER Tabletas	Metronidazol	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Nitroglicerina 0.3 mg Tabletas	Nitroglicerina	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
20-Jul-05	Nitroglicerina 0.4 mg Tabletas	Nitroglicerina	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Nitroglicerina 0.6 mg Tabletas	Nitroglicerina	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Tramadol Clorhidrato 50 mg tabletas	Tramadol clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Teofilina 400 mg liberación prolongada tabletas	Teofilina	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Teofilina 600 mg liberación prolongada tabletas	Teofilina	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Butalbital, acetaminofén, cafeína, codeína fosfato 50 mg/325 mg/40 mg/30 mg cápsulas	Butalbital Acetaminofén Cafeína Codeína	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Prometazina clorhidrato 12.5 mg Tabletas	Prometazina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Prometazina clorhidrato 25 mg Tabletas	Prometazina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Prometazina clorhidrato 50 mg Tabletas	Prometazina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Tylenol 80 mg tabletas	Acetaminofén	McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals	II	ETQ	El diseño del blister así como la información en el blister y el empaque secundario pueden ser confusos y llevar a una dosificación inapropiada, incluyendo la sobredosis
20-Jul-05	Fenazopiridina 100 mg tabletas	Fenazopiridina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Fenazopiridina 95 mg tabletas	Fenazopiridina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Fenazopiridina 200 mg tabletas	Fenazopiridina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Furosemida 20 mg tabletas	Furosemida	Vintage Pharmaceuticals Inc.	II	CON	Crecimiento de hongos en el producto
20-Jul-05	Tylenol 160 mg tabletas	Acetaminofén	McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals	II	ETQ	El diseño del blister así como la información en el blister y el empaque secundario pueden ser confusos y llevar a una dosificación inapropiada, incluyendo la sobredosis
20-Jul-05	Tylenol 80 mg tabletas	Acetaminofén	McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals	II	ETQ	El diseño del blister así como la información en el blister y el empaque secundario pueden ser confusos y llevar a una dosificación inapropiada, incluyendo la sobredosis

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
20-Jul-05	Tylenol 160 mg tabletas	Acetaminofén	McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals	II	ETQ	El diseño del blister así como la información en el blister y el empaque secundario pueden ser confusos y llevar a una dosificación inapropiada, incluyendo la sobredosis
20-Jul-05	Tylenol 80 mg tabletas	Acetaminofén	McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals	II	ETQ	El diseño del blister así como la información en el blister y el empaque secundario pueden ser confusos y llevar a una dosificación inapropiada, incluyendo la sobredosis
20-Jul-05	Hidrocodona bitartrato y acetaminofén 5 mg/500 mg tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Existe seria preocupación de que el producto no haya sido producido de acuerdo con los estándares de Aseguramiento de Calidad
20-Jul-05	Hidrocodona bitartrato y acetaminofén 7.5 mg/500 mg tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Existe seria preocupación de que el producto no haya sido producido de acuerdo con los estándares de Aseguramiento de Calidad
20-Jul-05	Hidrocodona bitartrato y acetaminofén 7.5 mg/750 mg tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Existe seria preocupación de que el producto no haya sido producido de acuerdo con los estándares de Aseguramiento de Calidad
20-Jul-05	Indometacina 75 mg liberación prolongada cápsulas	Indometacina	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Existe seria preocupación de que el producto no haya sido producido de acuerdo con los estándares de Aseguramiento de Calidad
20-Jul-05	Propoxifeno napsilato y acetaminofén 100 mg/650 mg tabletas	Propoxifeno napsilato Acetaminofén	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Existe seria preocupación de que el producto no haya sido producido de acuerdo con los estándares de Aseguramiento de Calidad
20-Jul-05	Propoxifeno napsilato y acetaminofén 100 mg/650 mg tabletas	Propoxifeno napsilato Acetaminofén	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Existe seria preocupación de que el producto no haya sido producido de acuerdo con los estándares de Aseguramiento de Calidad
20-Jul-05	Carbonato de litio 300 mg cápsulas	Litio carbonato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Existe seria preocupación de que el producto no haya sido producido de acuerdo con los estándares de Aseguramiento de Calidad
20-Jul-05	Perfection tabletas	Cromo Fenilpropranolamina clorhidrato	Physicians Research	II	NON	Nuevo fármaco no aprobado. Contiene fenilpropranolamina
20-Jul-05	The Perfect Solution tabletas	Suplemento alimentario	Physicians Research	II	NON	Nuevo fármaco no aprobado. Contiene ácido acetilsalicílico
20-Jul-05	Azo 95 mg tabletas	Fenazopiridina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	OTR	El producto puede no cumplir con estándares de calidad
20-Jul-05	Indometacina 75 mg liberación prolongada cápsulas	Indometacina	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Prometazina clorhidrato 25 mg tabletas	Prometazina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Naproxeno sódico 275 mg tabletas	Naproxeno sódico	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Naproxeno Sódico 550 mg tabletas	Naproxeno sódico	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
20-Jul-05	Clorazepato dipotásico 15 mg tabletas	Clorazepato dipotásico	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Acetaminofén e hidrocodona 325 g/5 mg tabletas	Acetaminofén Hidrocodona	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Acetaminofén/Codeína No. 3 tabletas	Acetaminofén Codeína	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Propoxifeno napsilato y acetaminofén 100 mg/650 mg tabletas	Propoxifeno napsilato Acetaminofén	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Hidroxizina clorhidrato 25 mg tabletas	Hidroxizina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Indometacina 25 mg cápsulas	Indometacina	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Fenazopiridina 100 mg tabletas	Fenazopiridina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Metilfenidato clorhidrato 10 mg tabletas	Metilfenidato clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Carisoprodol 350 mg tabletas	Carisoprodol	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Butalbital Compound/APAP tabletas	Butalbital Acetaminofén	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Carbonato de litio 300 mg liberación prolongada tabletas	Litio carbonato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Prometazina clorhidrato 12.5 mg tabletas	Prometazina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Metanfetamina clorhidrato 5 mg tabletas	Metanfetamina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Hidrocodona bitartrato y acetaminofén 5 mg /325 mg tabletas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Indometacina 50 mg cápsulas	Indometacina	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Fenazopiridina 200 mg tabletas	Fenazopiridina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
20-Jul-05	Prometazina 25 mg tabletas	Prometazina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
20-Jul-05	Premarin 1.25 mg tabletas	Estrógenos	Wyeth Pharmaceuticals	III	DIS	Falla la disolución: el producto no cumple las especificaciones vigentes de disolución de USP para estrógenos conjugados
20-Jul-05	Hidrocodona bitartrato y Acetaminofén 5 mg/500 mg cápsulas	Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	Mallinckrodt Inc.	III	MAN	No cumple con BPF que resulta en inadecuada validación de la mezcla
27-Jul-05	Glucotrol XL Extended Release Tablets	Glipizida	Pfizer	III	MAN	Impresión incorrecta de tabletas: se imprimió como Glipizide XL (nombre genérico) en lugar de Glucotrol XL (nombre comercial)
27-Jul-05	Premarin 0.3 mg tabletas	Estrógenos	Wyeth Pharmaceuticals	III	DIS	Falla la disolución
27-Jul-05	Premarin 1.25 mg tabletas	Estrógenos	Wyeth Pharmaceuticals	III	DIS	Falla la disolución
03-Ago-05	Renapro cápsulas	Multivitamínico	Strides Inc.	III	POT	Subpotencia de pantotenato de calcio
10-Ago-05	Bicarbonato de potasio tabletas	Potasio bicarbonato	Project Inc.	III	ETQ	Error de empaque; el empaque secundario identificado como <i>K Effervescent Tablets</i> en realidad contiene el producto etiquetado correctamente <i>Effervescent potassium/chloride tablets fruit punch flavor</i>
17-Ago-05	Fenazopiridina 100 mg tabletas	Fenazopiridina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
17-Ago-05	Fenazopiridina 200 mg tabletas	Fenazopiridina clorhidrato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
17-Ago-05	Propoxacet-N Tablets	Propoxifeno napsilato	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
17-Ago-05	Naproxeno Sódico 550 mg tabletas	Naproxeno sódico	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
17-Ago-05	Metronidazol 500 mg tabletas	Metronidazol	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
17-Ago-05	Indometacina 25 mg cápsulas	Indometacina	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
17-Ago-05	Indometacina 75 mg cápsulas	Indometacina	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
17-Ago-05	Acetaminofén 300 mg/Codeína 30 mg tabletas	Acetaminofén Codeína	Able Laboratories Inc.	II	MAN	Falta de seguridad que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's
17-Ago-05	Carbonato de calcio tabletas	Carbonato de calcio	Guardian Drug Co.	III	ETQ	Error de etiquetado; la etiqueta indica incorrectamente la potencia del producto como carbonato de calcio 500 mg en lugar de la potencia correcta de 1000 mg
24-Ago-05	Paxil 10 mg tabletas	Paroxetina clorhidrato	Sb Pharmco Puerto Rico Inc.	III	POT	Superpotencia
24-Ago-05	Paxil 20 mg tabletas	Paroxetina clorhidrato	Sb Pharmco Puerto Rico Inc.	III	POT	Superpotencia

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
24-Ago-05	Paxil 30 mg tabletas	Paroxetina clorhidrato	Sb Pharmco Puerto Rico Inc.	III	POT	Superpotencia
24-Ago-05	Paxil 40 mg tabletas	Paroxetina clorhidrato	Sb Pharmco Puerto Rico Inc.	III	POT	Superpotencia
24-Ago-05	Toprol XL 50 mg tabletas	Metoprolol	Astra Zeneca, Sodertalje	III	ETQ	Error de envasado: las botellas pueden contener también Toprol XL 100 mg tabletas
24-Ago-05	Mirtazapina 30 mg tabletas	Mirtazapina	Boehringer Ingelheim Roxane, Inc.	III	DIS	Falla la disolución
24-Ago-05	Mirtazapina 45 mg tabletas	Mirtazapina	Boehringer Ingelheim Roxane, Inc.	III	DIS	Falla la disolución
31-Ago-05	Anagrelida Clorhidrato 0.5 mg (base) cápsulas	Anagrelida clorhidrato	Boehringer Ingelheim Roxane, Inc.	II	DIS	Falla la disolución
31-Ago-05	Minoxidil 2.5 mg tabletas	Minoxidil	Watson	II	MAN	Tabletas más grandes
31-Ago-05	Hemocyte tabletas	Fumarato ferroso Ácido fólico	Opti-med Controlled Release Labs	III	ETQ	Error de etiquetado: el blister está impreso con "ácido fólico 1 mg" como ingrediente, el cual no está en Hemocyte tabletas.
31-Ago-05	Zovia 1/35E-28 tabletas USP	Estrógenos	Watson	III	OTR	Existe un resultado OOS para impurezas totales en la prueba de estabilidad a 12 meses
31-Ago-05	Rite Aid brand tabletas reductoras de ácido (ranitidina USP)	Ranitidina	Dr. Reddy's Laboratories	III	ETQ	Error de empaquetado. El lote fue envasado sin desecante
07-Sep-05	Nature Throid NT-1, hormonas tiroideas USP, 64-8 mg	Hormonas tiroideas	Time-Cap Labs	II	ETQ	Error de etiquetado: las botellas indican que contienen Nature Throid NT-1, en realidad contienen Nature-Throid NT-1/2
14-Sep-05	Zomig ZMT 5 mg tabletas	Zolmitritan	Cima Laboratories, Inc.	II	ETQ	Mal llenado; quejas de blisters vacíos
28-Sep-05	Furosemida 40 mg tabletas	Furosemida	Vintage Pharmaceuticals Inc.	II	CON	Crecimiento de hongos en el producto
28-Sep-05	Zonegran 25 mg cápsulas	Zonisamida	Elan Pharma Ltd.	II	ETQ	Adulterado: presencia de capsulas extrañas
28-Sep-05	Zonegran 50 mg cápsulas	Zonisamida	Elan Pharma Ltd.	II	ETQ	Adulterado: presencia de capsulas extrañas
28-Sep-05	Premarin 0.9 mg tabletas	Estrógenos	Wyeth Pharmaceuticals	III	DIS	Falla la disolución: no cumple con especificaciones de disolución de USP
05-Oct-05	Gabapentina 600 mg tabletas	Gabapentina	Teva	II	DIS	Falla la disolución en la prueba de 3 meses
05-Oct-05	Demulen 1/35 tabletas	Etil estradiol Etinodiol diacetato	Pfizer	II	POT	Subpotencia de etil estradiol
19-Oct-05	Urocit-K (citrató de potasio) 1080 mg tabletas potasio	Potasio citrato	Mission Pharmacal Co.	II	OTR	Contaminación con partículas metálicas
19-Oct-05	Premarin 0.625 mg tabletas	Estrógenos	Wyeth Pharmaceuticals	III	DIS	Falla la disolución
26-Oct-05	Thyro-Tab 0.050 mg tabletas	Hormonas tiroideas	Lloyd Pharmaceutical	II	POT	Subpotencia a los 9 meses de estabilidad
26-Oct-05	Levothroid 50 mcg tabletas	Levotiroxina de sodio	Lloyd Pharmaceutical	II	POT	Subpotencia a los 9 meses de estabilidad
26-Oct-05	Premarin 0.9 mg tabletas	Estrógenos	Wyeth Pharmaceuticals	III	DIS	Falla la disolución a los 24 meses de estabilidad

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 4 (continuación).

Fecha	Producto	Principio(s) activo(s)	Empresa	Clase del retiro	Causa del retiro ^[1]	Razón del retiro
09-Nov-05	Nitroglicerina 0.4 mg tabletas	Nitroglicerina	Concord Laboratories, Inc.	II	ETQ	Contenedor defectuoso, las tapas de las botellas están flojas, lo cual puede impactar la integridad del producto
09-Nov-05	Benazepril clorhidrato 40 mg tabletas	Benazepril clorhidrato	KV Pharmaceutical Co.	II	ETQ	Presencia de tabletas extrañas; se encontró una botella con tabletas de sulfato de hiosciamina de liberación controlada
23-Nov-05	Oxicodona y Acetaminofén 5 mg/500 mg Cápsulas	Oxicodona Acetaminofén	Vintage Pharmaceuticals Inc.	II	DIS	Falla la disolución a los 21 meses de estabilidad
30-Nov-05	Ácido acetilsalicílico 325 mg tabletas	Ácido acetilsalicílico	Perrigo Company	II	CON	Contaminación microbiana de un producto no estéril
30-Nov-05	Ibuprofeno 200 mg tabletas	Ibuprofeno	Perrigo Company	II	CON	Contaminación microbiana de un producto no estéril
30-Nov-05	Bisoprolol Fumarato 5 mg tabletas	Bisoprolol fumarato	Mutual Pharmaceutical Co.	III	OTR	Excede especificación de impurezas
30-Nov-05	Bisoprolol Fumarato 10 mg tabletas	Bisoprolol fumarato	Mutual Pharmaceutical Co.	III	OTR	Excede especificación de impurezas
07-Dic-05	Furosemida 20 mg tabletas	Furosemida	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	II	ETQ	Adulterado: presencia de tabletas extrañas (Labretolol 300 mg tabletas)
14-Dic-05	Altace, ramipril 2.5 mg cápsulas	Ramipril	Aventis Pharmaceuticals, Inc.	III	ETQ	Fecha de expiración no está impresa claramente
14-Dic-05	Tylenol Arthritis 650 mg capletas	Acetaminofén	McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals	III	ETQ	Producto enviado a destrucción debido a que contenedores de granel que estaban rasgados fueron posiblemente enviados a los almacenes para minoristas
21-Dic-05	Darvon Compound capsulas	Propoxifeno clorhidrato Ácido acetilsalicílico Cafeína	Aaipharma	III	DIS	Falla la disolución para ácido acetilsalicílico y propoxifeno clorhidrato a 18 meses de estabilidad
28-Dic-05	Liqiang 1 Herbal Supplement cápsulas	Extractos herbales	Henan Yilong Import & Export Co.	I	NON	Nuevo medicamento no aprobado contiene el medicamento de prescripción gliburida
28-Dic-05	Liqiang 4 Herbal Supplement cápsulas	Extractos herbales	Henan Yilong Import & Export Co.	I	NON	Nuevo medicamento no aprobado contiene el medicamento de prescripción gliburida
28-Dic-05	Liqiang 5 cápsulas	Extractos herbales	Henan Yilong Import & Export Co.	I	NON	Nuevo medicamento no aprobado contiene el medicamento de prescripción gliburida
28-Dic-05	Children's Tylenol Cold Plus Cough tabletas masticables	Acetaminofén	McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals	II	POT	Superpotencia: producto enviado a destrucción debido a un resultado fuera de especificación para pseudofedrina clorhidrato fue posiblemente enviado a los almacenes de minoristas

^[1] Significado de las causas del recobro de acuerdo con la clasificación de *The Gold Sheet*:

MAN: manufactura o análisis; DIS: disolución; ETQ: envasado-etiquetado; OTR: otras especificaciones del producto; POT: potencia o uniformidad de contenido; NON: no conformidad con el NDA
 CON: contaminación microbiana; FAL: producto falsificado (clasificación que no existe en *The Gold Sheet*).

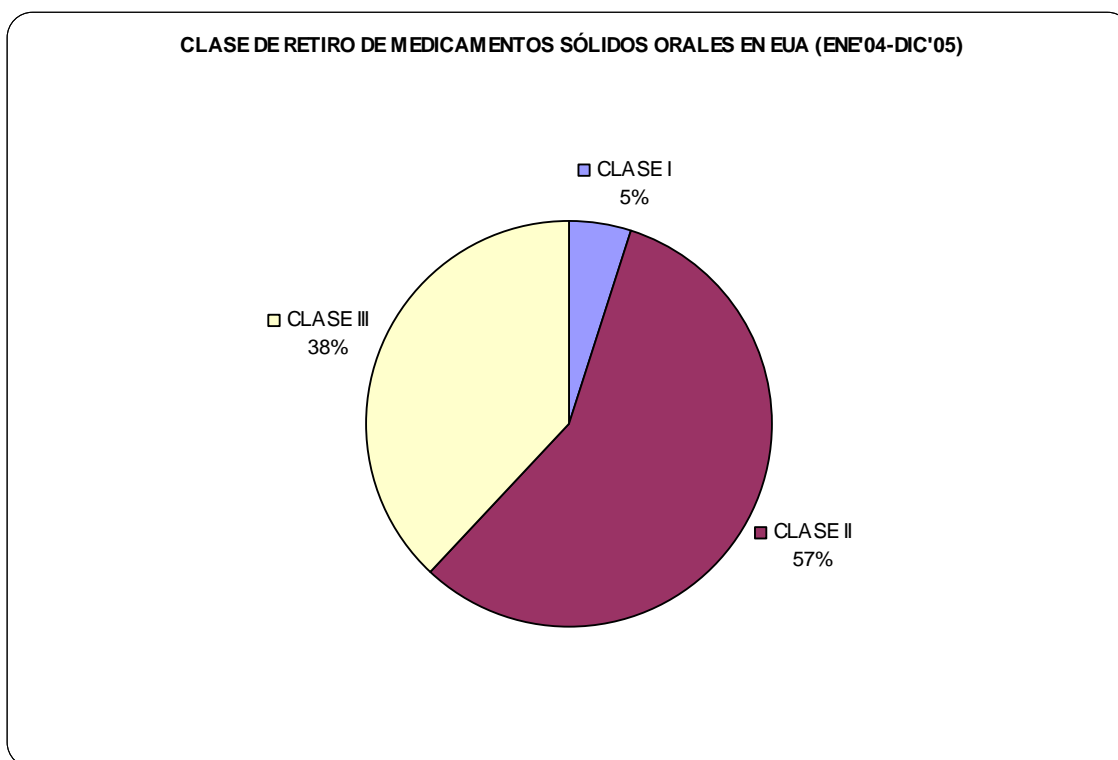
RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CLASE

De los 399 retiros de medicamentos sólidos orales reportados por FDA entre enero 2004 y diciembre 2005, la mayoría correspondió a clase II. La menor cantidad de retiros fueron clase I (únicamente 20 reportes). La información se presenta en la tabla 5 y el gráfico 1.

Tabla 5. Resumen general de los retiros de medicamentos sólidos orales en EUA entre enero 2004-diciembre 2005

	Número de retiros reportados	
Retiros clase I	20	5%
Retiros clase II	227	57%
Retiros clase III	152	38%
Total	399	100%

Gráfico 1. Clase de retiro de medicamentos sólidos orales en los EUA entre enero 2004-diciembre 2005



RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CAUSA

La clasificación de los retiros por causa que se emplea en el presente trabajo es la misma que utiliza *The Gold Sheet*. Adicional a estas causas, en el presente trabajo se incluyó el rubro de *medicamento falsificado*, con la finalidad de diferenciar este retiro de las fallas reportadas en productos originales. El retiro de producto falsificado representó un 2% del total de los reportados en el periodo estudiado. Adicionalmente, a todos los retiros por falsificación se les asignó la clase II.

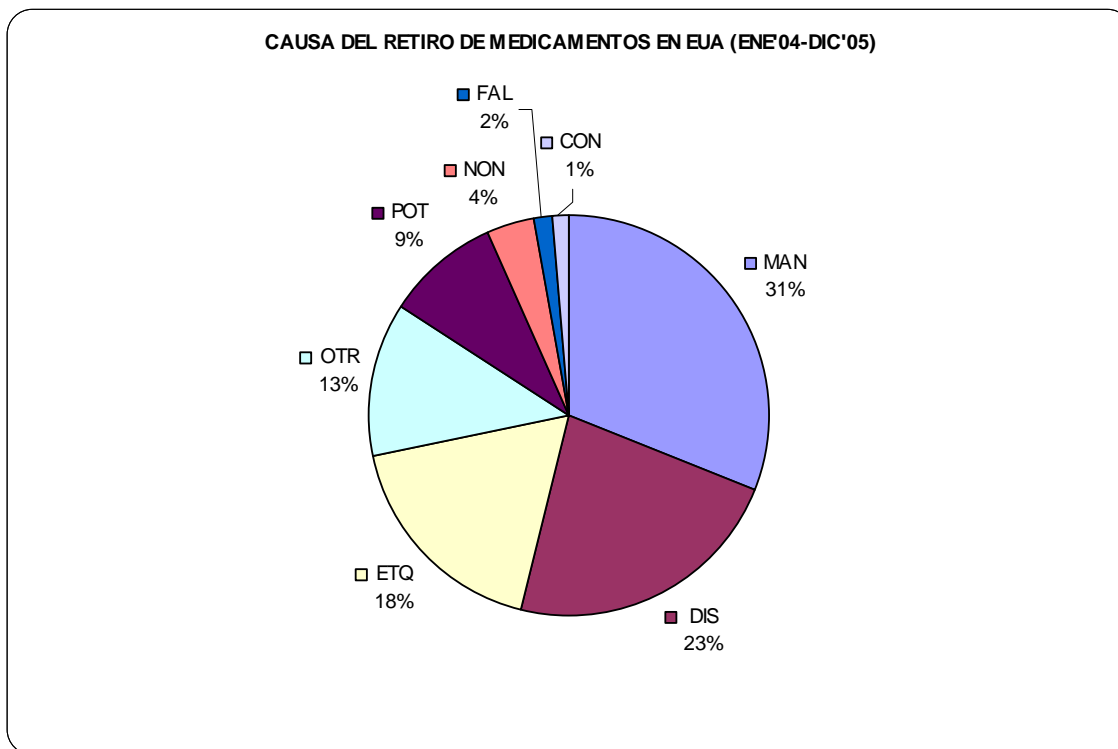
De acuerdo con la tabla 6 y el gráfico 2, las cuatro principales causas de retiro, que en conjunto representan el 84 % de los retiros de medicamentos sólidos orales en el periodo analizado son:

1. Fallas atribuidas a la manufactura o análisis de los medicamentos.
2. No cumplimiento con las especificaciones de disolución.
3. Fallas en el envasado o etiquetado de los productos.
4. No cumplimiento a otras especificaciones de calidad del producto, por ejemplo: niveles de impurezas, no cumplimiento de especificaciones de estabilidad y presencia de sustancias extrañas, entre otras.

Tabla 6. Causas de los retiros de medicamentos sólidos orales en EUA entre enero 2004-diciembre 2005

Causa del retiro	Número de retiros				
	Por clase			General	
	I	II	III		
Manufactura o análisis (MAN)	1	119	4	124	30%
Disolución (DIS)	0	19	72	91	23%
Envasado-etiquetado (ETQ)	4	35	32	71	18%
Otras especificaciones del producto (OTR)	0	23	27	50	13%
Potencia o uniformidad de contenido (POT)	3	17	16	36	9%
No conformidad con la <i>New Drug Approval</i> (NON)	12	3	1	16	4%
Falsificaciones de producto (FAL)	0	6	0	6	2%
Contaminación microbiana (CON)	0	5	0	5	1%
Total	20	227	152	399	100%

Gráfico 2. Causas de los retiros de medicamentos sólidos orales en los EUA entre enero 2004-diciembre 2005.



La clasificación en el gráfico corresponde con las abreviaturas que aparecen entre paréntesis en la tabla 6. Se presentan en el gráfico únicamente valores generales.

En los siguientes apartados se presentan de manera más específica las cuatro causas principales de retiros.

PRINCIPALES CAUSAS DE RETIRO DE MEDICAMENTOS

1. FALLAS ATRIBUIBLES A LA MANUFACTURA O ANÁLISIS DE LOS MEDICAMENTOS

En la tabla 7 se subdivide la principal causa de retiro, *fallas atribuibles durante la manufactura o el análisis de los medicamentos*. De acuerdo con las razones de retiro reportadas por FDA y que se muestran en la tabla 4, 106 retiros se debieron a que existe *falta de seguridad de que las pruebas de liberación y estabilidad hayan sido realizadas de acuerdo con los procedimientos normalizados de operación respectivos*.

La segunda razón se denominó *manufactura no robusta* y corresponde a 16 retiros. Como *manufactura no robusta* se considera la inadecuada validación del proceso, el no cumplimiento de estándares de aseguramiento de calidad, impresión de tabletas que no corresponden con el producto o presencia de producto defectuoso que debería ser detectado si se contara con un correcto control de proceso.

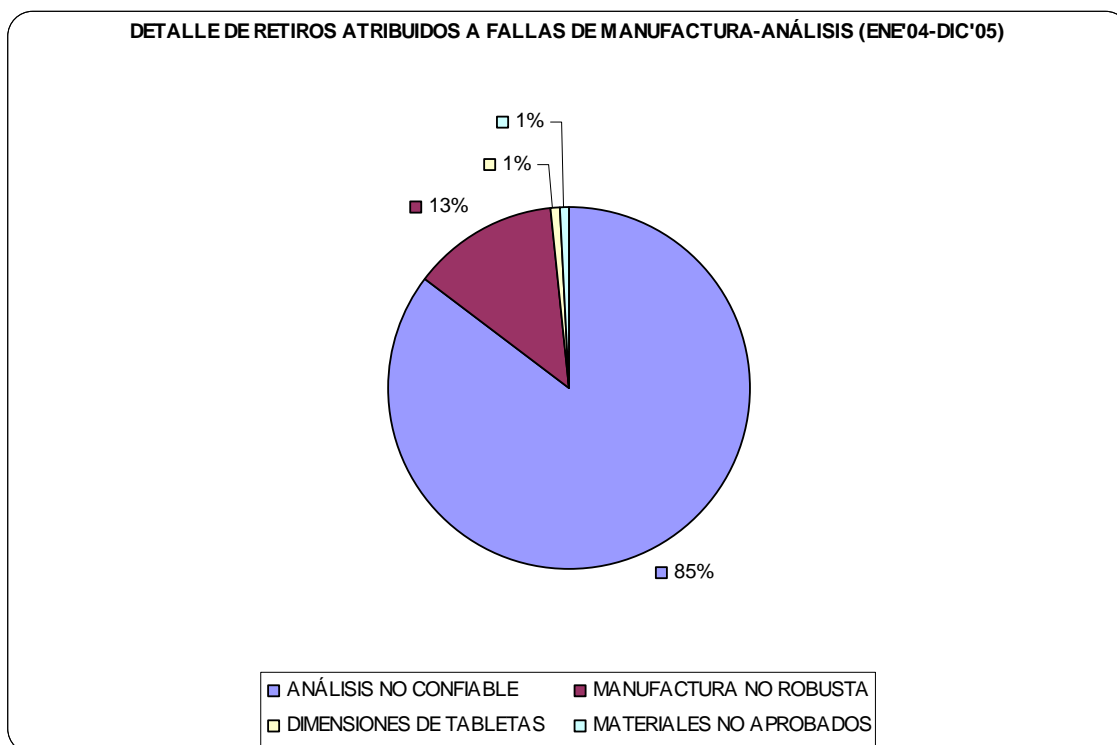
Tabla 7. Detalle de los retiros atribuidos a fallas en la manufactura o análisis de medicamentos sólidos orales en EUA entre enero 2004-diciembre 2005

Detalle del retiro	Número de retiros				
	Por clase			General	
	I	II	III		
Análisis no confiable	0	106	0	106	85%
Manufactura no robusta:	1	11	4	16	13.0%
<i>Inadecuada validación de proceso</i>	0	0	1	1	0.8%
<i>No cumplimiento de estándares de aseguramiento de calidad</i>	0	7	1	8	6.5%
<i>Impresión incorrecta de tabletas</i>	0	1	1	2	1.6%
<i>Presencia de producto defectuoso</i>	1	3	1	5	4.1%
Dimensiones de tabletas	0	1	0	1	1%
Uso de materiales no aprobados	0	1	0	1	1%
Total	1	119	4	124	100%

El único caso reportado como *dimensiones de tabletas* se debe a la utilización de punzones diferentes a los especificados ante FDA para ese producto.

Con lo que respecta a *uso de materiales no aprobados*, la causa se refiere a la utilización de un envase de materia prima que se encontraba en cuarentena y que fue utilizado para la fabricación del producto. Esto implicaría una posible debilidad en el sistema de identificación y segregación adecuada de materiales dentro de la empresa farmacéutica.

Gráfico 3. Detalle de los retiros atribuidos a fallas en la manufactura o análisis de medicamentos sólidos orales en los EUA entre enero 2004-diciembre 2005



2. NO CUMPLIMIENTO CON LAS ESPECIFICACIONES DE DISOLUCIÓN

Esta causa constituye por si sola el 23 % de todos los retiros reportados en 2004–2005 (91 reportes). De acuerdo con los reportes de cumplimiento de FDA, los productos se encuentran ya en el mercado al momento de reportar esta falla, lo cual sugiere que los productos dejan de cumplir con las especificaciones de disolución en algún momento durante los periodos de vida de anaquel. Cabe recordar que las condiciones estándar de almacenamiento de anaquel de temperatura y humedad relativa son 25°C / 60 % HR.

Los 91 retiros reportados por FDA corresponden a 21 principios activos diferentes, como se muestra en la tabla 8. Ningún retiro por disolución fue clasificado como clase I. 72 de los 91 retiros fueron clase III. Los cuatro principios activos que representaron la mayor cantidad de retiros son:

1. Estrógenos: 32 retiros
2. Nefazodona clorhidrato: 17 retiros

3. Diltiazem clorhidrato: 12 retiros

4. Aripiprazola: 9 retiros

Tabla 8. Detalle de los retiros por no cumplimiento con las especificaciones de disolución de medicamentos sólidos orales en EUA entre enero 2004-diciembre 2005

Principio(s) activo(s)	El PA se comercializa también en México	Retiros				
		Clase I	Clase II	Clase III	Total	Porcentaje
Estrógenos	Sí	0	2	30	32	35.16%
Nefazodona clorhidrato	No	0	0	17	17	18.68%
Diltiazem clorhidrato	Sí	0	1	11	12	13.19%
Aripiprazola	Sí	0	9	0	9	9.89%
Ácido acetilsalicílico	Sí	0	0	2	2	2.20%
Loperamida clorhidrato Simeticona	Sí	0	0	2	2	2.20%
Mirtazapina	Sí	0	0	2	2	2.20%
Propoxifeno clorhidrato Ácido acetilsalicílico Cafeína	No	0	0	2	2	2.20%
Acetaminofén	Sí	0	1	0	1	1.10%
Anagrelida clorhidrato	No	0	1	0	1	1.10%
Benazepril clorhidrato	Sí	0	1	0	1	1.10%
Potasio citrato	No	0	1	0	1	1.10%
Potasio cloruro	No	0	0	1	1	1.10%
Doxazosina mesilato	Sí	0	1	0	1	1.10%
Etionamida	No	0	0	1	1	1.10%
Gabapentina	Sí	0	1	0	1	1.10%
Isotretinoína	Sí	0	0	1	1	1.10%
Litio carbonato	Sí	0	0	1	1	1.10%
Niacina	No	0	0	1	1	1.10%
Oxicodona Acetaminofén	No	0	0	1	1	1.10%
Sulfasalazina	Sí	0	1	0	1	1.10%
Totales		0	19	72	91	100.0%

La clasificación en esta tabla se muestra por principio activo, en orden descendente en función de la cantidad de retiros de cada uno de éstos.

3. FALLAS EN EL ENVASADO O ETIQUETADO DE LOS PRODUCTOS

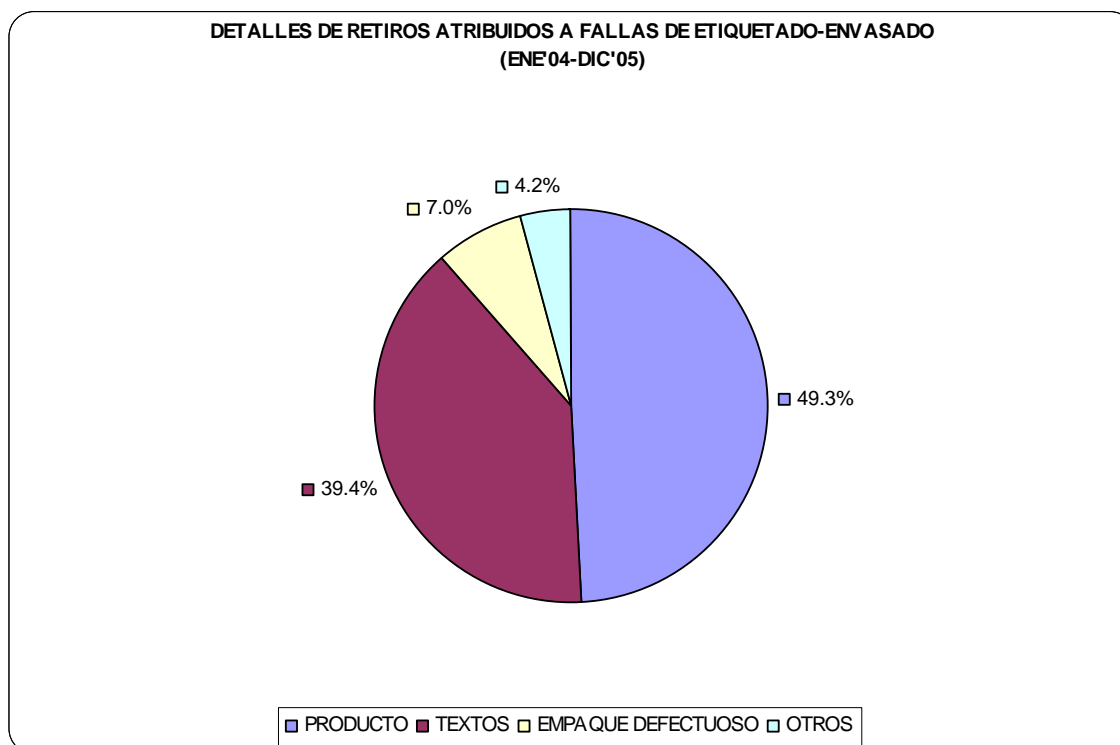
En la tabla 9 se presenta la subclasificación del retiro de medicamentos por fallas de envasado o etiquetado. La razón principal (35 retiros) se debió a mezclas de envases con diferentes dosis de producto o con diferentes productos. La segunda gran razón (28 retiros) se debe a errores de impresión de los textos de los envases.

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 9. Detalle de los retiros atribuidos a fallas de etiquetado o envasado de medicamentos sólidos orales en EUA entre enero 2004-diciembre 2005

Detalle del retiro	Número de retiros				
	Por clase			General	
	I	II	III		
Mezcla:	4	23	8	35	49.3%
<i>Dosis</i>	2	7	4	13	18.3 %
<i>Producto</i>	2	12	3	17	24.0%
<i>Cantidad</i>	0	1	0	1	1.4%
<i>Envase</i>	0	3	1	4	5.6%
Textos: ilegibles, incorrectos, incompletos, confusos	0	8	20	28	39.4%
Empaque defectuoso	0	3	2	5	7.0%
Otros (empacado sin desecante, empaques vacíos, error de almacenamiento)	0	1	2	3	4.2%
Total	4	35	32	71	100%

Gráfico 4. Detalle de los retiros atribuidos a fallas de etiquetado o envasado de medicamentos sólidos orales en los EUA entre enero 2004-diciembre 2005



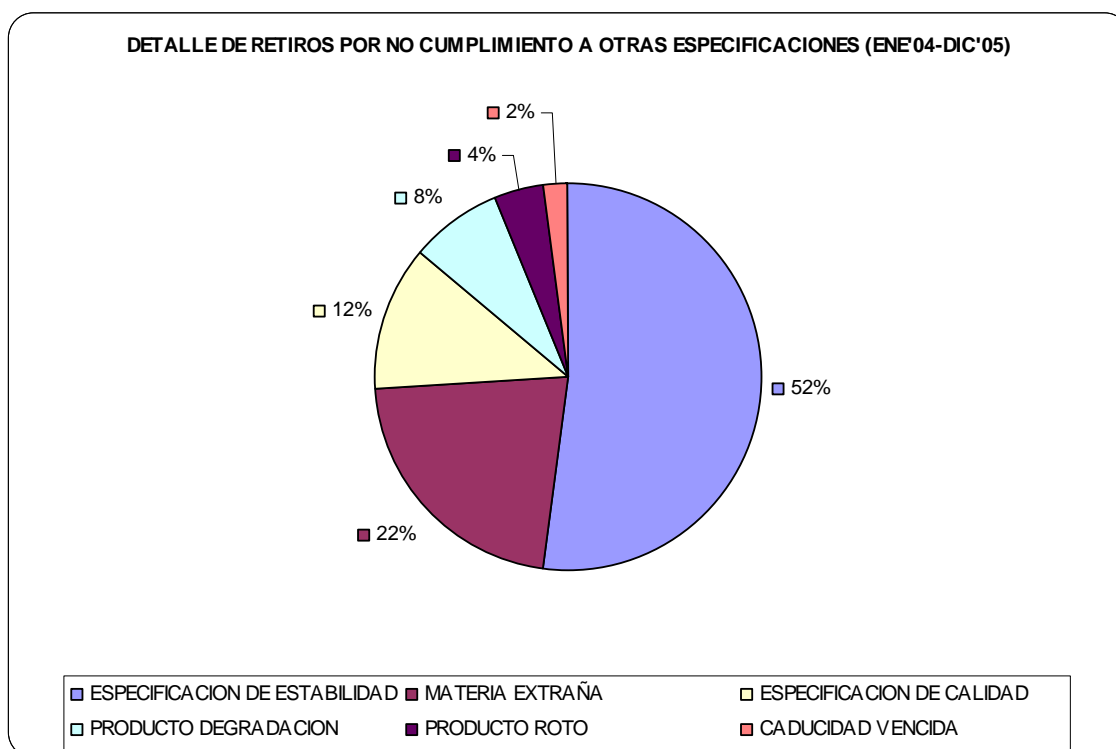
4. NO CUMPLIMIENTO A OTRAS ESPECIFICACIONES DE CALIDAD

En la tabla 10 se subdividen las razones principales del retiro de productos farmacéuticos sólidos orales debido al no cumplimiento de especificaciones de calidad diferentes de disolución, potencia de los ingredientes activos y contaminación microbiana. Se observa que existen dos razones principales: no cumplimiento a especificaciones de estabilidad (52%) y la presencia de materia extraña (22%) tales como partículas metálicas o partículas extrañas, las cuales en conjunto representan el 74% de esta causa.

Tabla 10. Detalle de los retiros atribuidos a no cumplimiento de especificaciones de calidad de medicamentos sólidos orales en EUA entre enero 2004-diciembre 2005

Detalle del retiro	Número de productos				
	Clase del retiro			General	
	I	II	III		
No cumplimiento a especificaciones de estabilidad	0	9	17	26	52%
Presencia de materia extraña o partículas metálicas	0	10	1	11	22%
No cumplimiento a otras especificaciones de calidad:	0	1	5	6	12%
<i>Dureza</i>	0	0	1	1	2%
<i>Desintegración</i>	0	0	1	1	2%
<i>Peso de tabletas</i>	0	0	1	1	2%
<i>Presencia de impurezas</i>	0	0	2	2	4%
<i>No cumplimiento a estándares de calidad</i>	0	1	0	1	2%
Productos de degradación	0	3	1	4	8%
Producto roto	0	0	2	2	4%
Distribución de producto con caducidad vencida	0	0	1	1	2%
Total	0	23	27	50	100%

Gráfico 5. Detalle de los retiros atribuidos a no cumplimiento de otras especificaciones en medicamentos sólidos orales en los EUA entre enero 2004-diciembre 2005



RETIROS DE MEDICAMENTOS POR PRINCIPIO ACTIVO

En la tabla 11 se presentan los retiros de productos farmacéuticos sólidos orales en los años 2004-2005 en los Estados Unidos de América clasificados por principio activo o combinaciones de éstos. La tabla indica también qué principios activos se comercializan en México y cuáles de estos son comercializados por la misma empresa farmacéutica simultáneamente en EUA y en México.

1. Los 399 retiros de medicamentos del periodo 2004-2005 involucraron 127 diferentes principios activos o combinaciones de ellos.
2. De éstos, 62 (49%) son comercializados en México, ya sea por las mismas empresas o por empresas diferentes (tabla 11).

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

3. De la tabla 11 es posible apreciar que únicamente 12 principios activos involucrados en los retiros en EUA en el periodo enero 2004 a diciembre 2005 son comercializados simultáneamente en ese país y en México por la misma empresa farmacéutica.

Tabla 11. Retiro de medicamentos sólidos orales en EUA entre enero 2004-diciembre 2005 por principio activo

Principio(s) activo(s)	El PA se comercializa en México	Laboratorio	La empresa comercializa el PA en México	Número de Retiros			
				Clase I	Clase II	Clase III	Total
Acetaminofén	Sí	Magno Humphries, Inc.	No	1	3	0	4
		McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals	No	0	6	1	7
		Perrigo Company	No	0	1	0	1
Acetaminofén Ácido acetilsalicílico	No	Leiner Health Products	No	0	1	0	1
Acetaminofén Codeína	No	Able Laboratories Inc.	No	0	4	0	4
Acetaminofén Dextrometorfano bromhidrato Pseudoefedrina clorhidrato Difenhidramina clorhidrato	No	GlaxoSmithKline	No	0	0	1	1
Acetaminofén Difenhidramina clorhidrato	No	Magno Humphries, Inc.	No	0	1	0	1
Acetaminofén Hidrocodona	No	Able Laboratories Inc.	No	0	1	0	1
Acetaminofén Hidrocodona bitartrato	No	Able Laboratories Inc.	No	0	19	0	19
		Mallinckrodt Inc.	No	0	0	1	1
Aciclovir	Sí	Par Pharmaceutical	No	0	1	0	1
		Ivax Pharmaceuticals, Inc.	Sí	0	0	1	1
Ácido fólico	Sí	NCS Healthcare of Kentucky, Inc.	No	0	1	0	1
Ácido fólico Fumarato ferroso	Sí	Opti-med Controlled Release Labs	No	0	0	1	1
Ácido fólico Hierro Vitamina B12 Vitamina C	No	Gemini Pharmaceuticals, Inc.	No	0	1	0	1
Ácido fólico Vitamina B1	No	Ethex Corporation	No	0	1	0	1
Amiodarona clorhidrato	Sí	Upsher Smith Laboratories, Inc.	No	0	0	1	1
Amitriptilina clorhidrato	Sí	Vintage Pharmaceuticals Inc.	No	0	0	1	1
Anagrelida clorhidrato	No	Boehringer Ingelheim Roxane, Inc.	No	0	1	0	1
Anfetamina	No	Shire Us Inc.	No	0	1	0	1
Aripiprazola	Sí	Bristol-Myers Squibb Company	Sí	0	9	0	9
Ácido acetilsalicílico	Sí	Leiner Health Products	No	0	0	1	1
		Magno Humphries, Inc.	No	0	1	0	1
		Perrigo Company	No	0	1	1	2

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 11 (continuación).

Principio(s) activo(s)	El PA se comercializa en México	Laboratorio	La empresa comercializa el PA en México	Número de Retiros			
				Clase I	Clase II	Clase III	Total
Ácido acetilsalicílico Ácido cítrico Bicarbonato de sodio	Sí	Perrigo Company	No	0	0	1	1
Ácido acetilsalicílico Codeína fosfato	No	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	1	1
Atazanavir sulfato	Sí	Bristol-Myers Squibb Company	Sí	0	0	1	1
Atenolol	Sí	Able Laboratories Inc.	No	0	4	0	4
Benazepril clorhidrato	Sí	Eon Labs, Inc	No	0	1	0	1
		KV Pharmaceutical Co.	No	0	1	0	1
Betanecol clorhidrato	No	Able Laboratories Inc.	No	0	4	0	4
Bisoprolol fumarato	Sí	Mutual Pharmaceutical Co.	No	0	2	2	4
Buprenorfina	Sí	Reckitt Benckiser Pharmaceut Inc.	No	0	1	0	1
Buspirona clorhidrato	No	Bristol-Myers Squibb Company	No	0	0	1	1
Butalbital Acetaminofén Cafeína Codeína	No	Able Laboratories Inc.	No	0	1	0	1
Butalbital Acetaminofén	No	Able Laboratories Inc.	No	0	1	0	1
Butalbital Acetaminofén Cafeína	No	Able Laboratories Inc.	No	0	2	0	2
Butalbital Ácido acetilsalicílico Cafeína	No	Lannett Co, Inc.	No	0	0	1	1
		Alpharma Purepac	No	0	0	1	1
Calcitriol	Sí	Hoffmann-La Roche Inc.	Sí	0	0	1	1
Carbonato de calcio	Sí	Magno Humphries, Inc.	No	0	0	2	2
		Guardian Drug Co.	No	0	0	1	1
Carbonato de calcio Simeticona	No	Novartis Consumer Health Care	No	0	1	0	1
Carisoprodol	Sí	Able Laboratories Inc.	No	0	2	0	2
Cefpodoxima proxitil	Sí	Graham Development Inc.	No	1	0	0	1
Ciprofloxacina	Sí	Martec Scientific, Inc.	No	0	3	0	3
Clorazepato dipotásico	Sí	Able Laboratories Inc.	No	0	4	0	4
Cromo Fenilpropanolamina clorhidrato	No	Physicians Research	No	0	1	0	1
Difenhidramina clorhidrato	Sí	Magno Humphries, Inc.	No	0	1	0	1
Difenoxil clorhidrato Atropina sulfato	No	Able Laboratories Inc.	No	0	1	0	1
Diltiazem clorhidrato	Sí	Amerisource Health Services	No	0	0	2	2
		Biovail Laboratories, Inc.	No	0	0	9	9
		Teva	No	0	1	0	1
Doxasozina mesilato	Sí	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	No	0	1	0	1
Efedrina clorhidrato Guaifenesina	No	Ultra-Seal Corporation	No	1	0	0	1
Enalapril maleato	Sí	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	No	0	2	0	2
Erbúmina perindopril	No	Solvay Pharmaceuticals Inc.	No	0	0	1	1
Espironolactona	No	Heartland Repack Services	No	0	1	0	1
Estradiol	Sí	Warner Chilcott Inc.	No	0	2	0	2

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 11 (continuación).

Principio(s) activo(s)	El PA se comercializa en México	Laboratorio	La empresa comercializa el PA en México	Número de Retiros			
				Clase I	Clase II	Clase III	Total
Estrógenos	Sí	Amerisource Health Services	No	0	0	1	1
		Ayerst Laboratories Inc.	No	0	0	2	2
		Barr	No	0	0	1	1
		Cardinal Health	No	0	0	1	1
		Richmond Division of Wyeth	Sí	0	2	11	13
		Rx PAK	No	0	0	3	3
		Watson	No	0	0	1	1
		Wyeth Pharmaceuticals	Sí	0	0	12	12
Etil estradiol Desogestril	Sí	Barr	No	0	1	0	1
Etil estradiol Etinodiol diacetato	No	Watson	No	0	0	2	2
		Pfizer	No	0	1	0	1
Etil estradiol Noretindrona acetato Fumarato ferroso	No	Watson	No	0	2	1	3
Etionamida	No	Wyeth Pharmaceuticals	No	0	0	1	1
Extractos herbales	No	Henan Yilong Import & Export Co.	No	3	0	0	3
Fenazopiridina clorhidrato	Sí	Able Laboratories Inc.	No	0	8	0	8
Fenelzina sulfato	No	Pfizer	No	0	0	1	1
Fenilefrina clorhidrato Guaifenesina	No	Andrx Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	1	1
Fenitoína de sodio	No	Bertek Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	1	1
Fentermina clorhidrato	Sí	Able Laboratories Inc.	No	0	4	0	4
Fluconazol	Sí	Genpharm, Inc.	No	0	0	1	1
Fluoxetina clorhidrato	No	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	1	1
		Lilly, Eli & Co.	No	0	0	1	1
Furosemida	No	Vintage Pharmaceuticals Inc.	No	0	2	0	2
		Ivax Pharmaceuticals, Inc.	No	0	1	0	1
Gabapentina	Sí	Pfizer	Sí	1	0	0	1
		Teva	No	0	1	0	1
Gliburida	No	Teva	No	0	1	0	1
		Hikma Pharmaceuticals	No	0	0	1	1
Glipizida	Sí	Pfizer	Sí	0	0	1	1
Guaifenesina Pseudoefedrina clorhidrato Dextrometorfano bromhidrato	No	Pharmakon Laboratory, Inc.	No	0	0	1	1
Hidroxizina clorhidrato	No	Able Laboratories Inc.	No	0	4	0	4
Hormonas tiroideas	Sí	Forest Pharmaceuticals, Inc.	No	0	3	11	14
		Lloyd Pharmaceutical	No	0	1	0	1
		Rx PAK	No	0	0	2	2
		Time-Cap Labs	No	0	1	0	1
Ibuprofeno	Sí	BASF Corporation	No	0	1	0	1
		McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals	No	1	1	0	2
		Perrigo Company	No	0	1	0	1
		Pharmaceutical Formulations Inc.	No	0	1	0	1
Indometacina	Sí	Able Laboratories Inc.	No	0	9	0	9
Isosorbida mononitrato	Sí	Schwarz Pharma Manufacturing	No	0	1	0	1

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 11 (continuación).

Principio(s) activo(s)	El PA se comercializa en México	Laboratorio	La empresa comercializa el PA en México	Número de Retiros			
				Clase I	Clase II	Clase III	Total
Isotretinoína	Sí	Bertek Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	1	1
Lamotrigina	Sí	GlaxoSmithKline	Sí	0	2	0	2
Levotiroxina de sodio	Sí	Abbott Laboratories MPG	No	0	0	1	1
		Amerisource Health Services	No	0	4	0	4
		Ivax Pharmaceuticals, Inc.	No	0	2	0	2
		King Pharmaceuticals, Inc.	No	0	6	0	6
		Lloyd Pharmaceutical	No	0	1	0	1
Litio carbonato	Sí	Able Laboratories Inc.	No	0	8	0	8
		Barr	No	0	0	1	1
Loperamida clorhidrato Simeticona	Sí	McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals	No	0	0	2	2
Lopinavir Ritonavir	No	TXRX	No	0	2	0	2
Lorazepam	Sí	Mutual Pharmaceutical Co.	No	0	0	1	1
Loxapina succinato	No	Watson	No	0	0	1	1
Metanfetamina clorhidrato	No	Able Laboratories Inc.	No	0	2	0	2
Metenamina Bifosfato de sodio Azul de metileno Hiosciamina	No	Xanodyne Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	1	1
Metilfenidato clorhidrato	No	Mallinckrodt Inc.	No	3	0	0	3
		Able Laboratories Inc.	No	0	1	0	1
Metocarbamol	No	Able Laboratories Inc.	No	0	2	0	2
Metoclopramida	No	NCS Healthcare of Kentucky, Inc.	No	0	1	0	1
Metoprolol	Sí	Astra Zeneca, Sodertalje	Sí	0	0	1	1
Metronidazol	Sí	Able Laboratories Inc.	No	0	5	4	9
Minoxidil	Sí	Watson	No	0	1	0	1
Mirtazapina	Sí	Boehringer Ingelheim Roxane, Inc.	No	0	0	2	2
Multivitamínico	Sí	Merz Pharmaceuticals, Inc.	No	0	1	0	1
		Henyang Chang Gang Yibao Alcohol Co.	No	1	0	0	1
		Merz Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	1	1
		Spirit Sciences USA, Inc.	No	0	1	0	1
		Strides Inc.	No	0	0	1	1
Naproxeno sódico	Sí	Able Laboratories Inc.	No	0	5	0	5
Nefazodona clorhidrato	No	Ivax Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	17	17
Niacina	No	Kos Pharmaceuticals, Co.	No	0	0	1	1
Niacina Lovastatina	No	Kos Pharmaceuticals, Co.	No	0	0	1	1
Nitroglicerina	Sí	Able Laboratories Inc.	No	0	2	0	2
		Concord Laboratories, Inc.	No	0	1	0	1
No disponible	No	Syntho Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	1	1
		Magno Humphries, Inc.	No	0	2	0	2
Olanzapina	Sí	Burlington Drug Company	No	0	4	1	2
		FPP Inc.	No	0	2	0	5
Oxicodona clorhidrato	No	The Purdue Frederick Company	No	0	0	2	2
Oxicodona Acetaminofén	No	Vintage Pharmaceuticals Inc.	No	0	1	1	2
Paroxetina clorhidrato	Sí	GlaxoSmithKline	Sí	0	3	0	3
		Sb Pharmco Puerto Rico Inc.	No	0	2	4	6

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 11 (continuación).

Principio(s) activo(s)	El PA se comercializa en México	Laboratorio	La empresa comercializa el PA en México	Número de Retiros			
				Clase I	Clase II	Clase III	Total
Ferfenazina	Sí	Vintage Pharmaceuticals Inc.	No	0	1	0	1
Perindopril erbumina	Sí	Solvay Pharmaceuticals Inc.	No	0	0	1	1
Potasio bicarbonato	No	Project Inc.	No	0	0	1	1
Potasio citrato	No	Mission Pharmacal Co.	No	0	1	0	1
Potasio cloruro	No	Andrx Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	2	2
Primidone	No	Xcel Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	1	1
Prometazina clorhidrato	No	Able Laboratories Inc.	No	0	7	0	7
Propoxifeno clorhidrato Ácido acetilsalicílico Cafeína	No	Aaipharma	No	0	0	2	2
Propoxifeno napsilato	No	Able Laboratories Inc.	No	0	1	0	1
Propoxifeno napsilato Acetaminofén	No	Mallinckrodt Inc.	No	0	0	1	1
		Able Laboratories Inc.	No	0	5	0	5
Ramipril	No	King Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	1	1
		Aventis Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	1	1
Ranitidina	Sí	PrePak Systems Inc.	No	0	1	0	1
		Dr. Reddy's Laboratories	No	0	0	1	1
Risperidona	Sí	Top Rx	No	0	1	0	1
Rosiglitazona maleato Metformina clorhidrato	Sí	GlaxoSmithKline	Sí	0	0	1	1
Salsalato	No	Able Laboratories Inc.	No	0	2	0	2
Senósidos	Sí	The Purdue Frederick Company	No	0	0	2	2
Senósidos Docusato	No	The Purdue Frederick Company	No	0	0	1	1
Sotalolol clorhidrato	No	Par Pharmaceutical	No	0	1	0	1
Sulfasalazina	Sí	Vintage Pharmaceuticals Inc.	No	0	1	0	1
Suplemento alimentario	Sí	Physicians Research	No	0	1	0	1
Tadalafil Ingredientes herbales	No	Hi-Tech Pharmaceuticals, Inc.	No	2	0	0	2
		National Urological Group, Inc.	No	5	0	0	5
		Spectrum Distribution & Marketing, Inc.	No	1	0	0	1
Teofilina	No	Able Laboratories Inc.	No	0	2	0	2
Tramadol clorhidrato	Sí	Able Laboratories Inc.	No	0	1	0	1
Tranzodone clorhidrato	No	Bristol-Myers Squibb Company	No	0	1	0	1
Trihexifenidil clorhidrato	No	Vintage Pharmaceuticals Inc.	No	0	0	1	1
Warfarina sódica	Sí	Barr	No	0	1	0	1
Zolmitritan	Sí	Cima Laboratories, Inc.	No	0	1	0	1
Zonisamida	No	Elan Pharma Ltd.	No	0	2	0	2
Totales				20	227	152	399

En la tabla 12 se muestran los principios activos que son comercializados por la misma empresa farmacéutica simultáneamente en EUA y en México, así como la clase, causa y razón de los retiros.

Estos 12 principios activos se vieron involucrados en 48 retiros en los Estados Unidos de América, lo cual constituye el 12% del total de retiros en el periodo 2004-2005.

1. La mayoría de los retiros reportados (36, equivalentes al 75%) fueron debidos a falla en la disolución (tabla 12): 11 se consideraron clase II y el resto clase III. Los principios activos involucrados son estrógenos (25 retiros), aripiprazola (9 retiros) y mirtazapina (2 retiros).
2. Se reportaron seis retiros (12.5%) por fallas de manufactura.
3. Se reportaron cinco retiros (10.4%) debidos a errores de etiquetado.
4. Se reportó un retiro (2.1%) debido a tabletas rotas.

Tabla 12. Retiro de medicamentos sólidos orales en EUA entre enero 2004-diciembre 2005 por principio activo, comercializados simultáneamente por la misma empresa farmacéutica en EUA y en México

Empresa	Principio(s) activo(s)	Producto	Clase de retiro	Causa del retiro	Razón del retiro
Richmond Division of Wyeth / Wyeth Pharmaceuticals	Estrógenos	Premarin 0.625 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Premarin 0.625 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Premarin 0.625 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Premarin 0.625 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Premarin 1.25 mg Tabletas	II	DIS	Falla la disolución a los 9 meses de estabilidad
		Premarin 0.625 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Premarin 1.25 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución a los 18 meses de estabilidad
		Prempro 0.45 mg/1.5 mg Tabletas	II	DIS	Falla la disolución
		Premarin 0.625 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución en la estabilidad
		Premarin 0.625 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Prempro 0.45 mg/1.5 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Premarin 0.9 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Prempro 0.45 mg/1.5 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Prempro 0.3 mg/1.5 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Premarin 0.625 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Premarin 0.3 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Premarin 0.3 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Premarin 0.45 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Premarin 1.25 mg Tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Premarin 1.25 mg tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Premarin 0.3 mg tabletas	III	DIS	Falla la disolución: el producto no cumple las especificaciones vigentes de disolución de USP para estrógenos conjugados
		Premarin 1.25 mg tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Premarin 0.9 mg tabletas	III	DIS	Falla la disolución
		Premarin 0.625 mg tabletas	III	DIS	Falla la disolución: no cumple con especificaciones de disolución de USP
Premarin 0.9 mg tabletas	III	DIS	Falla la disolución a los 24 meses de estabilidad		

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 12 (continuación)

Empresa	Principio(s) activo(s)	Producto	Clase de retiro	Causa del retiro	Razón del retiro
Bristol-Myers Squibb Company	Aripiprazola	Abilify 5 mg Tabletas	II	DIS	Falla la disolución a los 9 meses de estabilidad
		Abilify 10 mg Tabletas	II	DIS	Falla la disolución a los 9 meses de estabilidad
		Abilify 15 mg Tabletas	II	DIS	Falla la disolución a los 9 meses de estabilidad
		Abilify 20 mg Tabletas	II	DIS	Falla la disolución a los 9 meses de estabilidad
		Abilify 30 mg Tabletas	II	DIS	Falla la disolución a los 9 meses de estabilidad
		Abilify 5 mg Tabletas	II	DIS	Falla la disolución
		Abilify 10 mg Tabletas	II	DIS	Falla la disolución
		Abilify 15 mg Tabletas	II	DIS	Falla la disolución
		Abilify 30 mg Tabletas	II	DIS	Falla la disolución
	Atazanavir sulfato	Abilify 30 mg Tabletas	III	ETQ	Etiquetado incorrecto dice 2008 y debe decir 2007
GlaxoSmithKline	Lamotrigina	Lamictal/E 25mg/100mg Tabletas	II	ETQ	El empaque de la semana 5 de tratamiento puede contener tabletas de 25 mg en lugar de tabletas de 100 mg
		Lamictal/E 25mg/100mg Tabletas	II	ETQ	El empaque de la semana 5 de tratamiento puede contener tabletas de 25 mg en lugar de tabletas de 100 mg
	Paroxetina clorhidrato	Paxil 12.5 mg CR Tabletas	II	MAN	Bajo nivel en Buenas Prácticas de Manufactura durante la fabricación de medicamentos.
		Paxil 25 mg CR Tabletas	II	MAN	Bajo nivel en Buenas Prácticas de Manufactura durante la fabricación de medicamentos.
		Paxil 37.5 mg CR Tabletas	II	MAN	Bajo nivel en Buenas Prácticas de Manufactura durante la fabricación de medicamentos.
	Rosiglitazona maleato Metformina clorhidrato	Avandametô 1mg/500 mg Tabletas	III	MAN	Bajo nivel en Buenas Prácticas de Manufactura durante la fabricación de medicamentos.
Pfizer	Gabapentina	Neurontin 100 mg Cápsulas	I	MAN	Algunas cápsulas pueden estar vacías o parcialmente llenas
	Glipizida	Glucotrol XL Extended Release Tablets	III	MAN	Impresión incorrecta de tabletas: se imprimió como Glipizide XL (nombre genérico) en lugar de Glucotrol XL (nombre comercial)
Boehringer Ingelheim Roxane, Inc.	Mirtazapina	Mirtazapina 30 mg tabletas	III	DIS	Falla la disolución
Mirtazapina 45 mg tabletas		III	DIS	Falla la disolución	
Astra Zeneca, Sodertalje	Metoprolol	Toprol XL 50 mg tabletas	III	ETQ	Error de envasado: las botellas pueden contener también Toprol XL 100 mg tabletas
Hoffmann-La Roche Inc.	Calcitriol	Rocaltrol 0.5 mcg Cápsulas	III	ETQ	Adulterado: además de contener capsulas de 0.5 µg contiene cápsulas de 0.25 µg
Ivax Pharmaceuticals, Inc.	Aciclovir	Acyclovir 800 mg Tabletas	III	OTR	Tabletas rotas

RETIROS DE MEDICAMENTOS POR EMPRESA FARMACÉUTICA

En la tabla 13 se presentan las empresas farmacéuticas que retiraron medicamentos sólidos orales en los años 2004-2005 en los Estados Unidos de América. En la misma tabla se indica si las empresas farmacéuticas tienen filiales en México. El listado se presenta en orden descendente en función de la cantidad de retiros que presentó cada empresa en el periodo estudiado.

De los 87 laboratorios que realizaron retiros de medicamentos, únicamente 13 tienen filiales en México (tabla 13, considerando a *Wyeth Pharmaceuticals* y a *Richmond Division of Wyeth* como una misma empresa).

La tabla 13 muestra que una sola empresa, *Able Laboratories Inc.*, realizó 116 retiros de los 399 reportados por FDA (equivalentes al 29.07%), de lo que pueden realizarse los siguientes comentarios:

1. *Able Laboratories Inc.* realizó 4.5 veces más retiros que *Ivax Laboratories Inc.* y *Wyeth Pharmaceuticals/Richmond Division of Wyeth*, quienes fueron las empresas que realizaron la segunda mayor cantidad de retiros en EUA en 2004-2005 (tabla 13).
2. De los 124 retiros totales reportados por FDA en 2004-2005 debidos a fallas atribuibles durante la manufactura o el análisis de los medicamentos (tabla 4), *Able Laboratories Inc.* contribuyó con el 88.7% de los mismos.
3. *Able Laboratories Inc.* se declaró en bancarrota en julio de 2005.
4. *Able Laboratories Inc.* no tenía filial en México (tabla 13).

El segundo lugar en retiros lo comparten *Ivax Pharmaceuticals Inc.* y *Wyeth Pharmaceuticals/Richmond Division of Wyeth*, cada una de las cuales realizó 26 retiros, equivalentes al 6.52% para cada empresa de los 399 reportados por FDA en 2004-2005.

De los retiros de *Ivax Pharmaceuticals Inc.* puede comentarse lo siguiente:

1. Se reportaron 18 retiros por falla en la disolución.

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

2. Cinco retiros se debieron a no cumplimiento de otras especificaciones de calidad.
3. Dos retiros se debieron a potencia de los principios activos.
4. Un retiro se debió a un error de etiquetado.
5. Ivax Pharmaceuticals Inc. sí cuenta con filial en México (tabla 13).

De los retiros de *Wyeth Pharmaceuticals/Richmond Division of Wyeth* puede comentarse lo siguiente:

1. Todos los retiros se debieron a falla en la disolución, siendo todos ellos productos que contienen estrógenos como principio activo.
2. Dos retiros se reportaron como clase II y los restantes 24 como clase III.
3. *Wyeth Pharmaceuticals/Richmond Division of Wyeth* también cuenta con filial en México (tabla 13).

En el capítulo IV se presenta una discusión acerca de los retiros de estas tres empresas.

Tabla 13. Retiro de medicamentos sólidos orales en EUA entre enero 2004-diciembre 2005 por empresa farmacéutica

Empresa	Existe filial en México	Retiros				
		Clase I	Clase II	Clase III	Total	Porcentaje
Able Laboratories Inc.	No	0	112	4	116	29.07%
Ivax Pharmaceuticals, Inc.	Sí	0	6	20	26	6.52%
Wyeth Pharmaceuticals / Richmond Division of Wyeth	Sí	0	2	24	26	6.52%
Forest Pharmaceuticals, Inc.	No	0	3	11	14	3.51%
Bristol-Myers Squibb Company	Sí	0	10	2	12	3.01%
Magno Humphries, Inc.	No	1	8	2	11	2.76%
McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals	No	1	7	3	11	2.76%
Biovail Laboratories, Inc.	No	0	0	9	9	2.26%
Vintage Pharmaceuticals Inc.	No	0	5	3	8	2.01%
Watson	No	0	3	5	8	2.01%
Amerisource Health Services	No	0	4	3	7	1.75%
GlaxoSmithKline	Sí	0	5	2	7	1.75%
King Pharmaceuticals, Inc.	No	0	6	1	7	1.75%
Sb Pharmco Puerto Rico Inc.	No	0	2	4	6	1.50%
Burlington Drug Company	No	0	4	1	5	1.25%
Mallinckrodt Inc.	No	3	0	2	5	1.25%
Mutual Pharmaceutical Co.	No	0	2	3	5	1.25%
National Urological Group, Inc.	No	5	0	0	5	1.25%
Perrigo Company	No	0	3	2	5	1.25%

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 13 (continuación).

Empresa	Existe filial en México	Retiros				
		Clase I	Clase II	Clase III	Total	Porcentaje
Rx PAK	No	0	0	5	5	1.25%
The Purdue Frederick Company	No	0	0	5	5	1.25%
Andrx Pharmaceuticals, Inc.	No	0	1	3	4	1.00%
Barr	No	0	2	2	4	1.00%
Pfizer	Sí	1	1	2	4	1.00%
Boehringer Ingelheim Roxane, Inc.	Sí	0	1	2	3	0.75%
Henan Yilong Import & Export Co.	No	3	0	0	3	0.75%
Martec Scientific, Inc.	No	0	3	0	3	0.75%
Teva	No	0	3	0	3	0.75%
Aaipharma	No	0	0	2	2	0.50%
Ayerst Laboratories Inc.	No	0	0	2	2	0.50%
Bertek Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	2	2	0.50%
Elan Pharma Ltd.	No	0	2	0	2	0.50%
FPP Inc.	No	0	2	0	2	0.50%
Hi-Tech Pharmaceuticals, Inc.	No	2	0	0	2	0.50%
Kos Pharmaceuticals, Co.	No	0	0	2	2	0.50%
Leiner Health Products	No	0	1	1	2	0.50%
Lloyd Pharmaceutical	No	0	2	0	2	0.50%
NCS Healthcare of Kentucky, Inc.	No	0	2	0	2	0.50%
Par Pharmaceutical	No	0	2	0	2	0.50%
Physicians Research	No	0	2	0	2	0.50%
Solvay Pharmaceuticals Inc.	No	0	0	2	2	0.50%
Warner Chilcott Inc.	No	0	2	0	2	0.50%
Abbott Laboratories	Sí	0	0	1	1	0.25%
Alpharma Purepac	Sí	0	0	1	1	0.25%
Astra Zeneca, Sodertalje	Sí	0	0	1	1	0.25%
Aventis Pharmaceuticals, Inc.	Sí	0	0	1	1	0.25%
BASF Corporation	No	0	1	0	1	0.25%
Cardinal Health	No	0	0	1	1	0.25%
Cima Laboratories, Inc.	No	0	1	0	1	0.25%
Concord Laboratories, Inc.	No	0	1	0	1	0.25%
Dr. Reddy's Laboratories	No	0	0	1	1	0.25%
Eon Labs, Inc	No	0	1	0	1	0.25%
Ethex Corporation	No	0	1	0	1	0.25%
Gemini Pharmaceuticals, Inc.	No	0	1	0	1	0.25%
Genpharm, Inc.	No	0	0	1	1	0.25%
Graham Development Inc.	No	1	0	0	1	0.25%
Guardian Drug Co.	No	0	0	1	1	0.25%
Heartland Repack Services	No	0	1	0	1	0.25%
Henyang Chang Gang Yibao Alcohol Co.	No	1	0	0	1	0.25%
Hikma Pharmaceuticals	No	0	0	1	1	0.25%
Hoffmann-La Roche Inc.	Sí	0	0	1	1	0.25%
KV Pharmaceutical Co.	No	0	1	0	1	0.25%
Lannett Co, Inc.	No	0	0	1	1	0.25%
Lilly, Eli & Co.	Sí	0	0	1	1	0.25%
Merz Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	1	1	0.25%
Mission Pharmacal Co.	No	0	1	0	1	0.25%
Novartis Consumer Health Care	Sí	0	1	0	1	0.25%
Opti-med Controlled Release Labs	No	0	0	1	1	0.25%
Pharmaceutical Formulations Inc.	No	0	1	0	1	0.25%

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo III. Desarrollo y resultados

Tabla 13 (continuación).

Empresa	Existe filial en México	Retiros				
		Clase I	Clase II	Clase III	Total	Porcentaje
Pharmakon Laboratory, Inc.	No	0	0	1	1	0.25%
PrePak Systems Inc	No	0	1	0	1	0.25%
Project Inc.	No	0	0	1	1	0.25%
Reckitt Benckiser Pharmaceut Inc.	No	0	1	0	1	0.25%
Schwarz Pharma Manufacturing	No	0	1	0	1	0.25%
Shire Us Inc.	No	0	1	0	1	0.25%
Spectrum Distribution & Marketing, Inc.	No	1	0	0	1	0.25%
Spirit Sciences USA, Inc.	No	0	1	0	1	0.25%
Strides Inc.	No	0	0	1	1	0.25%
Syntho Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	1	1	0.25%
Time-Cap Labs	No	0	1	0	1	0.25%
Top Rx	No	0	1	0	1	0.25%
TXRX	No	0	1	0	1	0.25%
Ultra-Seal Corporation	No	1	0	0	1	0.25%
Upsher Smith Laboratories, Inc.	No	0	0	1	1	0.25%
Xanodyne Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	1	1	0.25%
Xcel Pharmaceuticals, Inc.	No	0	0	1	1	0.25%
Totales		20	227	152	399	100.0%

Finalmente, las 13 empresas que retiraron medicamentos del mercado de EUA entre enero 2004 y diciembre 2005 y que cuentan con filiales en México realizaron en conjunto 85 retiros (equivalente al 21% del total de retiros en el periodo mencionado), de los cuales un retiro fue clase I, 26 retiros fueron clase II y 58 retiros fueron clase III. La tabla 14 presenta esta información.

Tabla 14. Resumen de retiros de medicamentos sólidos orales en EUA entre enero 2004-diciembre 2005 por empresa farmacéutica que cuenta con filial en México

Empresa	Retiros			
	Clase I	Clase II	Clase III	Total
Ivax Pharmaceuticals, Inc.	0	6	20	26
Wyeth Pharmaceuticals / Richmond Division of Wyeth	0	2	24	26
Bristol-Myers Squibb Company	0	10	2	12
GlaxoSmithKline	0	5	2	7
Pfizer	1	1	2	4
Boehringer Ingelheim Roxane, Inc.	0	1	2	3
Abbott Laboratories	0	0	1	1
Alpharma Purepac	0	0	1	1
Astra Zeneca, Sodertalje	0	0	1	1
Aventis Pharmaceuticals, Inc.	0	0	1	1
Hoffmann-La Roche Inc.	0	0	1	1
Lilly, Eli & Co.	0	0	1	1
Novartis Consumer Health Care	0	1	0	1
Totales	1	26	58	85

IV. DISCUSIÓN

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN

Con la finalidad de simplificar la discusión de los resultados, las proposiciones que se presentan en este capítulo estarán referidas únicamente a los retiros de productos farmacéuticos sólidos orales que fueron analizados en el presente trabajo.

RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CLASE

De acuerdo con los resultados del gráfico 1, el 57% de los productos retirados del mercado en el periodo comprendido de enero 2004 a diciembre 2005 corresponden a clase II, lo cual implica que la utilización de dichos productos puede provocar consecuencias adversas temporales y médicamente reversibles a la salud, sin poner en riesgo la vida del paciente. Como ejemplo podemos mencionar un frasco de tabletas de gliburida 2.5 mg (hipoglucemiante: para diabetes mellitus tipo 2) que contenía tabletas de hidroclorotiazida de 25 mg (antihipertensivo, para hipertensión arterial y edemas). La consecuencia en este tipo de error es que los niveles de glucosa en el paciente no se controlarán adecuadamente, lo cual no representa un riesgo para su vida a corto plazo (es decir, mientras consume dicha botella, al utilizar una botella nueva sin este error de mezcla de productos, la situación para el paciente se normaliza nuevamente).

Por su parte, el 38% corresponde a retiros clase III, en los cuales el uso de estos medicamentos no causaría efectos adversos a la salud, por ejemplo, un frasco de tabletas de carbonato de calcio (utilizado como antiácido) etiquetado con dosis de 500 mg que en realidad contenía tabletas de 1,000 mg (tabla 4). En este ejemplo, el régimen de dosis es de una sola toma para neutralizar al ácido clorhídrico secretado por las células de la pared gástrica para hacer llegar el pH del estómago a 3.5. Adicionalmente, la reacción de neutralización del carbonato de calcio en el estómago produce cloruro de calcio, agua y dióxido de carbono, ninguno de los cuales es tóxico para el organismo incluso a una dosis equivalente a 1,000 mg de carbonato de calcio.

Por otro lado, es cuestionable en algunos de los casos que se muestran en la tabla 4 la clasificación que otorgó la Agencia al retiro de medicamentos en función del problema que presentaron. La discrepancia se observa en algunas moléculas de alta potencia al

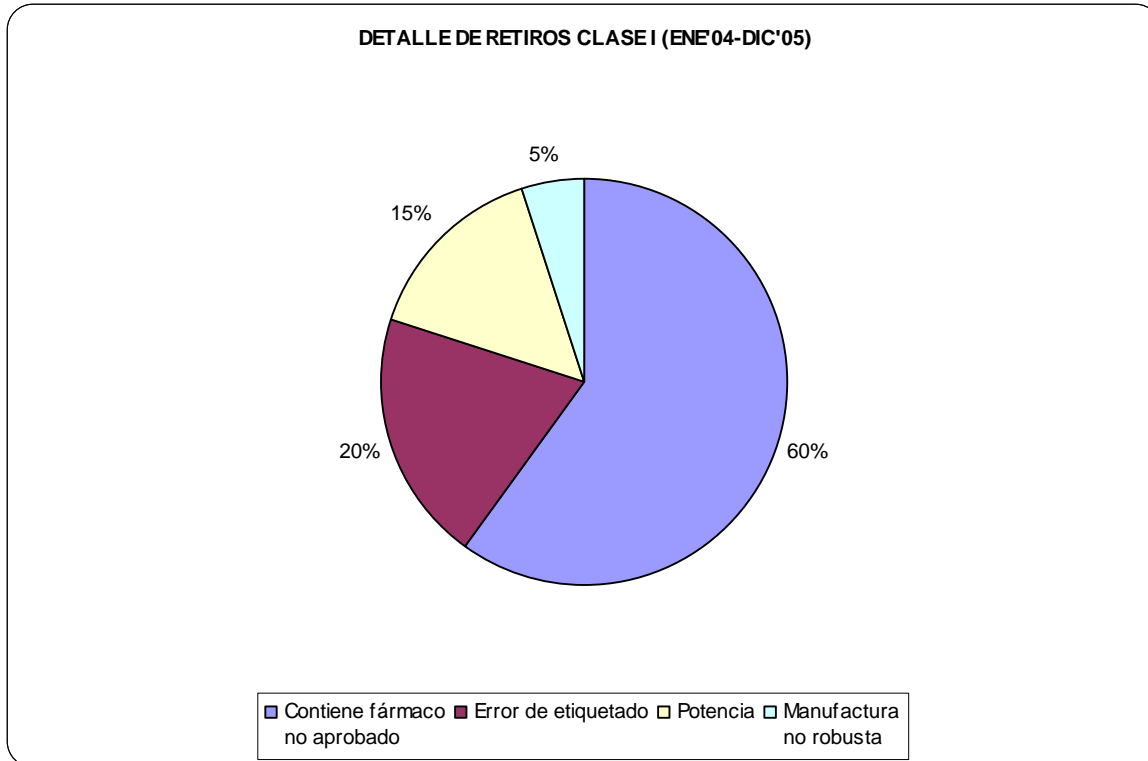
otorgar la clase II en lugar de la I, como por ejemplo, la oxycodona, que en la tabla 4 se reportan dos retiros por falla en la disolución en el periodo de estabilidad. FDA asignó a uno de los retiros la clase III y al otro como clase II. Este medicamento no pone en riesgo la salud o la vida del paciente, sin embargo sí afecta su calidad de vida debido a que la oxycodona se utiliza contra el dolor en pacientes terminales.

Finalmente, el 5% de los retiros reportados resultaron clase I. En la tabla 15 y el gráfico 6 se presentan las causas de estos retiros.

Tabla 15. Detalle de los retiros clase I reportados por FDA en medicamentos sólidos orales en EUA entre enero 2004-diciembre 2005

Detalle del retiro clase I	Número de productos	Porcentaje
La fórmula contiene un ingrediente de prescripción no aprobado	12	60%
Error de etiquetado:	4	20%
<i>Dosis incorrecta</i>	2	10%
<i>Producto incorrecto</i>	2	10%
Potencia (superpotencia)	3	15%
Manufactura no robusta	1	5%
Total	20	100%

Gráfico 6. Detalle de los retiros clase I reportados por FDA en medicamentos sólidos orales en EUA entre enero 2004-diciembre 2005



Se observa que la principal causa de retiros clase I se debieron a que *la fórmula contiene un ingrediente de prescripción no aprobado*. Esto permite destacar sobremanera la importancia del monitoreo que realiza FDA en el mercado farmacéutico de EUA con la finalidad de prevenir que se encuentren en el mercado productos que no estén totalmente probados en su eficiencia terapéutica, lo cual es un reflejo de la experiencia que la Agencia tiene a partir de eventos como el ocurrido en 1937 con el elixir de sulfanilamida (ver Apéndice 1).

El porcentaje de retiros clase I (5% del total) reportado por FDA en el periodo enero 2004-diciembre 2005 demuestra la efectividad que la Agencia tiene en la regulación (refiriéndonos a esto como los requisitos que establece para lanzar un nuevo medicamento al mercado así como las visitas y auditorías a plantas farmacéuticas) y el monitoreo (el control de los lotes ya en el mercado) de la industria farmacéutica en los Estados Unidos de América.

RETIROS DE MEDICAMENTOS POR EMPRESA FARMACÉUTICA

En esta sección se comentan algunos puntos acerca de las tres empresas farmacéuticas con mayor número de reportes de retiro en el periodo estudiado: *Able Laboratories Inc.*, *Ivax Corporation Inc.*, y *Wyeth Pharmaceuticals*. Las dos últimas tienen filial en México, por lo cual existe una alta probabilidad de que sus productos comercializados en nuestro país, al igual que en EUA, presenten los mismos problemas.

ABLE LABORATORIES, INC.

En la tabla 16 se muestra el detalle de los retiros de medicamentos realizados por *Able Laboratories Inc.*, la empresa que realizó la mayor cantidad de ellos (29.07%) en los Estados Unidos de América en el periodo enero 2004-diciembre 2005.

Tabla 16. Detalle de los retiros realizados por Able Laboratories Inc. de medicamentos sólidos orales en EUA entre enero 2004-diciembre 2005

Detalle del retiro	Número de retiros				
	Por clase			General	
	I	II	III		
Fallas atribuibles durante la manufactura o el análisis de los medicamentos:	0	110	0	110	94.8%
<i>Falta de seguridad de que las pruebas de liberación y estabilidad se realicen conforme a PNO's</i>	0	103	0	103	88.8%
<i>Existe seria preocupación de que el producto no haya sido producido de acuerdo con los estándares de Aseguramiento de Calidad</i>	0	7	0	7	6.0%
Potencia	0	1	0	1	0.9%
No cumplimiento de estándares de calidad	0	1	0	1	0.9%
Errores de etiquetado	0	0	4	4	3.4%
Total	0	112	4	116	100.0%

Able Laboratories, Inc. era una empresa que desarrollaba y fabricaba productos farmacéuticos (tabletas, cápsulas, líquidos y supositorios) genéricos. El 23 de mayo de 2005 anunció que retiraría voluntariamente todos sus productos del mercado y suspendería toda su producción debido a las preocupaciones existentes acerca de la utilización de datos

falsificados que le permitieron obtener la aprobación de FDA para comercializar sus productos³⁵. En julio de 2005, realizó una petición para reorganizarse bajo el capítulo 11 del Código de Bancarrota de los Estados Unidos³⁶.

En un intento final de la empresa por retornar al mercado, consultó a FDA qué tiempo tomaría registrar nuevamente sus medicamentos; ante la respuesta de la Agencia de que por cada solicitud sería mínimo 18 meses, *Able* decidió suspender actividades definitivamente³⁵.

Los primeros indicios de problemas se presentaron el 19 de mayo de 2005, cuando *Able* anunció una revisión interna después del retiro de tres productos en febrero de ese año. Días después, la empresa comentó que algunas prácticas de análisis en el laboratorio mostraron desviaciones de los procedimientos estándar de operación. Cuatro días después, anunció el retiro del mercado de todos sus productos³⁷.

En febrero de 2005, FDA inspeccionó las instalaciones de *Able* en South Painfield, Nueva Jersey, donde se realizaba la mayor parte de su producción, sin encontrar nada que ameritara una carta de advertencia (*warning letter*) para la empresa³⁷.

Entre el 2 de mayo de 2005 y el 1 de julio de 2005, FDA inspeccionó nuevamente la empresa, emitiendo un reporte (forma FDA 483) con 12 observaciones acerca de las fallas que presentó *Able*³⁸.

Entre los años 2002 y 2005, FDA había inspeccionado cinco veces las prácticas de fabricación de *Able*. En otras seis ocasiones las inspecciones se enfocaron en aprobaciones de nuevos productos³⁷.

En el año 2004, *Able* fue citada ante FDA por ocultar que 27 consumidores habían presentado reacciones adversas después de utilizar productos de la empresa. Como referencia, otros siete fabricantes recibieron cartas de advertencia por situaciones similares entre 2002 y 2005³⁷.

A pesar de que *Able* había pasado las inspecciones de FDA entre 2002-2005, no siempre fue así: en 1991, FDA indicó que la empresa no cumplía con las BPF, la cual continuó sus operaciones bajo un decreto de consentimiento durante 10 años.

Able había tenido al menos 12 retiros de medicamentos desde 1991. En comparación, el fabricante de genéricos mucho más grande *Mylan Laboratories*, nunca ha tenido un retiro de medicamento debido a errores de la propia empresa³⁷.

Los retiros del 2005 de *Able* demuestran que la empresa luchaba desde tiempo atrás con una gran cantidad de problemas³⁷:

1. En 1993, retiró ácido acetilsalicílico y un laxante vegetal debido a que estaban bajos de potencia, así como tabletas antigripales que presentaban fechas de caducidad mayores que las autorizadas.
2. En 2001, retiró 126,000 tabletas de nitroglicerina (para angina de pecho) por errores de etiquetado en su potencia.
3. En 2005, retiró tres millones de tabletas de atenolol debido a baja potencia; 75,000 botellas mal etiquetadas de cápsulas de metronidazol, y 2 millones de supositorios de clorhidrato de prometazina, por no cumplir con pruebas de estabilidad (incluyendo pureza y eficacia).

De lo expuesto anteriormente se confirma que la causa principal del retiro de todos los medicamentos y el cierre definitivo de *Able Laboratories Inc.* es la ausencia total de un sistema de calidad adecuado.

A pesar de que 112 de los 116 retiros presentados en la tabla 16 son clase II, algunos de los principios activos involucrados son considerados como de alta potencia; un ejemplo es el atenolol (cuatro retiros de esta empresa, ver tabla 4), el cual es un betabloqueador (indicación terapéutica: control de hipertensión, tratamiento de angina de pecho, control de disritmias cardíacas e infarto de miocardio). Otro ejemplo es el clorazepato dipotásico (cuatro retiros, ver tabla 4), que es un ansiolítico (indicación terapéutica: ansiedad, agresividad, agitación psicomotora y coadyuvante para impedir infarto al miocardio). Con base en las indicaciones terapéuticas de ambos ejemplos, resulta conveniente mencionar que es necesario que FDA analice de manera más profunda al momento de asignar la clase de un retiro, ya que dichos principios activos, al prevenir infartos, podrían salvar la vida de un paciente, y en consecuencia su retiro del mercado podría considerarse incluso como clase I.

El ejemplo de *Able* permite mostrar que, si en los EUA, que cuenta con los estándares de calidad más altos y la agencia regulatoria más reconocida por la industria farmacéutica a nivel mundial, se presentó un caso como el expuesto anteriormente, la probabilidad de que en México existan desviaciones de las BPF con la magnitud que obligó al cierre de *Able* es muy alta. Por lo tanto, es imperativo que en nuestro país se promueva lo más pronto posible una cultura entre los laboratorios farmacéuticos para la atención de quejas de los consumidores, así como el seguimiento de éstas en las inspecciones que realice la COFEPRIS a las empresas. Al mismo tiempo, es de gran importancia que en México se establezcan a la brevedad posible los mecanismos para retirar productos farmacéuticos que no cumplan con las especificaciones o no cumplan con las BPF locales.

IVAX LABORATORIES, INC.

En la tabla 17 se muestra el detalle de los retiros realizados por *Ivax Laboratories Inc.*, una de las empresas que realizó la segunda mayor cantidad de retiros de medicamentos (6.52%) en los Estados Unidos de América en el periodo enero 2004-diciembre 2005.

Tabla 17. Detalle de los retiros realizados por Ivax Laboratories Inc. de medicamentos sólidos orales en EUA entre enero 2004-diciembre 2005

Detalle del retiro	Número de retiros				
	Por clase			General	
	I	II	III		
Falla en disolución	0	1	17	18	69.2%
<i>Nefazodona clorhidrato</i>	0	0	17	17	65.4%
<i>Doxazocina mesilato</i>	0	1	0	1	3.8%
Potencia	0	1	1	2	7.7%
Error de etiquetado	0	1	0	1	3.8%
No cumplimiento de otras especificaciones de calidad	0	2	3	5	19.2%
Total	0	5	21	26	100%

Ivax Laboratories, Inc. es una empresa multinacional dedicada a la investigación, desarrollo, fabricación y comercialización de productos genéricos y de marca con casa matriz en Miami, Florida. Comercializa productos en más de 80 países del mundo³⁹, incluyendo México. El 26 de enero de 2006 fue anunciada la adquisición de esta empresa

por *Teva Pharmaceutical Industries Ltd.*, empresa de origen israelí actualmente considerada la número 23 del mundo⁴⁰ y la número uno en ventas de productos genéricos a nivel internacional.

La nefazodona clorhidrato fue la molécula que presentó la mayoría de los retiros de esta empresa. Los reportes de FDA indican que el producto no cumple con las especificaciones de disolución hacia el final de la fecha de caducidad (ver tabla 4), lo cual se puede atribuir a un efecto de *envejecimiento* de lote o bien a que los productos fueron liberados para comercialización cumpliendo criterios S2 o S3 de disolución.

WYETH PHARMACEUTICALS

Wyeth Pharmaceuticals es una empresa dedicada a la investigación y desarrollo de medicamentos innovadores, cuyos productos se venden en más de 140 países del mundo⁴¹ (incluyendo México). Está considerada como la empresa número 8 a nivel mundial³⁸ y su casa matriz se ubica en Pensilvania.

Los 26 retiros de esta empresa involucran medicamentos que contienen estrógenos. La causa fue no cumplir con especificaciones de disolución, siendo detectados algunos lotes a partir de los 12 meses de su fabricación.

Debido a que los estrógenos son sustancias prácticamente insolubles en agua, podemos hablar que los retiros realizados por esta empresa tienen causas similares a las de los productos de nefazodona clorhidrato de *Ivax* comentado en líneas anteriores.

RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CAUSA

En el periodo comprendido entre enero 2004 y diciembre 2005, los retiros reportados por FDA fueron debidos a cuatro causas principales, las cuales en su conjunto constituyen el 84% del total (tabla 6):

1. Fallas atribuidas a la manufactura o análisis de los medicamentos.
2. No cumplimiento con las especificaciones de disolución.
3. Fallas en el envasado o etiquetado de los productos.

4. No cumplimiento a otras especificaciones de calidad del producto.

En las siguientes páginas se presentan comentarios acerca de estas causas.

RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CAUSA: FALLAS ATRIBUIDAS A LA MANUFACTURA O ANÁLISIS DE LOS MEDICAMENTOS

De acuerdo con el gráfico 3, la causa principal de los retiros debidos a fallas en el análisis o manufactura de los medicamentos se deben a que no existe la certeza de que los procedimientos normalizados de operación se hayan cumplido totalmente durante el análisis de los productos involucrados. Esto representó el 85% de los casos (106 retiros).

Desde el punto de vista operacional —es decir, el día a día en el laboratorio de Control de Calidad—, las causas principales del no cumplimiento de lo establecido en los procedimientos normalizados de operación para el análisis de medicamentos son las siguientes:

1. Sistema de elaboración de procedimientos normalizados de operación no robusto. En el Apéndice 3 se presenta una propuesta para contar con un sistema adecuado.
2. Sistema de entrenamiento de personal deficiente. En el Apéndice 4 se presenta una propuesta para diseñar un sistema de entrenamiento acorde con las necesidades específicas de cada empresa farmacéutica.

FALLAS ATRIBUIBLES A LA MANUFACTURA DE LOS PRODUCTOS

De acuerdo con el gráfico 3, en el 13% de los casos la causa del retiro fue debida a un proceso de manufactura no robusto.

En marzo de 2004, FDA revisó la Guía de Cumplimiento de Políticas Sección 490.100 sobre *Requerimientos de Validación de Procesos para Productos Farmacéuticos e Ingredientes Activos Farmacéuticos Sujetos a Aprobación de Pre-Comercialización* (Compliance Policy Guide on Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval). Esta guía describe el

concepto de que, una vez identificado y establecido el control de todas las fuentes de variación, los lotes que cumplen con las especificaciones del producto están preparados para demostrar que bajo condiciones normales y parámetros de operación, el proceso resulta en la producción de productos aceptables. El término exitoso de los lotes que cumplen con especificaciones normalmente se espera antes de que inicie la distribución comercial, pero la guía también describe algunas excepciones: por ejemplo, aunque ésta no menciona de manera específica la validación concurrente para un ingrediente activo farmacéutico de suministro corto, la Agencia debería considerar el uso de la validación concurrente cuando es necesario enfrentar una situación de este tipo, y siempre y cuando el estudio de validación concurrente cumpla con las condiciones identificadas en los párrafos 4.a-c de la Guía de Cumplimiento de Políticas⁴².

Las condiciones indicadas en la Guía de Cumplimiento de Políticas incluyen el análisis extendido para cada lote involucrado en una situación de suministro corto, lo cual podría proporcionar una mayor seguridad de que el lote cumple con todos los criterios establecidos de manera apropiada antes de que el ingrediente activo farmacéutico sea utilizado en un producto farmacéutico final. Adicionalmente, la confianza de que el proceso de manufactura del ingrediente activo farmacéutico pueda obtenerse mejorando el muestreo (un tamaño de muestra mayor que sea representativo del tamaño de lote) y quizá pruebas de atributos adicionales. Se requieren asimismo métodos analíticos validados para analizar todos los lotes, incluyendo los de validación. FDA también esperaría que el fabricante utilizara un protocolo de validación que incluya una revisión y reporte final después de que hayan sido completados varios lotes aun cuando los primeros hayan sido distribuidos o utilizados en el producto farmacéutico final⁴².

FDA reconoce que validar un proceso de manufactura o un cambio al proceso no puede ser reducido a una fórmula tan simplista como el término de tres lotes de escala completa. La Agencia mantiene la idea de que tres lotes de validación han prevalecido debido en gran parte al lenguaje utilizado en sus propios documentos guía; por tanto, actualmente está revisando la Guía de Principios Generales de Validación de Procesos de 1987 para redireccionar esta situación. El énfasis para demostrar la validación de los procesos está indicado en el diseño y el desarrollo de los estudios del fabricante además de

la demostración de la reproducibilidad en escala, un objetivo que siempre ha sido esperado. Sin embargo, un número mínimo de lotes necesario para validar un proceso tampoco está especificado. La agencia solicita a los fabricantes el uso de propuestas con bases científicas para la validación de procesos⁴².

La validación fue mencionada por primera vez en la década de 1960. A partir de entonces, a pesar de ser un elemento necesario para todas las organizaciones que se encuentran bajo el escrutinio de las agencias regulatorias gubernamentales del mundo entero, no ha recibido el reconocimiento que merece⁴³.

La validación es un sistema de calidad que asegura que la calidad está diseñada dentro de un producto o un proceso⁴⁴ y es definida como *establecer evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad que un proceso producirá de manera consistente un producto que cumpla sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad*^{1,45}.

La validación es un requerimiento que siempre hace sentido desde las perspectivas regulatorias y de calidad. En términos de filosofía de calidad, la validación es una actividad basada en la prevención, lo cual significa que se realiza con la finalidad de asegurar la integridad del producto y el proceso. Lo más razonable es que si el esfuerzo principal es realizado durante el desarrollo y la validación entonces existirá una menor probabilidad de falla durante la vida del producto en el mercado.

Un requerimiento estricto para la validación es la preparación de un *protocolo*, que define FDA como *un plan escrito que indica cómo debe realizarse la validación, incluyendo parámetros de prueba, las características del producto, el equipo de producción y los puntos de decisión sobre lo que constituyen los resultados aceptables de las pruebas*⁴⁴.

Ferrante⁴⁴ menciona que el establecer los *puntos de decisión* y los *criterios de aceptación* es lo más difícil de definir la mayoría de las veces, y propone una manera de solventarlo. Su propuesta se presenta en el Apéndice 5.

RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CAUSA: NO CUMPLIMIENTO CON LAS ESPECIFICACIONES DE DISOLUCIÓN

De acuerdo con el gráfico 2 y la tabla 6, la segunda causa de retiro de productos del mercado en los Estados Unidos entre enero 2004 y diciembre de 2005 es la falla en el cumplimiento de la prueba de disolución, lo cual representó el 23% del total de retiros reportados por FDA.

La tabla 8 (capítulo III) presenta el listado de los principios activos involucrados en el retiro por esta causa. En dicha tabla se aprecia que existen principios activos (o combinaciones de éstos) que son comercializados tanto en México como en Estados Unidos, aunque no necesariamente por la misma empresa farmacéutica. Por ejemplo, la mirtazapina (antidepresivo), es comercializada en EUA por *Boheringer Ingelheim* mientras en México la comercializa *Organon*.

Algunos otros de los principios activos que aparecen en la tabla 8 se comercializan en México y pertenecen al programa de genéricos intercambiables, o bien en algún momento serán considerados para pertenecer a él. Dicho programa establece que la prueba de intercambiabilidad a realizarse es la *C* de bioequivalencia, por lo que cada nuevo medicamento que incluya estos principios activos se deberán comparar con el producto innovador.

Con la finalidad de garantizar que los productos genéricos intercambiables aprobados para comercialización en México garanticen su efectividad terapéutica, es recomendable que la COFEPRIS tenga en consideración los principios activos reportados por FDA que no cumplen disolución en los Estados Unidos de América al momento de revisar los resultados que le sean presentados para productos que se intenta comercializar en México, con la finalidad de realizar una evaluación más profunda y detallada de los resultados que le son presentados.

Conforme transcurre el tiempo de vida de anaquel de un producto farmacéutico en un sistema de envase-cierre definido, se presentan modificaciones en el mismo debido a factores que provocan el *envejecimiento del lote* (ver Apéndice 6). Por lo anterior, es

posible decir que, si un lote de medicamento fue aprobado cumpliendo con los criterios de disolución S2 o S3, las probabilidades de que dicho lote cumpla con las especificaciones de disolución al alcanzar la fecha de expiración registrada ante la autoridad sanitaria, serán relativamente pocas. Ante esta situación, surgen dos alternativas para garantizar el cumplimiento de las especificaciones de disolución de un producto farmacéutico:

1. Incluir únicamente la especificación S1 como criterio de aceptación para la distribución y consumo de un producto sólido oral, al mismo tiempo que se mantienen los criterios S2 y S3 como especificaciones de estabilidad. Esta alternativa tiene como ventaja, desde el punto de vista de calidad y eficacia del producto, garantizar que cumplirá con los criterios de disolución durante todo el periodo de vida de anaquel al término de la fecha de expiración registrada ante la autoridad sanitaria. La desventaja es que ningún lote que no cumpla inicialmente con el criterio S1 podrá ser comercializado, lo cual repercute en pérdidas económicas para la empresa.
2. Incluir los tres criterios de disolución como aceptables en la especificación de liberación para comercialización de un producto, siempre y cuando a los lotes que cumplan criterios S2 o S3 se les asigne una fecha de caducidad que garantice que al llegar a ella aún se cumplirá con las especificaciones de disolución. Estas fechas de caducidad deberán tener como base los estudios de estabilidad de anaquel que realice la empresa a ese producto y serán por supuesto menores al periodo de caducidad máximo registrado ante la autoridad sanitaria. Esta alternativa garantiza la calidad y eficacia del medicamento, además de que el impacto económico para la empresa farmacéutica se reduce, ya que si bien el periodo de caducidad en algunos lotes podría ser menor, es posible su comercialización sin riesgo para los consumidores. Adicionalmente, se evita el gasto que representa efectuar un retiro de producto del mercado y no existirá detrimento en la imagen que tiene la empresa ante sus clientes.

Con la finalidad de proporcionar a la industria farmacéutica mundial una guía que facilite la manera de establecer y evaluar las especificaciones de calidad para productos farmacéuticos, la Conferencia Internacional de Armonización de Requerimientos Técnicos para Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (*International Conference On Harmonization Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For*

Human Use o ICH) ha elaborado una guía conocida como **Q6: Especificaciones: procedimientos de prueba y criterios de aceptación para nuevos ingredientes activos y productos farmacéuticos**, como parte de la documentación básica para solicitudes de aprobación de productos a nivel mundial. Este tema está dividido en dos partes: *Sustancias químicas* (guía **Q6A**) y *Productos biotecnológicos y sustancias biológicas* (guía **Q6B**). En lo que respecta a la guía Q6A, cuenta con varias etapas de armonización entre las tres organizaciones farmacopeicas que forman ICH: la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés), Farmacopea Japonesa (JP) y Farmacopea Europea (EP). La guía Q6A fue adoptada por la Comunidad Europea en noviembre de 1999 y publicada en los Estados Unidos por FDA en diciembre de 2000⁴⁶. Esta guía, en su apartado 3.3.2.1.a explica las variables a considerar para definir los criterios de aceptación para la prueba de disolución⁴⁷.

RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CAUSA: FALLAS EN EL ENVASADO O ETIQUETADO DE LOS PRODUCTOS

De acuerdo con el gráfico 2, los retiros debidos a fallas en etiquetado o envasado de los medicamentos corresponden al 17% de los casos. De éstos, según el gráfico 4, la identificación de producto errónea se presentó con una frecuencia del 61.5%. Adicionalmente, 30.8% de los casos correspondió a textos ilegibles, incompletos o confusos.

Un ejemplo de las consecuencias de la falta de cumplimiento de estas indicaciones lo presenta Carey⁴⁸: en 1988 *Humco Laboratories* (Texarkana, Texas) realizó varios retiros de producto del mercado. Cuando FDA inspeccionó la empresa encontró que los errores de etiquetado fueron causados por procesos y controles inadecuados, debido a que las etiquetas no eran verificadas para garantizar que no fueran utilizadas posteriormente en otro producto. En vista de estas situaciones, FDA solicitó a la Corte de Distrito de los Estados Unidos para el Distrito Este de Texas, División de Texarkana, ordenar a *Humco* detener la manufactura y venta de productos hasta que la empresa pudiera asegurar que los controles que llevaban previnieran cualquier incidente posterior de error de etiquetado.

Tratando de descubrir la razón de los errores de etiquetado, la Agencia encontró que la mayoría de los problemas en los cinco años anteriores eran resultado del uso de etiquetas individuales en lugar de rollos de etiquetas; el uso de etiquetas similares en tamaño, color y forma para diferentes productos, y pobres prácticas de control de etiquetas por parte del laboratorio, debido a que no verificaban para asegurarse que las etiquetas de un producto eran retiradas totalmente antes de iniciar el etiquetado de otro.

Debido a situaciones como la anterior, hacia 1989 FDA exhortaba a la industria a adoptar de manera voluntaria mejores métodos y controles de etiquetado. La Agencia incrementó también las inspecciones y acciones de reforzamiento y consideraba revisar las regulaciones de manufactura para incorporar avances tecnológicos dirigidos hacia un mejor control y seguridad.

Tomando como base el ejemplo anterior, se requiere ejercer control en dos actividades principales para evitar los retiros de producto debidos a fallas de etiquetado:

1. Asegurarse que las líneas de etiquetado y empaque se encuentren limpias y libres de producto y materiales de envase y empaque previo al inicio de un proceso; es decir, verificar que línea se encuentra desalojada.
2. Manejo apropiado de materiales impresos durante su ciclo de estancia en las instalaciones.
3. En el Apéndice 7 se presentan propuestas para minimizar la recurrencia de estas fallas en la industria farmacéutica.

RETIROS DE MEDICAMENTOS POR CAUSA: NO CUMPLIMIENTO A OTRAS ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL PRODUCTO

De acuerdo con el gráfico 2, la cuarta causa de retiros de medicamentos —que representa el 13% del total— se debe a que los productos no cumplen con alguna especificación de calidad. La tabla 10 indica que la mayoría de estos retiros se deben a que los productos no son capaces de cumplir con sus especificaciones de estabilidad.

La *vida* de un producto farmacéutico es la cantidad máxima de tiempo esperada para pasar entre el fin de la manufactura y la venta de la última pieza del lote. Este periodo es más a menudo controlada por el fabricante mediante un periodo de expiración indicado en la etiqueta. Para nuevos productos se acostumbra calcular el tiempo en el cual el producto contendrá un 90% de la cantidad indicada en el marbete⁴⁹.

Para asegurar que un producto farmacéutico cumpla con las especificaciones durante todo el tiempo de vida útil, es necesario concentrarse en dos aspectos principales:

1. El desarrollo farmacéutico del producto.
2. El monitoreo durante su vida comercial mediante la revisión de los resultados de estabilidad en la revisión anual del producto.

La importancia de la revisión anual de producto se expone en el Apéndice 5, mientras que en el Apéndice 8 se destacan aspectos importantes a considerar durante la etapa de desarrollo farmacéutico de un producto.

Las regulaciones de BPF —por ejemplo, la mundial de la OMS, la estadounidense CFR 21 partes 210 y 211 y la mexicana NOM-059-SSA1-1993— especifican que debe contarse con estudios de estabilidad que demuestren que el producto farmacéutico es capaz de cumplir con sus especificaciones de calidad hasta la fecha indicada en la etiqueta como periodo de caducidad. Sin embargo, no especifican la manera en que deben conducirse dichos estudios.

En México, la manera en que deben ser realizados los estudios de estabilidad están regulados por la norma oficial mexicana NOM-073-SSA1-2005 *Estabilidad de medicamentos*, mientras que a nivel mundial, la Conferencia Internacional de Armonización de Requerimientos Técnicos para Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (*International Conference On Harmonization Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use* o *ICH*) ha desarrollado una guía de calidad sobre estabilidad, la cual consta de siete partes, y se describen en el Apéndice 9⁵⁰.

REGULACIÓN, CALIDAD Y SUS CONSECUENCIAS ECONÓMICAS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La industria farmacéutica moderna tiene una paradoja: aun con el descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos *futuristas*, posee algunas técnicas de manufactura que podrían clasificarse como obsoletas. Durante décadas, tanto la industria como FDA han aceptado tal disparidad, inclusive ante una elevada incidencia de retiros de productos del mercado. Hasta hace pocos años, la Agencia, con la misión de proteger la seguridad del paciente, parecía dar más importancia a la fabricación de medicamentos apegados a la especificación de calidad, utilizando sistemas de ensayo y error, más que alcanzar las últimas tendencias de manufactura⁵¹.

Un elevado y creciente número de retiros de producto sugieren cómo los problemas de calidad se han venido presentando en los sistemas de manufactura: FDA reportó en 1998 176 retiros de medicamentos de prescripción, más de 248 en 2001 y 354 en el año 2002. En un error notable, Schering-Plough retiró 59 millones de inhaladores para asmáticos en 1999 y 2000 debido a que una cantidad indeterminada fue embarcada vacía⁵¹. Adicionalmente, de acuerdo con un análisis estadístico preliminar del año 2005, en los Estados Unidos el 40.7% del retiro de medicamentos (la causa principal) se debió a desviaciones de las BPF⁵².

Por lo anterior, parece que la situación comienza a cambiar: FDA ha concluido que la industria necesita adoptar innovaciones en manufactura para incrementar los estándares de calidad. La última revisión de la Agencia a las BPF se realizó a finales de la década de 1970; por tal razón actualmente revisa a fondo esas elaboradas regulaciones de manufactura con casi 30 años de vigencia. En 2002, FDA estableció un nuevo precedente de cumplimiento en las inspecciones basadas en los seis sistemas de manufactura descritos en la introducción de este trabajo. Además, están en proceso de emisión una serie de guías para el uso de nuevas tecnologías de análisis, una de las cuales es la llamada *Tecnología de Análisis en Proceso* (TAP, o en inglés, *Process Analytical Technology, PAT*), consistente en proveer medidas de calidad durante el proceso a tiempo real. La TAP también permite disponer de grandes cantidades de datos para que las tomas de decisiones se traduzcan en mejoras significativas a los procesos, incrementando así la eficiencia de los tiempos de

ciclo con una calidad constante y mayores rendimientos, al mismo tiempo que se mejora el cumplimiento regulatorio⁵³.

Una realidad en la industria farmacéutica es que, a pesar de sus esfuerzos para enfocarse en la calidad, la manufactura ha fallado en mantenerse a la par de otras industrias en términos de eficiencia y productividad, en gran medida debido al costo y a la carga de trabajo involucrada en la revalidación de cualquier cambio a los procesos con el propósito de mejorarlos. La industria farmacéutica, como resultado, está aun enfocada en gran medida en la inspección manual para el control de calidad⁵⁴. El porcentaje de retrabajos y rechazos en la industria farmacéutica de los Estados Unidos se estima que está entre el 5 y el 10 por ciento, comparado con el 0.0001% de la industria de semiconductores⁵¹. Este porcentaje de retrabajos y rechazos cuesta a la industria farmacéutica aproximadamente entre 4.5 y 9 mil millones de dólares al año⁵⁴.

Otras industrias manufactureras constantemente evalúan sus líneas de producción para hallar mejoras, pero las regulaciones de FDA dejan a los fabricantes de medicamentos virtualmente congelados: como parte del proceso de aprobación de un medicamento, el plan de manufactura detallado de una empresa —incluyendo la fábrica en sí misma— debe pasar por una inspección rigurosa de la Agencia. Después de la aprobación, cualquier pequeño cambio sobre cómo se fabrica el producto requiere una nueva revisión y autorización de FDA, lo cual implica tiempo y trámites,⁵¹ lo que desalienta a las empresas para realizar las actualizaciones correspondientes ante la autoridad regulatoria (o la Agencia).

CAUSAS DE RETIROS DE MEDICAMENTOS EN MÉXICO

Cuando ocurre un retiro de medicamentos en México, es común que éste se realice por iniciativa propia de las empresas farmacéuticas —a menudo las transnacionales— que obedecen al retiro simultáneo en otros países del mundo. La manera en que se comunica esta información al público es frecuentemente mediante boletines de prensa de la Secretaría de Salud o de las propias empresas. En la tabla 18 se presentan algunos ejemplos recientes de retiros de medicamentos en México^{55,56,57,58}.

En otras ocasiones, los retiros ordenados por la Secretaría de Salud concuerdan con anuncios realizados previamente por agencias regulatorias internacionales, como la propia FDA o la Agencia de Medicinas de Europa (*European Medicines Agency*, EMEA) en el caso de la vacuna *Hexavac*[®] (tabla 18).

Tabla 18. Ejemplos de retiros de medicamento del mercado en México

Fecha	Producto	Empresa	Motivo del retiro
10-Feb-2006	<i>Clexane</i> [®] (enoxaparina): prevención y tratamiento de trombosis	Grupo Sanofi-Aventis	Retiro de dos lotes en 57 países del mundo por posible superpotencia en algunas jeringas.
20-Sep-2005	<i>Hexavac</i> [®] : vacuna múltiple para difteria, tétanos, tosferina, influenza tipo B y hepatitis B	Sanofi Pasteur	Subpotencia. Leve disminución de la protección contra la hepatitis B. Se suspendió temporalmente la comercialización y se retiró el producto del mercado
30-Sep-2004	<i>Vioxx</i> [®] (rofecoxib): para tratar artritis y dolor agudo	Merck, Sharp & Dohme	Posibles eventos cardiovasculares: ataque cardíaco y accidente cerebrovascular.
Nov-2000	Medicamentos que contenían como ingrediente activo fenilpropanolamina: antigripales y para control de peso	Varias	Una investigación de la Universidad de Yale establecía la posibilidad de que dosis altas de fenilpropanolamina se relacionara con hemorragia cerebral en mujeres.

No obstante lo expuesto anteriormente, es importante destacar que las autoridades sanitarias de México en los últimos años han iniciado una serie de actividades con la finalidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Por ejemplo, en 1997, a partir de las reformas realizadas a la Ley General de Salud y la descentralización de los servicios de salud, inician en nuestro país actividades de farmacovigilancia — actividad de salud pública cuyo objetivo es el descubrimiento, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de riesgos asociados al uso de medicamentos, dispositivos médicos, agentes de diagnóstico de uso interno y procedimientos terapéuticos, que inició en 1968 en otros países del mundo a iniciativa de la OMS—, con lo cual será posible detectar la susceptibilidad de los mexicanos a los efectos adversos y su sensibilidad a los ingredientes activos en comparación con poblaciones de otros países⁵⁹. La importancia de la farmacovigilancia para detectar medicamentos con riesgo potencial a la población puede ilustrarse con algunos ejemplos, los cuales se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Importancia de la Farmacovigilancia, algunos ejemplos

Fármaco	Motivo de vigilancia	Observaciones
Talidomida	Malformaciones congénitas	Retiro del mercado como hipnótico, uso exclusivo para reacción leprosa y trastornos inmunológicos
Fenformina	Acidosis láctica	Retiro del mercado del grupo terapéutico en algunos países. Sustitución por otro medicamento.
Metamizol	Agranulocitosis	Retiro del mercado en algunos países. Modificación de la información para prescribir.
Tolrestato	Ineficiencia clínica. Toxicidad hepática	Retiro del mercado
Mibefradil	Efectos secundarios al combinarse con otros medicamentos	Retiro del mercado
Trovafloxacina	Toxicidad hepática	Retiro del mercado
Troglitazona	Toxicidad hepática	Retiro del mercado
Cisaprida	Arritmias cardíacas	Modificación de información para prescribir.
Fenilpropanolamina	Hemorragia cerebral	Retiro del mercado
Vacuna contra rotavirus (<i>Rotashield</i>)	Intususcepción intestinal	Retiro del mercado
Sibutramina	Hipertensión y arritmias	Modificación de información para prescribir, instructivo
Cerivastatina	Rabdomiolisis	Retiro del mercado
Rosuvastatina	Toxicidad renal	Modificación de información para prescribir, instructivo
Rofecoxib	Cardiopatía isquémica	Retiro del mercado
Valdecoxib	Reacciones cutáneas graves	Retiro del mercado

La situación existente en materia de regulación sanitaria en países como el nuestro crea numerosos obstáculos administrativos y técnicos concretos para llevar a cabo una farmacovigilancia adecuada: la carencia de personal capacitado —especialmente epidemiólogos, farmacéuticos y farmacólogos clínicos— y las dificultades para el seguimiento de los estudios farmacoepidemiológicos sobre el consumo de medicamentos, son algunos de los problemas que se presentan en el desarrollo de estas actividades. Sin embargo, a pesar de las dificultades mencionadas se estableció en nuestro país un Programa Permanente de Farmacovigilancia para evaluar el producto una vez que ha salido al mercado, compensar las limitaciones mencionadas y proporcionar un mecanismo activo para confirmar, en lo posible, la eficacia y seguridad de los medicamentos, ver tabla 20.

Tabla 20. Listado de Procedimientos para la Industria Farmacéutica (Farmacovigilancia)

UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA		
Con base en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 <i>Instalación y Operación de la Farmacovigilancia</i> (publicada en el Diario Oficial de la Federación el 27 de noviembre de 2002) y en cumplimiento a lo indicado en el punto 6.1.2 de la misma norma, se describen los procedimientos con los que deberá contar la industria química farmacéutica en su unidad de farmacovigilancia.		
Recepción de sospechas de reacciones adversas.	Valoración o verificación de los datos de sospechas de reacciones adversas	Elaboración y manejo de la base de datos a utilizar
Registro de sospechas de reacciones adversas.	Codificación de las sospechas de reacciones adversas	Elaboración de los reportes periódicos de seguridad o reportes de seguridad en el caso de laboratorios nacionales.
Llenado del formato de sospechas de reacciones adversas	Envío de sospechas de reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia	Identificación y localización de casos graves e inesperados
Detección de duplicidad de sospechas de reacciones adversas.	Capacitación de los responsables en el área de farmacovigilancia y todo el personal involucrado	Realizar seguimiento de casos cuando se requiera

INTERPOLACIÓN DE LAS CAUSAS DEL RETIRO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN LOS EUA AL MERCADO MEXICANO Y COMPARATIVO ENTRE EL 21CFR.211, LA NOM-059 Y EL PROY-NOM-059

El análisis presentado en este trabajo concuerda con el reporte preliminar de Evans⁵² en el sentido de que el motivo principal del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 se debe a desviaciones a las Buenas Prácticas de Fabricación. Esto implica que las empresas que efectuaron los retiros no cuentan con una implementación adecuada de:

1. Sistema para la elaboración, manejo y control de procedimientos normalizados de operación.
2. Metodologías adecuadas para detectar necesidades y establecer programas de entrenamiento efectivo del personal.
3. Criterios adecuados, suficientes y confiables para garantizar la reproducibilidad de los procesos (validación).
4. Sistema para evaluar de manera periódica la manufactura de los productos a través de la revisión y análisis estadístico de la información que proporcionan los controles en

proceso y los controles fisicoquímicos y microbiológicos tanto del producto terminado como en estabilidad, a través de un formato funcional del reporte de revisión anual de producto (RRAP).

5. Sistema para la investigación y corrección de fallas de manera definitiva (detección y corrección de la causa raíz).
6. Sistema para garantizar de manera rutinaria y consistente que no exista mezcla de productos durante el acondicionamiento (desalojos de línea) y de materiales de envasado (manejo de materiales impresos).
7. Desarrollo farmacéutico del producto y pruebas de estabilidad que permitan garantizar que el producto cumplirá con sus características de identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad durante el tiempo de vida de anaquel.

Estos siete puntos están regulados por las secciones del 21CFR.211 que se presentan en la tabla 21, que si bien no son las únicas involucradas en las principales causas de retiro, sí se considera que son las más importantes. Por lo anterior, puede afirmarse que en el momento que se consiga un cumplimiento adecuado de ellas, los riesgos de retiros se verán minimizados.

Por otro lado, los mismos siete puntos mencionados en este apartado son sujetos de normatividad tanto en la NOM-059-SSA1-1993 como en el PROY-NOM-059-SSA1-2004, por lo que es válido afirmar que el análisis del retiro de medicamentos en el periodo enero 2004-diciembre 2005 en los Estados Unidos de América que se ha realizado en este trabajo puede servir como base para detectar algunas de las áreas de oportunidad más importantes que permitirán mejorar la confiabilidad de los productos farmacéuticos que se comercializan en México.

Con fines de comparar las regulaciones existentes entre los Estados Unidos de América y México, se presentan en la tabla 21 los puntos del 21CFR.211 considerados como claves para minimizar la frecuencia de retiros de medicamentos del mercado de los Estados Unidos de América, y sus equivalencias —cuando existan— en la norma NOM-059-SSA1-1993 vigente y el proyecto de norma PROY-NOM-059-SSA1-2004. Esta tabla 21 permite observar que seis de los ocho puntos del 21CFR.211 considerados clave tienen

un apartado equivalente en las BPF vigentes en México (NOM-059-SSA1-1993). Sin embargo, con base en la misma tabla es evidente que las BPF mexicanas son menos detalladas que las estadounidenses.

Los dos puntos que no tienen un equivalente en las BPF mexicanas son 21CFR.211.110, referente a la necesidad de contar con procedimientos para el control en proceso y el 21CFR.211.180, acerca de la elaboración de reportes de revisión anual de producto.

Por otro lado, la comparación entre los puntos clave del 21.CFR.211 y el proyecto de BPF mexicanas PROY-NOM-059-SSA1-2004 permite observar que sólo el punto 21.CFR.211.110 no tiene un equivalente en el proyecto mexicano. Por otra parte, a diferencia de las normas mexicanas vigentes, el proyecto es más específico que las normas estadounidenses en los aspectos siguientes: tipo de los PNO con que debe contar una empresa farmacéutica, frecuencias de entrenamiento y capacitación del personal, contenido de la revisión anual de producto, manejo de materiales impresos y concepto de desalojo de línea.

Con base en lo anterior, es posible afirmar que al igual que en los EUA, las BPF mexicanas contemplan las medidas preventivas que deben tomarse para evitar fallas de calidad en los medicamentos sólidos orales que fueron motivo de retiro en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005. Sin embargo, a diferencia de aquel país, las autoridades sanitarias de México no cuentan al día de hoy con la infraestructura ni los mecanismos de control necesarios para realizar el monitoreo de los productos farmacéuticos existentes en el mercado local. Al mismo tiempo, la norma actual de BPF mexicanas no contempla la manera ni las circunstancias bajo las cuales debería ejecutarse un retiro de producto del mercado, lo cual ya está contemplado en el proyecto de norma.

A pesar de esto, el PROY-NOM059-SSA1-2004 tiene una gran área de oportunidad, ya que no establece los mecanismos para realizar retiros de medicamentos en México, los cuales deja a criterio de cada empresa farmacéutica. En comparación, los Estados Unidos de América sí cuentan con estos lineamientos para realizar un retiro de medicamento, los cuales se encuentran en el *Code of Federal Regulations*, Título 21 Capítulo I, Parte 7.

A manera de cubrir esta área de oportunidad, en el Apéndice 10 se presenta una propuesta de procedimiento normalizado de operación para realizar retiros de producto del mercado en México.

Finalmente, debe comentarse que el proyecto actual de norma de Buenas Prácticas de Fabricación para México, aunado a las modificaciones que se han hecho en los últimos años a las normatividades que regulan a la industria farmacéutica en el país y a la creación de la COFEPRIS, permitirán en el corto plazo elevar aún más la calidad de los medicamentos comercializados localmente, lo cual repercutirá, desde el punto de vista de salud pública, en beneficio de los pacientes, y, desde el punto de vista empresarial, en la elevación del nivel de competitividad de las empresas farmacéuticas de capital nacional de cara a la globalización.

Tabla 21. Comparativo de los puntos clave del 21CFR.211 para minimizar los retiros de medicamentos en los EUA y sus equivalencias con la NOM-059-SSA1-1993 y el PROY-NOM-059-SSA1-2004

CÓDIGO DE REGULACIONES FEDERALES 21CFR.211		NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993		PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-059-SSA1-2004	
100	(a) Deben existir procedimientos escritos para producción y control de proceso diseñados para asegurar que los productos farmacéuticos tengan la identidad, potencia, calidad y pureza que ostentan o representan poseer. Dichos procedimientos deben incluir todos los requerimientos de esta subparte. Estos procedimientos escritos, incluyendo cualquier cambio, deben ser elaborados, revisados y aprobados por las unidades organizacionales apropiadas y revisados y aprobados por la unidad de control de calidad. (b) Los procedimientos escritos de producción y control en proceso deben ser seguidos en la ejecución de las diferentes funciones de producción y control de proceso y deben ser documentadas al tiempo de la realización. Cualquier desviación de los procedimientos escritos debe ser registrada y justificada.	7.3 7.3.12 7.3.13 7.3.14	El establecimiento debe contar, como mínimo, con los siguientes documentos técnicos: PNO para la limpieza y operación de los equipos utilizados en la fabricación de los productos. PNO's para la limpieza de las áreas de fabricación. PNO's para las operaciones relacionadas con los sistemas críticos del establecimiento	7.4 7.4.1 7.4.1.1 7.4.1.2 7.4.1.3 7.4.1.4 7.4.1.5 7.4.1.7	Documentación operativa. El establecimiento debe contar con los siguientes Procedimientos Normalizados de Operación, además de otros indicados en el cuerpo de este Proyecto de Norma Oficial Mexicana: PNO para la limpieza, sanitización (donde el producto esté expuesto) y operación de los equipos utilizados en la producción y acondicionamiento de los productos. PNO para la limpieza y sanitización (donde el producto esté expuesto) de las áreas de producción y acondicionamiento del producto. PNO para las operaciones relacionadas con los sistemas críticos del establecimiento. PNO para la calibración de los instrumentos de medición. PNO para el mantenimiento preventivo y correctivo de equipos, instrumentos de medición, sistemas críticos y áreas de fabricación. PNO para el manejo de desviaciones.
25	(a) Cada persona involucrada en la manufactura, proceso, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico debe contar con la educación, entrenamiento y experiencia o cualquier combinación de éstas que faculten al personal a ejecutar las funciones asignadas. El entrenamiento debe ser en las operaciones particulares que el empleado desempeña y en las buenas prácticas de manufactura actuales (incluyendo las buenas prácticas de manufactura actuales de este capítulo y los procedimientos escritos requeridos para estas regulaciones) así como las relacionadas a las funciones del empleado. El entrenamiento en las buenas prácticas de manufactura actuales debe ser conducido por individuos calificados en una base continua y con frecuencia suficiente para asegurar que los empleados se mantengan familiarizados con los requerimientos de las BPF actuales aplicables a ellos.	6.2	Debe existir un programa documentado para la capacitación y entrenamiento del personal en las funciones que le sean asignadas y en lo referente a PNO's. Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, frecuencia y constancia de realización.	6.2 6.3 6.3.1 6.3.2 6.3.3	El personal responsable de la fabricación y control de los medicamentos, incluyendo personal temporal, debe estar calificado, con base en su experiencia, formación o capacitación, para la función que desempeña. La calificación debe estar documentada. Debe existir un programa documentado continuo para la capacitación y entrenamiento del personal en las funciones que le sean asignadas. Este programa debe de incluir al menos las siguientes áreas: Inducción al puesto, BPF, PNO's y Seguridad. La capacitación de BPF debe realizarse cuando menos una vez al año y cada vez que ocurran cambios en la normatividad o los PNO's aplicables. Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, instructores, frecuencia, sistema de evolución y constancia de realización.

Tabla 21 (continuación)

CÓDIGO DE REGULACIONES FEDERALES 21CFR.211		NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993	PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-059-SSA1-2004	
110	<p>(a) Para asegurar la uniformidad del lote y la integridad de los productos farmacéuticos, deben establecerse y seguirse procedimientos que describan los controles en proceso, y las pruebas o evaluaciones que deben realizarse en muestras adecuadas de materiales en proceso de cada lote. Dichos controles deben establecerse para monitorear la salida y validar el desempeño de aquellos procesos de manufactura que puedan ser responsables de causar variabilidad en las características del material en proceso y los productos farmacéuticos. Dichos procedimientos deben incluir, pero no están limitados a lo siguiente cuando sea apropiado:</p> <p>(1) Variación de peso de tabletas o cápsulas; (2) Tiempo de desintegración; (3) Adecuabilidad del mezclado para asegurar uniformidad y homogeneidad; (4) Tiempo y velocidad de disolución; (5) Claridad, tonalidad o pH de soluciones.</p> <p>(b) Especificaciones válidas en proceso para que dichas características deban ser consistentes con las especificaciones del producto farmacéutico final y deben derivarse de promedios aceptables de proceso y estimados de variabilidad de proceso donde sea posible y determinados por la aplicación de procedimientos estadísticos aceptables cuando sea apropiado. La evaluación y prueba de muestras deben asegurar que el producto farmacéutico y el material en proceso cumplen con las especificaciones</p> <p>(c) Los materiales en proceso deben ser evaluados para identidad, potencia, calidad y pureza como sea más apropiado, y aprobados o rechazados por la unidad de control de calidad, durante el proceso de producción, es decir, al inicio o término de fases significativas o después del almacenamiento por largos periodos.</p> <p>(d) Los materiales rechazados en proceso deben ser identificados y controlados bajo un sistema de cuarentena diseñado para prevenir su uso en operaciones de manufactura o procesamiento para los cuales no son adecuados.</p>	NO EXISTE EQUIVALENCIA	NO EXISTE EQUIVALENCIA	
180	<p>(e) Los registros escritos requeridos por esta parte deben mantenerse de forma que los datos puedan ser utilizados para evaluar, al menos anualmente, los estándares de calidad de cada producto farmacéutico</p>	NO EXISTE EQUIVALENCIA	7.5.7	Debe existir un registro de la revisión anual de cada producto, el cual debe contener como mínimo la siguiente información:
			7.5.7.1	Datos generales del producto: nombre. Concentración,

Tabla 21 (continuación)

CÓDIGO DE REGULACIONES FEDERALES 21CFR.211		NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993		PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-059-SSA1-2004	
	para determinar la necesidad de cambios en las especificaciones del producto farmacéutico o en los procedimientos de control de manufactura. Deben establecerse procedimientos escritos y seguidos para dichas evaluaciones y deben incluir prevenciones para: (1) Una revisión de un número de lotes representativo, ya sea aprobados o rechazados, y cuando aplique, registros asociados con el lote. (2) Una revisión de las quejas, así como de los productos retirados del mercado, devueltos o salvados así como investigaciones conducidas para cada producto de acuerdo con lo indicado en 211.192.			7.5.7.2	forma farmacéutica, presentación y periodo de caducidad.
				7.5.7.3	Número de lotes fabricados en el año, número de lotes aprobados con desviación y número de lotes rechazados.
				7.5.7.4	Resumen con los datos de las operaciones críticas, controles de proceso y producto terminado que permita el análisis de tendencias.
				7.5.7.5	Registro de las desviaciones, fuera de especificaciones, control de cambios, devoluciones, quejas, retiro de producto del mercado incluyendo investigación y conclusiones de las acciones realizadas.
				7.5.7.6	Estudios de estabilidad.
				7.5.7.6	Evaluación del estado de la validación del proceso y de la metodología analítica.
				7.5.7.7	Conclusiones de los resultados obtenidos
125	(a) Debe establecerse un estricto control sobre las etiquetas utilizadas para su uso en las operaciones de etiquetado de producto. (b) Los materiales de etiquetado emitidos para un lote deben ser examinados cuidadosamente para asegurar su identidad y conformidad con las etiquetas especificadas en los registros de producción de lotes. (c) Deben utilizarse procedimientos para conciliar las cantidades de etiquetas emitidas, utilizadas y devueltas, y debe realizarse una evaluación de las discrepancias encontradas entre la cantidad de producto farmacéutico terminado y la cantidad de etiquetas emitidas cuando esas discrepancias estén fuera de los límites establecidos basados en datos históricos de operación. Dichas discrepancias deben ser investigadas de acuerdo con 211.192. La conciliación de etiquetas puede eliminarse para etiquetas individuales o etiquetas en rollo si una revisión al 100% del correcto etiquetado es realizado de acuerdo con 211.122(g)(2). (d) Todo el exceso de etiquetas producidas en el lote o con números de control deben ser destruidas. (e) Las etiquetas devueltas deben ser mantenidas y almacenadas de manera que se prevengan mezclas y proveer una identificación apropiada. (f) Deben escribirse procedimientos que describan con detalle suficiente los procedimientos de control empleados para la emisión de etiquetas; dichos procedimientos escritos deben ser seguidos.	9.6.2 9.6.2.1 9.6.2.2 9.6.2.3 9.6.2.4	Control de la rotulación Deben existir áreas específicas para la rotulación de los materiales, que permitan evitar confusiones y mezclas. La rotulación de los materiales debe ser revisada y verificada por personal autorizado, quien debe registrarlo. Deben existir PNO's que garanticen la seguridad en el manejo de los materiales a rotular, de los rotulados, de los materiales para impresión y de los obsoletos. Debe existir un área específica para el almacenamiento de materiales rotulados, si procede.	9.6.2 9.6.2.1 9.6.2.2 9.6.2.3 9.6.2.4 9.6.2.7 9.6.3 9.6.3.1 9.6.4	Control de rotulación/codificación Debe existir un PNO que garantice la seguridad en el manejo de los materiales a rotular/codificar, de los materiales impresos y de los obsoletos. Deben existir áreas específicas para la rotulación/codificación de los materiales de acondicionado, que permitan prevenir confusiones, errores y mezclas. El material rotulado/codificado debe mantenerse en áreas controladas y con acceso restringido. Cuando se utilicen materiales impresos sueltos, cuando se efectúe una sobreimpresión fuera de la línea de acondicionamiento o en el caso de realizar operaciones de acondicionamiento manuales, deben instrumentarse los controles necesarios y suficientes para evitar confusiones, mezclas y errores En caso de que no se termine la operación de rotulación/codificación debe existir PNO que describa las acciones para prevenir que existan mezclas o pérdida de la identidad. La devolución de materiales de acondicionamiento e impresos remanentes debe evitarse, ya que ella representa un riesgo. En caso de que sea justificada la devolución de material impreso, debe hacerse en condiciones controladas, documentadas y aprobadas por la Unidad de Calidad. El material remanente que se encuentre rotulado/codificado deberá separarse de cualquier otro material y destruirse de acuerdo con un PNO, dicha

Tabla 21 (continuación)

CÓDIGO DE REGULACIONES FEDERALES 21CFR.211		NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993		PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-059-SSA1-2004	
				9.6.4.1	destrucción debe documentarse. Los registros de devoluciones y destrucción de material impreso formarán parte del expediente de cada lote acondicionado.
130	<p>Deben existir procedimientos escritos diseñados para asegurar que se utilizan las etiquetas correctas así como los materiales correctos de etiquetado y envasado para los productos farmacéuticos; dichos procedimientos escritos deben ser seguidos. Estos procedimientos deben contener las siguientes características:</p> <p>(a) Prevención de mezclas y contaminación cruzada mediante separación física o separación espacial de operaciones de otros productos farmacéuticos.</p> <p>(b) Identificación y manejo de contenedores llenos de producto farmacéutico que son colocados en condición de no etiquetados para identificación futura en operaciones de etiquetado que eviten mal etiquetado de contenedores individuales, lotes o porciones de lotes. La identificación no necesita ser aplicada a cada contenedor individual pero debe ser suficiente para determinar el nombre, potencia, cantidad de contenido y lote o número de control de cada contenedor.</p> <p>(c) Identificación del producto farmacéutico con un lote o número de control que permita la determinación de la historia de la manufactura y control del lote.</p> <p>(d) Revisión de materiales de empaque y etiquetado para asegurar que son adecuados y correctos antes de las operaciones de empaque, y documentación de dicha revisión en el registro de producción del lote.</p> <p>(e) Inspección de las instalaciones de etiquetado y empaquetado inmediatamente antes de utilizarlas para asegurar que todos los productos farmacéuticos de operaciones previas han sido removidos. Las inspecciones deben realizarse también para garantizar que los materiales de empaque y etiquetado no adecuados para operaciones subsecuentes han sido removidos. Los resultados de la inspección deben ser documentados en los registros de producción del lote.</p>	<p>9.6</p> <p>9.6.1.2</p> <p>9.6.1.3</p> <p>9.6.1.10</p> <p>9.6.1.11</p>	<p>Control del acondicionamiento</p> <p>Deben existir áreas específicas para el acondicionamiento para evitar confusiones y mezclas de los materiales y/o productos.</p> <p>Antes de iniciar el acondicionamiento, se debe verificar que el equipo y las áreas estén limpios, libres de materiales ajenos e identificados conforme a PNO's.</p> <p>Al finalizar las operaciones de acondicionamiento se debe documentar el balance de los materiales y del producto. Las devoluciones. Destrucciones y/o entrega de productos que procedan se deben realizar de acuerdo a PNO's.</p> <p>La devolución de material impreso debe documentarse. Esta información complementa el expediente del producto.</p>	<p>9.6.1.2</p> <p>9.6.1.3</p>	<p>Deben existir áreas específicas y delimitadas para el acondicionamiento de cada lote y presentación del producto. Las instalaciones donde se lleva a cabo al acondicionamiento deben reunir las condiciones necesarias para prevenir defectos en el producto, omisiones, confusiones, errores, contaminación y mezclas de los materiales de acondicionamiento o productos terminados.</p> <p>En cada línea o área solo podrá acondicionarse un lote y presentación de producto a la vez. Antes de iniciar el acondicionamiento de un lote específico, se debe verificar que el equipo y las áreas estén limpios y libres de productos, material de acondicionamiento, documentos, identificaciones y materiales que no pertenezcan al lote que se vaya a acondicionar; así mismo, las áreas y equipos deben contar con la identificación correcta y completa del lote a ser acondicionado. Debe autorizarse la línea o área previa verificación y dejando evidencia escrita de la misma.</p>
137	<p>(a) Para asegurar que un producto farmacéutico cumple con los estándares aplicables de identidad, potencia, calidad y pureza al momento de su uso, debe tener una fecha de caducidad determinada por pruebas de estabilidad apropiadas descritas en 211.166.</p> <p>(b) Las fechas de caducidad deben estar relacionadas con cualquier condición de almacenamiento indicada en</p>	<p>9.12.6</p>	<p>Se deben realizar los estudios de estabilidad, de acuerdo con lo requerido por la NOM-073-SSA1-1993</p>	<p>9.8</p>	<p>Se deben realizar los estudios de estabilidad, de acuerdo con la correspondiente norma oficial mexicana vigente</p>

Tabla 21 (continuación)

CÓDIGO DE REGULACIONES FEDERALES 21CFR.211	NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993	PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-059-SSA1-2004
<p>la etiqueta, conforme fueron determinadas por los estudios de estabilidad descritos en 211.166.</p> <p>(c) Si el producto farmacéutico debe ser reconstituido al momento de su uso, su etiqueta debe tener información de caducidad tanto para el producto reconstituido como sin reconstituir.</p> <p>(d) Las fechas de caducidad deben aparecer en las etiquetas de acuerdo con los requerimientos del 201.17 de este capítulo.</p> <p>(e) Los productos farmacéuticos homeopáticos deben estar exentos de los requerimientos de esta sección.</p> <p>(f) Los extractos alergénicos que están identificados como “Sin estándar de potencia de EU” están exentos de los requerimientos de esta sección.</p> <p>(g) Los nuevos productos farmacéuticos para uso en investigación están exentos de los requerimientos de esta sección, estipulando que cumplen estándares apropiados o especificaciones como fue demostrado por estudios de estabilidad durante su uso en investigaciones clínicas. Donde los nuevos productos farmacéuticos para uso en investigación deban ser reconstruidos para su uso, su etiqueta debe contener información de la caducidad del producto farmacéutico reconstituido.</p> <p>(h) Consideraciones pendientes de una excepción propuesta, publicada en el Registro Federal de diciembre 29, 1978, los requerimientos de esta sección no deben hacerse cumplir para productos farmacéuticos de venta sin receta (OTC, over-the-counter) si su etiqueta no indica limitaciones de dosis y son estables por al menos 3 años si es soportado por estudios de estabilidad apropiados.</p>		
<p>166 (a) Debe existir un programa escrito diseñado para asegurar las características de estabilidad de los productos farmacéuticos. Los resultados de dichos estudios de estabilidad deben ser utilizados para determinar las condiciones apropiadas de almacenamiento y las fechas de expiración. El programa escrito debe ser seguido e incluir:</p> <p>(1) Tamaño de muestra e intervalos de prueba basados en criterios estadísticos para cada atributo examinado para asegurar que las estimaciones de estabilidad son válidas;</p> <p>(2) Condiciones de almacenamiento para las muestras retenidas para prueba;</p>	<p>9.12.6</p>	<p>Se deben realizar los estudios de estabilidad, de acuerdo con lo requerido por la NOM-073-SSA1-1993</p>
		<p>9.8</p> <p>Se deben realizar los estudios de estabilidad, de acuerdo con la correspondiente norma oficial mexicana vigente</p>

Tabla 21 (continuación)

CÓDIGO DE REGULACIONES FEDERALES 21CFR.211	NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993	PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-059-SSA1-2004	
<p>(3) Métodos de pruebas reales, significativas y específicas;</p> <p>(4) Prueba del producto farmacéutico en el mismo sistema contenedor-cierre en el cual el producto es comercializado;</p> <p>(5) Prueba de los productos farmacéuticos para reconstitución al momento de su dispensado (como se indica en la etiqueta) así como después de que son reconstituidos.</p> <p>(b) Un número adecuado de lotes de cada producto farmacéutico debe ser probado para determinar una fecha de expiración apropiada y debe mantenerse un registro de dichos datos. Estudios acelerados combinados con información básica de estabilidad de los componentes, fármacos, y sistema contenedor-cierre puede ser utilizado para soportar las fechas de expiración tentativas cuando las proporcionadas de estudios de vida de anaquel completos no están disponibles y están en realización. Cuando datos de estudios acelerados son utilizados para proyectar una fecha de expiración tentativa que está fuera de una fecha soportada por estudios reales de vida de anaquel, deben conducirse estudios de estabilidad incluyendo pruebas del producto farmacéutico en intervalos apropiados, hasta que la fecha de expiración tentativa sea verificada o la fecha de expiración apropiada sea determinada.</p> <p>(c) Para productos farmacéuticos homeopáticos, los requerimientos de esta sección son como sigue:</p> <p>(1) Debe existir una evaluación escrita de estabilidad basada al menos en la prueba o examinación del producto farmacéutico para compatibilidad de los ingredientes, y basado en la experiencia de comercialización con el producto farmacéutico para indicar que no hay degradación del producto para el periodo normal o esperado de uso.</p> <p>(2) La evaluación de estabilidad debe estar basada en el mismo sistema contenedor-cierre en el cual el producto farmacéutico está siendo comercializado.</p> <p>(d) Los extractos alérgicos que están etiquetados como “Sin estándar de potencia de EU” están exentos de los requerimientos de esta sección.</p>			

MANTENIMIENTO DE LA CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS EN MÉXICO: PERSPECTIVA LEGAL

Todos los medicamentos que están autorizados para venderse en México han cumplido con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia solicitados por la secretaría de Salud para el registro sanitario; sin embargo, los requisitos para obtenerlo han cambiado con el avance tecnológico. Conforme la tecnología avanza para fabricar medicamentos cada vez de mejor calidad, los aspectos técnicos necesarios para demostrar su calidad farmacéutica, seguridad y eficacia se han hecho más estrictos. Los estudios que se debían entregar junto con la solicitud de un registro hace años eran muy pocos, mientras que ahora la autoridad sanitaria es y debe ser mucho más exigente. Para facilitar su cumplimiento estos requerimientos deben ser muy claros y explícitos⁶⁰.

En cambio, los medicamentos genéricos que “copian” a los innovadores no requieren repetir la investigación ya efectuada en los originales. La forma de garantizar su eficacia y seguridad es por medio de la realización de pruebas de intercambiabilidad que demuestran que el genérico se comporta igual que el innovador (una forma más breve y más económica que la de la investigación clínica).

Estas pruebas son necesarias para obtener el registro sanitario en la mayoría de los países, pero en México solo se habían exigido en el caso de los genéricos intercambiables (GI) por decisión voluntaria de los establecimientos, admitiendo implícitamente la existencia de dos clases de medicinas según su demostración de seguridad y eficacia: los que cuentan con la evidencia plena a través de investigación clínica o a través de las pruebas de intercambiabilidad y los que carecen de cualquier demostración. Actualmente de los cerca de 40 mil medicamentos registrados (en comercialización solo 7,000), únicamente 3,109 son GI (datos hasta septiembre de 2005), por lo que se estima que más del 60 por ciento aún no cuenta con esta evidencia⁶⁰.

Para ello, a través de la reciente modificación al artículo 376 de la Ley General de Salud, además de las características para el trámite del registro de los medicamentos se

busca que también las previamente registradas cumplan con estas condiciones. Al darle vigencia al registro sanitario de cinco años, se solicitará para su prórroga o renovación las pruebas clínicas o de intercambiabilidad que garanticen su seguridad a la luz de los avances de la tecnología. La pretensión es que todos los medicamentos en México posean, en los próximos 5 años, una u otra evidencia de seguridad y eficacia. Aquellos medicamentos que los titulares del registro sanitario ya no tuvieran interés en hacer las pruebas y comercializarlos, una vez transcurrido el término, quedarían cancelados o revocados⁶⁰.

Diversas acciones permiten controlar que los medicamentos una vez registrados se mantengan con la calidad farmacéutica: la verificación periódica del cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y la necesidad de solicitar la autorización correspondiente con los análisis respectivos, cuando el fabricante realice un cambio mayor en el proceso de fabricación o en la formulación del producto. Sin embargo, a pesar de que estas acciones ya se llevan a cabo, no ha sido infrecuente que se observe que algunos medicamentos ya no cumplen con las características que garantizan su seguridad y eficacia. La globalización y las fusiones entre empresas han provocado cambios en los sitios de fabricación y en los procesos, lo que puede favorecer estas situaciones⁶⁰.

Para solucionar estos inconvenientes es deseable que se hagan claras las modificaciones al proceso de fabricación, que se informen a la autoridad sanitaria y se efectúen las pruebas necesarias para demostrar que tales modificaciones no afectan la calidad del producto. Además es importante que periódicamente se revisen en forma global dichas modificaciones de proceso y las pruebas necesarias a fin de asegurar el mantenimiento de la calidad farmacéutica. La relación riesgo-beneficio de las medicinas (seguridad y eficacia) no se mantiene necesariamente en el curso del tiempo, porque la inventiva y el desarrollo farmacéutico llevan a la aparición de nuevos compuestos que pueden convertir en obsoletos a medicamentos que una vez pudieron haber sido los mejores, ya sea porque los nuevos son mucho más eficaces o porque los efectos adversos de los viejos, ya no son aceptables⁶⁰.

A fin de fortalecer la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos en México, desde el punto de vista legal y más allá del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación en todas las fábricas farmacéuticas de México, deben ponerse en marcha una

serie de políticas en materia sanitaria; para el caso específico de la producción de medicamentos, en el libro *Hacia una política farmacéutica integral para México* se exponen las siguientes (ver tabla 22)⁶⁰:

Tabla 22. Políticas en materia sanitaria para garantizar la calidad, seguridad, eficacia y estabilidad de los medicamentos propuestas para México.

Objetivo	Estrategia	Líneas de acción	Indicadores	Metas
Garantizar la calidad farmacéutica de los medicamentos	Aplicación de la FEUM 8ª edición sobre las "características que se deben cumplir para obtener el registro sanitario de un medicamento"	Iniciar el registro de medicamentos bajo esta guía	Proporción de nuevos registros de medicamentos que cumplen con las características de la FEUM	100% en diciembre 2005
Mantener la seguridad, eficacia y estabilidad de los medicamentos	Realizar las modificaciones regulatorias para agilizar la exigencia de pruebas de intercambiabilidad al otorgar o renovar el registro sanitario de los medicamentos	Publicar los requerimientos para la renovación de los registros sanitarios con base en la modificación del artículo 376 de la LGS	Publicación en el Diario Oficial de la Federación	Agosto 2005
		Actualizar NOM-177-SSA-1998 que establece las pruebas de procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable	Nueva NOM	Septiembre 2005
		Derogar la fracción V del artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) para permitir que todos los medicamentos puedan realizar las pruebas necesarias para ser GI	Modificación al RIS	Diciembre 2005
	Impulsar la realización de pruebas de intercambiabilidad.	Promover el incremento en el número de laboratorios "terceros autorizados" para realizar pruebas de intercambiabilidad o reconocimiento de las áreas adecuadas para la realización de sus propias pruebas a laboratorios farmacéuticos.	Número anual de laboratorios terceros autorizados o áreas reconocidas de los laboratorios para realizar pruebas de intercambiabilidad	Incremento anual de 20% de los laboratorios terceros autorizados o áreas reconocidas para realizar pruebas de intercambiabilidad a partir de 2005.

RESUMEN DE LAS CAUSAS DE RETIRO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES EN LOS EUA EN 2004-2005 Y PROPUESTAS PARA MINIMIZARLAS

Las cuatro causas principales de retiro de medicamentos en 2004-2005 en los EUA, así como las secciones específicas del 21CFR.211 que se ven involucradas en éstos se presentan en la tabla 23. Asimismo se presentan de manera resumida las propuestas presentadas en los Apéndices 3 a 8 para minimizar las fallas con base en investigación bibliográfica y evitar así retiros de medicamentos del mercado en los EUA, las cuales pueden ser aplicables también en las empresas farmacéuticas instaladas en México para garantizar la confiabilidad de los medicamentos.

En el momento que se implementan sistemas y métodos de trabajo que permitan obtener un cumplimiento adecuado de estas secciones de las Buenas Prácticas de Fabricación en los Estados Unidos los riesgos de retiros se verán minimizados.

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo IV. Discusión

Tabla 23. Resumen de las causas de retiro de medicamentos sólidos orales en los EUA en 2004-2005 y propuestas para minimizarlas

FRECUENCIA (% DE REPORTES)	CAUSA DE RETIRO	ÁREAS DE OPORTUNIDAD	SECCIÓN DEL 21.CFR.211 INVOLUCRADA	PROPUESTA PARA MINIMIZAR LA FRECUENCIA DE OCURRENCIA
31%	Fallas durante la manufactura o el análisis de los productos:			
	a) Análisis: no existe la certeza de que los PNO se hayan cumplido totalmente durante el análisis	Sistema de elaboración, manejo y control de PNO's no robusto	211.100	Diseñar un sistema para el manejo de PNO's acorde con el tamaño de la empresa; con responsabilidades bien definidas para todo el personal; que permita la trazabilidad y ubicación de los documentos; que los documentos vigentes sean de fácil acceso al personal usuario; que segregue efectivamente y en el tiempo mínimo indispensable los documentos obsoletos, y de preferencia se administre mediante un sistema electrónico que sea validable y auditable. Contar con un formato de PNO que facilite su comprensión, así como utilizar siempre un lenguaje claro y accesible para los usuarios. Incluir todos los diagramas y figuras que faciliten la comprensión de las actividades a realizar.
		Sistema de entrenamiento de personal deficiente	211.25	Diseñar planes de entrenamiento con base en el método de Wenzel y Hill que consiste en: analizar las necesidades para elaborar el programa y la estrategia de entrenamiento, enfocar el entrenamiento a tareas reales y cotidianas y establecer un método de evaluación escrito que permita evaluar de manera efectiva los conocimientos y habilidades al mismo tiempo que permite mantener evidencia del entrenamiento. Monitorear el nivel de cumplimiento de los PNO con la finalidad de detectar la necesidad de reforzar el entrenamiento del personal.
	b) Manufactura: procesos no robustos	Validación de proceso	Guía de Principios Generales de Validación	Diseñar los estudios de validación con el número de lotes indispensables que garanticen la reproducibilidad del proceso. Definir los parámetros a retar, así como los criterios de aceptación para la validación de un proceso de tal manera que se garantice que el producto será capaz de cumplir con las especificaciones de calidad al momento de su dictaminación final y durante su vida de anaquel. Para definir los criterios de aceptación para una validación, Ferrante propone el uso de herramientas estadísticas como el análisis de capacidad de proceso. Monitorear continuamente un proceso validado para verificar su estado de control, lo cual puede hacerse con ayuda del reporte de revisión anual de producto.
		Metodología para evaluar continuamente los resultados de controles en proceso	211.110	Diseñar el formato de los RRAP como herramientas para detectar tendencias que potencialmente impacten negativamente en la calidad de los productos, así como detectar oportunidades de mejora de los procesos de manufactura. La base de un formato efectivo para un reporte de RAP es el propuesto por Henson y discutido en el presente trabajo.
		Metodología de reportes de revisión anual de producto (RRAP)	211.180(e)	
	Metodología de investigación de fallas	211.100(b)	Analizar de manera periódica las causas de las desviaciones, lo cual permitirá tomar decisiones que minimicen la variabilidad de los procesos. Las cuatro consideraciones de Snyder para elaborar planes de corrección de problemas (determinar la causa principal, determinar la causa raíz, prevenir la recurrencia a nivel de sistema y prevenir la recurrencia a nivel corporativo) presentada en este capítulo puede ser la base para eliminar la recurrencia de desviaciones.	

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Capítulo IV. *Discusión*

Tabla 23 (continuación)

FRECUENCIA (% DE REPORTES)	CAUSA DE RETIRO	ÁREAS DE OPORTUNIDAD	SECCIÓN DEL 21.CFR.211 INVOLUCRADA	PROPUESTA PARA MINIMIZAR LA FRECUENCIA DE OCURRENCIA
23%	No cumplimiento de especificaciones de disolución	Desarrollo farmacéutico del producto	211.110(a)(4)	Evaluar los factores que influyen en la disolución del ingrediente activo en el desarrollo farmacéutico, de tal manera que sea posible establecer como especificación para la comercialización de un medicamento el cumplimiento del criterio de disolución S1, manteniendo los criterios de disolución S2 y S3 como especificaciones de estabilidad.
17%	Fallas de etiquetado y envasado	Desalojos de línea	211.130	Implementar un PNO que permita verificar de manera efectiva que al iniciar y concluir cualquier proceso de envasado, empacado y/o etiquetado que las áreas y los equipos de la línea de producción utilizada se encuentren limpias y libres de producto farmacéutico a granel, de producto defectuoso, de cualquier tipo de material de envasado, empacado y etiquetado y de cualquier documento. Este procedimiento puede ejecutarse con ayuda de un listado de verificación específico para cada línea de proceso.
		Manejo de materiales impresos	211.125	El cuidado en el manejo de materiales impresos debe tenerse durante el tránsito completo en las instalaciones de la organización. Los cuidados incluyen la segregación de cada material impreso del resto de los materiales; su manejo en todo momento en los contenedores de origen; su inspección por personal entrenado; verificación en línea al 100% durante todo el proceso de los materiales utilizados para garantizar su identidad; no devolver al almacén material impreso sobrante a menos que se trate de un envase de origen y completo, y la destrucción del material rechazado o sobrante por parte de la misma organización para evitar un uso inadecuado del mismo por parte de terceros.
13%	No cumplimiento a otras especificaciones de calidad (principalmente especificaciones de estabilidad).	Fecha de caducidad	211.137	Monitorear los resultados de estabilidad durante las revisiones anuales de producto. Durante el desarrollo farmacéutico, estudiar en la preformulación las posibles interacciones entre el ingrediente activo y los excipientes; evaluar las interacciones entre la forma farmacéutica, el sistema contenedor-cierre y el microambiente (es decir, condiciones de temperatura y humedad relativa). Adicionalmente, tener en cuenta los errores y las dificultades que Carstensen considera son los más frecuentes al analizar resultados de estabilidad. Tomar en cuenta los aspectos de la guía de calidad de estabilidad emitida por ICH.
		Pruebas de estabilidad	211.166	

V. CONCLUSIONES

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

1. Entre enero de 2004 y diciembre de 2005 FDA reportó 399 retiros de medicamentos sólidos orales, de los que el 84% se debieron a cuatro causas: fallas de manufactura o análisis (30%), no cumplimiento con las especificaciones de disolución (23%), fallas de envasado o etiquetado de los productos (18%) y no cumplimiento a otras especificaciones de calidad (13%).
2. Con base en investigación bibliográfica, en la tabla 23 y los apéndices 3 a 8 se han propuesto métodos de trabajo que permiten minimizar las cuatro causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los EUA en el periodo estudiado.
3. El análisis presentado del retiro de medicamentos en los EUA puede servir para detectar áreas de oportunidad que mejorarán la confiabilidad de los medicamentos en México, por tal razón en la tabla 21 se presenta un comparativo entre 21CFR210, NOM-059-SSA1-1993 y PROY-NOM-059-SSA1-2004.
4. Los retiros de medicamentos que se realizan actualmente en México obedecen principalmente a iniciativas de las propias empresas farmacéuticas (frecuentemente transnacionales) o a solicitud de las autoridades gubernamentales (COFEPRIS) cuando un determinado medicamento es retirado de los mercados de otros países a solicitud de sus organismos regulatorios (EMEA o FDA, por ejemplo). Al día de hoy, en México no se cuenta con la infraestructura que permita el monitoreo de medicamentos en el mercado ni con la normatividad para el retiro de medicamentos que no fueron fabricados cumpliendo con las BPF vigentes, en comparación con la que cuenta la FDA en los EUA.
5. El proyecto PROY-NOM-059-SSA-2004 presenta los primeros pasos para establecer un sistema que permita el retiro de medicamentos en México que no hubieran sido fabricados cumpliendo con las BPF, sin embargo, el mecanismo para realizarlo se deja a criterio de cada empresa farmacéutica. Es necesario establecer un mecanismo que obligue a los laboratorios en México a seguir una política de retiro de productos que no cumplan con las BPF. En el Apéndice 10 se presenta una propuesta de procedimiento normalizado de operación para realizar el retiro de productos farmacéuticos en México.

6. La empresa *Able Laboratories Inc.* presentó la mayor cantidad de retiros en el periodo estudiado, equivalentes al 29% del total de retiros en los EUA. La falta total de un sistema de calidad de esta empresa la llevó a retirar todos sus productos del mercado, detener la producción y finalmente declararse en bancarrota.
7. A partir del 2004 en la FEUM octava edición se cita como parte de los requisitos para obtener el registro sanitario de un medicamento la elaboración del RRAP. Debido a que la FEUM es un documento normativo, es un complemento a la NOM-059 y al PROY-NOM-059.
8. Si bien FDA clasifica los retiros en tres tipos, no existe un criterio uniforme entre los inspectores de la Agencia para asignar la clase de retiro en cada evento específico, por lo cual, ese organismo debe reforzar la capacitación para uniformar criterios. En la tabla 4 puede observarse que en ocasiones para las mismas causas de retiro se han asignado clases diferentes.

VI. APÉNDICES

APÉNDICE 1

APÉNDICE 1. ASPECTOS RELEVANTES EN LA HISTORIA DE LA REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS EN LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

AÑO	ASPECTO RELEVANTE
1820	Once médicos establecen en Washington DC el primer compendio de fármacos estandarizado para los Estados Unidos de América, la <i>United States Pharmacopoeia</i> (USP)
1848	Los controles federales sobre el suministro de medicamentos comenzaron con la inspección de medicinas importadas. El Acta de Importación de Fármacos aprobada en el Congreso solicita al servicio de aduanas de EUA la inspección para detener la entrada de medicamentos adulterados provenientes del extranjero.
1862	El presidente Lincoln designa al químico Charles M. Waterhill para trabajar en el nuevo departamento de Agricultura. Este fue el inicio de la Oficina de Química, la cual fue la predecesora de la FDA.
1881	El químico en jefe de la Oficina de Agricultura, Meter Lollier, propone una Ley Nacional de Alimentos y Medicamentos, con base en sus propias investigaciones sobre adulteración. Su iniciativa es rechazada, sin embargo, en los siguientes años fueron llevados al Congreso más de cien leyes sobre alimentos y medicinas.
1883	El doctor Harvey W. Wiley se convierte en químico en jefe y se dedica a expandir los estudios de adulteración de alimentos de la Oficina de Química, promoviendo una Ley Federal. El doctor Wiley es llamado el <i>Químico Cruzado</i> y el <i>Padre del Acta de Alimentos y Medicamentos Puros</i> .
1897	Se aprueba el acta de importación, con la cual las aduanas inspeccionaron todo el té que llegaba a EUA a expensas de los importadores.
1898	La Asociación de Químicos de Agricultura Oficial (ahora <i>AOAC International Association of Official Agricultural Chemists</i>), establece un comité de estándares de alimentos encabezados por el doctor Wiley. Los estados de la Unión Americana comienzan a incorporar estos estándares en sus estatutos de alimentos.
1902	El Acta de control de Biológicos se aprueba para asegurar la pureza y seguridad de los sueros, vacunas y productos similares utilizados para prevenir o tratar enfermedades en humanos. La Oficina de Química inicia el estudio de preservativos y colorantes químicos así como sus efectos en la digestión y en la salud. Dichos estudios llamaron ampliamente la atención por el problema de la adulteración de medicamentos. Es así como crece el apoyo popular para proponer una ley federal que regule alimentos y medicamentos.
1906	A raíz de la publicación del libro de Upton Sinclair <i>La jungla</i> , donde se describen las condiciones del manejo de carne en el mercado de los Estados Unidos, el Congreso aprueba el 30 de junio el <i>Acta de Inspección de Carne</i> y el <i>Acta de Alimentos y Medicamentos</i> .
1911	En el caso <i>EUA versus Johnson</i> , la Suprema Corte indica que el acta de medicamentos de 1906 no prohíbe el etiquetado con falsas identificaciones terapéuticas, sino únicamente identificaciones falsas y erróneas acerca de los ingredientes o identidad de un medicamento.
1912	El Congreso realiza la Enmienda Sherley para subsanar el veredicto del caso <i>EUA versus Johnson</i> . Ésta prohíbe etiquetar medicinas con falsas identificaciones terapéuticas con la intención de defraudar al comprador, estándar difícil de cumplir.

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Apéndice 1. Aspectos relevantes en la historia de la regulación de medicamentos y alimentos en los Estados Unidos de América

AÑO	ASPECTO RELEVANTE
1913	La Enmienda Gould solicita que en los alimentos empacados el contenido sea pleno y notablemente indicado en el exterior del empaque en términos de peso, medida o contenido numérico.
1914	En el caso <i>EUA versus Lexington Mill and Elevator Company</i> , la Suprema Corte establece la primera regla sobre los aditivos de alimentos: indica que para que la harina blanqueada con residuos de nitritos sea prohibida en alimentos, el gobierno debe mostrar una relación entre el aditivo químico y el daño que ha causado en humanos. La Corte también indicó que la mera presencia de dicho ingrediente no era suficiente para declarar el alimento ilegal. El Acta de Narcóticos Harrison solicita la prescripción para productos que excedan el límite permitido de narcóticos y obliga a mantener un registro para los médicos y farmacéuticos que dispensan narcóticos.
1924	En el caso <i>EUA versus 95 Barrels Allegad Apple Cider Vinegar</i> , la Suprema Corte indica que el Acta de Alimentos y Medicamentos condena cualquier indicación, diseño o invento sobre la etiqueta de un producto que pueda confundir o engañar aún si es teóricamente cierto.
1927	La Oficina de Química se reorganiza en dos entidades separadas. Las funciones regulatorias se localizan en la Administración de Alimentos, Medicamentos e Insecticidas y la investigación no regulatoria se ubica en la Oficina de Química y Suelos.
1930	La enmienda McNary-Mapes autoriza a la FDA estándares de calidad y llenado de contenedores para alimentos enlatados, excluyendo carne y productos lácteos. El nombre <i>FDIA</i> se recorta a <i>FDA</i> bajo un acta de aprobación de agricultura.
1933	La FDA recomienda una revisión completa de la obsoleta Acta de Medicamentos y Alimentos de 1906. La primera iniciativa se lleva al Senado iniciándose una batalla legislativa de cinco años.
1937	El elixir de sulfanilamida, que contiene el solvente venenoso dietilenglicol, mata a 107 personas, muchos de ellos niños. Este caso dramatizó la necesidad de establecer la seguridad de los medicamentos antes de comercializarlos y a promulgar la ley pendiente de alimentos y medicamentos.
1939	Se emite el Primer Estándar de Alimentos (tomates enlatados, puré de tomate y pasta de tomate).
1941	La Enmienda de Insulina solicita a la FDA aprobar y certificar la pureza de este medicamento para la diabetes.
1945	La Enmienda de Penicilina solicita a la FDA aprobar y certificar la seguridad y efectividad de todos los productos de penicilina. Posteriores enmiendas extendieron esto a todos los antibióticos. En 1983 este control no se necesitó más y fue abolido.
1951	La Enmienda Dirham-Humphrey definió los tipos de fármacos que no pueden usarse de forma segura sin supervisión médica y restringió su venta a prescripción por un practicante con licencia.
1953	La Agencia Federal de Seguridad se convierte en el Departamento de Salud, Educación y Bienestar (HEW). Por otra parte, la Enmienda de Fábricas clarifica la ley previa solicitud a la FDA solicitar a los fabricantes reportes escritos de las condiciones observadas durante las inspecciones y análisis de las muestras de la fábrica.
1960	La Enmienda de los Aditivos de Color se promulga solicitando a los fabricantes establecer la seguridad de los aditivos de color en alimentos, medicamentos y cosméticos. La Condición Delaney prohíbe la aprobación de cualquier aditivo de color que muestre inducir cáncer en humanos o animales. El Acta Federal de Etiquetado de Sustancias Peligrosas, reforzada por la FDA, requiere colocar etiquetas de advertencia visibles en los envases de los productos químicos peligrosos.

AÑO	ASPECTO RELEVANTE
1962	<p>La <i>talidomida</i>, una nueva píldora para dormir se descubre que causa defectos de nacimiento en miles de bebés en Europa Occidental. Nuevos reportes sobre el papel del doctor Frances Kelsey, oficial médico de la FDA en mantener el medicamento fuera del mercado de los EUA, llevó al soporte popular para fortalecer la regulación de medicamentos.</p> <p>La Enmienda de Medicamentos Kefauver-Harris se aprobó para asegurar la eficacia de los medicamentos e incrementar la seguridad de los mismos. Por primera vez los fabricantes deben demostrar a la FDA la efectividad de sus productos antes de comercializarlos. La nueva ley exige a partir de la Condición Delaney que medicamentos animales y aditivos alimenticios para animales mostraran que inducían cáncer pero que no dejaban niveles detectables de residuos en los alimentos para consumo humano.</p> <p>La iniciativa de los derechos del consumidor es promulgada por el presidente John F. Kennedy en un mensaje al Congreso incluyendo el derecho a la seguridad, el derecho a ser informado, el derecho a la elección y el derecho a ser escuchado.</p>
1965	<p>Enmiendas del Control del abuso de medicamentos son realizadas para tratar con los problemas causados por el abuso de depresivos, estimulantes y alucinógenos.</p>
1966	<p>La FDA contacta con la Academia Nacional de Ciencias/Consejo Nacional de Investigación para evaluar la efectividad de 4,000 medicamentos aprobados sobre la base de la seguridad solamente entre 1938 y 1962.</p>
1968	<p>El Buró de Control de Abuso de Medicamentos de la FDA y el Buró de Narcóticos del Departamento del Tesoro son transferidos al Departamento de Justicia para formar el Buró de Narcóticos y Medicamentos Peligrosos (<i>Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs</i>, BNDD), consolidando los esfuerzos al tráfico y abuso de drogas.</p> <p>La reorganización de programas federales de salud coloca a la FDA en el Servicio Público de Salud. La FDA implementa los Estudios de Eficacia de Medicamentos (<i>Drug Efficacy Study Implementation</i>, DESI) para implementar las recomendaciones de la investigación de la Academia Nacional de Ciencias de la efectividad de medicamentos comercializados entre 1938 y 1962.</p> <p>La Enmienda de Medicamentos de Animales coloca todas las regulaciones de medicamentos animales bajo una sección del Acta de Medicamentos y Cosméticos (la sección 512) haciendo la aprobación de medicamentos animales y alimentos medicados más eficiente.</p>

Buenas Prácticas de Fabricación: análisis de las causas principales del retiro de medicamentos sólidos orales en los Estados Unidos de América en los años 2004-2005 y comparación con México
 Apéndice 1. Aspectos relevantes en la historia de la regulación de medicamentos y alimentos en los Estados Unidos de América

AÑO	ASPECTO RELEVANTE
1970	<p>En el caso <i>UpJohn versus Finch</i>, la Corte de Apelaciones soporta las enmiendas de 1962 para efectividad de medicamentos indicando que el éxito comercial por sí mismo no constituye evidencia sustancial de eficacia y seguridad de los medicamentos.</p> <p>La FDA solicita el primer inserto empacado para el paciente: los anticonceptivos orales deben contener información para el paciente acerca de riesgos específicos y beneficios.</p> <p>El Acta de Prevención y Control de Abuso comprensivo de Medicamentos reemplaza leyes primarias y clasifica los medicamentos basados en el abuso y potencial de adicción comparado con su valor terapéutico.</p> <p>Se establece la agencia de Protección Ambiental, toma el programa de FDA para establecer las tolerancias a los pesticidas.</p>
1982	<p>Se emiten las regulaciones para sellos de garantía de los empaques por parte de la FDA para prevenir envenenamientos y muertes por cianuro colocado en cápsulas de <i>Tylenol</i>[®]. El Acta Federal Anti-Manipulación se aprobó en 1983 tipificando como delito violar productos empacados para el consumidor.</p> <p>La FDA publica su libro rojo (sucesor al libro negro de 1949) oficialmente conocido como Principios Toxicológicos par Asegurar la Seguridad de Aditivos de Alimentos y Aditivos de Color Usados en Alimentos.</p>
1988	<p>El Acta de la FDA de 1988 establece oficialmente al organismo como una agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos con un comisionado de Alimentos y Medicamentos nombrado por el Presidente con el aviso y consentimiento del Senado y ampliamente establece las responsabilidades de la Secretaria y el Comisionado para la Investigación, entrada en vigor, educación e información.</p>
1989	<p>La FDA ordena el retiro del mercado (<i>recall</i>) de todos los suplementos alimenticios de libre venta (<i>Over the Counter</i>, OTC), conteniendo 100 mg o más de l-triptófano. El retiro obedeció a que se determinó una clara relación entre el consumo de tabletas de l-triptófano y el síndrome de eosinofilia-mialgia (EMS por sus siglas en inglés) en 1989. Los síntomas incluyen fatiga, falta de respiración, salpullido, sudoración de las extremidades y en algunos casos falla congestiva del corazón. Para 1990, los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>) confirmaron más de 1,500 casos de EMS, y la relación entre el l-triptófano y el EMS están aún en investigación. En 1990, la FDA prohibió la importación de l-triptófano.</p>
1992	<p>El Acta de Reforzamiento de Medicamentos Genéricos (<i>Generic Drug Enforcement Act</i>) impone penalizaciones para actos ilegales que involucren a solicitudes abreviadas de medicamentos.</p>
1997	<p>El Acta de Modernización de la FDA (<i>Food and Drug Administration Modernization Act</i>) reautoriza el Acta de Reforzamiento de Medicamentos Genéricos (<i>Generic Drug Enforcement Act</i>) de 1992 y establece las más amplias reformas en las prácticas del organismo desde 1938. Los cambios incluyen medidas para acelerar la revisión de aparatos, regula la advertencia de usos no autorizados de medicamentos y aparatos no aprobados y regula las etiquetas de salud para los alimentos.</p>

APÉNDICE 2

APÉNDICE 2. EJEMPLOS DE FORMAS FDA 483



Department of Health and Human Services

Public Health Service
Food and Drug Administration
Waterview Corporate Center
10 Waterview Blvd., 3rd Floor
Parsippany, NJ 07054
Telephone (973) 526-6004

October 2, 2003

**WARNING LETTER
CERTIFIED MAIL
RETURN RECEIPT REQUESTED**

Paul Kabaria
Owner & President
Nutra Med, Inc.
665 E. Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065

FILE NO.: 04-NWJ-01

Dear Mr. Kabaria:

On January 6-17, 2003 the U.S Food and Drug Administration conducted an inspection of your facility located at 665 E. Lincoln Ave., Rahway, New Jersey. During the inspection our investigator documented significant deviations from the Current Good Manufacturing Practices Regulations (cGMPs) Title 21, Code of Federal Regulations, Part 210 and 211, in conjunction with your firm's manufacture of Over-the-Counter (OTC) and Prescription drug products.

The inspection revealed that the drug products manufactured at your facility are adulterated within the meaning of Section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act), in that the methods used in, or the facilities or controls used for their manufacture, processing, packing, or holding do not conform with cGMPs, to assure that such drug products meet the requirements of the Act. The deviations were presented to you on a Form FDA 483, List of Inspectional Observations, at the close of the inspection on January 17, 2003. FDA analyses of a sample of Duradryl Jr. ER capsules collected

after the inspection revealed that this product, manufactured by your firm, is also adulterated within the meaning of Section 501(c) of the Act, in that it failed to meet dissolution specifications.

The significant cGMP observations are as follows:

- Failure to include in laboratory records complete records of any modification of an established method employed in testing [211.194(b)].
- For example, modifications were made to the USP Dissolution Test Method procedure used for the product Diphenhydramine HCl capsules. The changes include using a medium volume of [redacted] for the 50 mg. capsules. The USP states the volume of water used for dissolution medium to be 500mL. Also, the USP dissolution tolerance limit is NLT 80% in 30 minutes, while your tolerance limit specification is [redacted] in [redacted] minutes for the 50 mg. and 25 mg. capsules. There is no documentation that identifies the reason for the modifications and no data to verify that the modifications produce results that are at least as accurate and reliable as the established USP method.
- Failure to conduct examination and testing to assure that in-process materials conform to specifications [211.110(a)]
- For example, on numerous occasions your operators failed to document the required 30 minute weight check, during the encapsulation process of the product Diphenhydramine HCl 50 mg. capsules.
- Failure to adequately validate cleaning procedures for equipment used in manufacturing and packaging operations of pharmaceutical products [211.67(a)].
- For example, cleaning validation was incomplete in that test methods used to analyze cleaning validation samples lacked validation at the expected concentrations and no swab recovery analysis was performed. The cleaning validation documents did not include a sampling, test method for analyzing samples, and specification limits.
- Failure to use equipment in the manufacture, processing, packing or holding of drug products that is of appropriate design to facilitate operations for its intended use [211.63].
- For example, equipment qualification was not adequate for the following drug manufacturing equipment: Double Cone Blender ([redacted] kg.), Fitzpatrick Fitzmill

Comminuting Machine, Coating Pans, Kent Pony Mixer/Granulator, Double Cone Blender (20 kg.), Electronic Tablet/Capsule Counter, Strokes 16 Station Tablet Press, Drying Room, and Shimadzu UV-Vis HPLC (LC-4), Hotpack Accelerated Stability Chamber.

- Failure to implement an adequate testing program designed to assess the stability characteristics of drug products [211.166(a)].
- For example, the USP HPLC assay method for stability testing Acetaminophen tablet and caplet products was not validated to show it is stability indicating.
- Failure to maintain records of the inspections of automatic, mechanical or electronic equipment, including computers or related systems. [211.68(a)].
- For example, the firm failed to maintain any background data to verify that testing of laboratory HPLC's identified as [redacted] and [redacted] had been performed or produced acceptable results. Also, written and approved protocols for testing of these HPLC's were not maintained.
- Written records of major equipment maintenance are not included in individual equipment logs [211.182].
- Specifically, there is no system to fully document repairs to equipment used in the manufacture of pharmaceutical products. For example, in the Production Control Chart for the encapsulation of Diphenhydramine HCL, 50mg capsules lot #047K2101, an operator wrote on 2/6/02 "Machine Problem Stop". On 3/6/02, an operator wrote on the Production Control Chart for Extendryl Jr. Type capsule lot #032J2301 "M/C Problem Under Repair". In both instances, there is no documentation of what caused the encapsulation process to stop or of corrective actions taken by the firm to prevent a reoccurrence.
- Physical samples of your prescription drug product Duradryl Jr. ER capsules (a three component drug), lot #04G3002 were collected at [redacted] on February 27,2003. The sample was analyzed by FDA's PHI-DO Laboratory and the dissolution results showed that two components (Chlorpheniramine maleate and Phenylephrine hydrochloride) failed to meet your firm's specification. New York Regional Laboratory confirmed the dissolution failure. We acknowledge that you have agreed to voluntarily recall and destroy the remaining product.

We have reviewed your firm's response letter dated January 30, 2003 regarding the inspectional observations made on the FDA-483 dated January 17, 2003. The written response received is inadequate. Your written response should set specific dates for corrections of each written observation and include periodic status reports detailing corrective actions for the above cGMP violations. We suggest that you thoroughly evaluate the adequacy of your procedures and controls, and that you take whatever actions are necessary to make systemic corrections and to assure that similar violations will not recur.

The above identification of violations is not intended to be an all-inclusive list of deficiencies at your facility. The above list of deviations is not intended to be an all-inclusive list of deficiencies at your facility. It is your responsibility to assure adherence to each requirement of the Good Manufacturing Practice Regulations.

Federal agencies are advised of the issuance of all Warning Letters about drugs and devices so that they may take this information into account when considering the award of contracts. Failure to promptly correct these deviations may result in regulatory action without further notice. This includes seizure and/or injunction.

You should notify this office in writing within 15 working days of receipt of this letter, of any additional corrective actions, including timeframes for completion with an explanation of each step being taken to prevent the recurrence of similar conditions. If corrective action cannot be completed within 15 working days, please state the reason for the delay. Your reply should be sent to the Food and Drug Administration, New Jersey District Office, 10 Waterview Blvd, 3rd Floor, Parsippany, New Jersey 07054, Attention: Andrew Ciaccia, Compliance Officer.

Very truly yours,

/S/

Douglas I. Ellsworth
District Director
New Jersey District Office



U.S. Food and Drug Administration



FDA Warning Letters

FDA Ranbaxy Laboratories Limited
Released by FDA: 6/15/06. Posted by FDA: 6/23/06
Mr. Ramesh Parekh
Vice President, Manufacturing
Ranbaxy Laboratories Limited
Paonta Sahib, Simour
Himachal Pradesh 173 025 India

Dear Mr. Parekh:

We are writing regarding an inspection of your pharmaceutical manufacturing facility in Paonta Sahib, India, during the period of February 20-25, 2006. The inspection revealed significant deviations from U.S. Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations (Title 21 Code of Federal Regulations (CFR), Parts 210 and 211) in the manufacture of drug products.

Those deviations observed by the investigators were presented to you on an Inspectional Observations (FDA 483) form at the close of the inspection. These CGMP deviations cause your drug products to be adulterated within the meaning of Section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) [21 U.S.C. 351 (a)(2)(13)].

Your failure to retain **[redacted]** analytical raw data, undocumented stability sample test intervals, the unclear purpose of "standby samples," our FDA lab results for your Isotretinoin capsules, and the inadequate staffing and resources in the stability laboratory heightens our concerns regarding the conduct, adequacy and oversight of your drug product stability testing and monitoring program.

Our review included your March 20, April 20, and May 25, 2006 responses to the FDA 483 Inspectional Observations issued at Paonta Sahib. We acknowledge your actions to restructure the stability group and institute a Management Review Committee to oversee the stability program. While some of the inspectional observations have been adequately addressed in your responses, we still have concerns regarding the observations shown below.

1. Laboratory records do not include a complete record of all data secured in the course of each test, including all graphs, charts, and spectra from laboratory instrumentation, properly identified to show the specific drug product and lot tested [21 CFR 211.194(a)(4)].

Review of stability data by our investigative team disclosed that prior to November 2004, your firm did not maintain documentation of **[redacted]** operating conditions and settings used for **[redacted]** analysis nor the complete raw data. After November 2004, the operating parameters were maintained with the relevant **[redacted]**. However, the **[redacted]** electronic raw data was not saved. According to the Director of Quality Assurance, Ranbaxy began saving **[redacted]** electronic raw data just recently at the beginning of February 2006. However, that was not observed during the inspection.

Furthermore, our investigators noted that the SOP entitled **[redacted]** Analysis and Documentation" **[redacted]** effective date "20/11/2004" provides for "discarding" of **[redacted]** data or for the data to be "disregarded." The SOP allows "discarding" data due to "variation in the **[redacted]** area, faulty **[redacted]** abnormal **[redacted]** or any other reason." The SOP has not been revised to clearly provide for maintaining complete data derived from all tests.

All of your laboratory practices should be reviewed to ensure these practices are eliminated.

2. Your firm failed to establish and follow an adequate written stability testing program designed to assess the stability characteristics of drug products and to determine appropriate storage conditions and expiration dates in that:
 - A. There is no assurance that stability sample test intervals for each attribute examined have been met to assure valid estimates of stability [21 CFR 211.166(a)(1)].

FDA investigators observed hundreds of samples in storage chambers **[redacted]** maintained at **[redacted]**. When asked to see the sample logbooks for these chambers, the investigators were informed that no logbooks were maintained identifying the contents of the stability chambers.

As a result of the observation, a manual inventory of the contents of both **[redacted]** chambers was conducted and this inventory list was provided to the

investigative team. The inventory list shows that 172 samples were stored in chamber [redacted] and 1,147 samples in chamber [redacted]. However the list does not indicate when the samples were initially placed in the [redacted] chambers, when these have been removed for interval testing and returned to the chambers, and how long these samples have been stored in the two chambers. Furthermore, no documentation was provided at the time of the inspection or in your responses showing the reasons for collecting and storing these samples.

In your May 25, 2006 response you state that "Ranbaxy maintains at all times a hard copy handwritten master list, the Date-in Register that identifies all the samples placed in each of the stability chambers [redacted] as well as both [redacted] This Date-in Register was not observed by the investigators during their inspection of the [redacted] storage chambers on February 23, 2006, nor was it mentioned or provided to the investigative team when they initially requested the sample logbook or throughout the inspection. Furthermore, copies of the Date-in Register, submitted as Attachment 9, only show data for stability samples received during the period of January through May 2006. No documentation was provided during the inspection or in your responses for stability samples received prior to January 2006. The register shows the "Received Date", "Date in" and storage "Condition" for these stability samples, but does not document the dates when samples were removed for stability testing at specified intervals and returned to the respective storage chambers.

Your May 25, 2006 response also states, "Quality Assurance maintains a 'working log' of samples, the Sample Location List, in a [redacted] program for each stability chamber [redacted] as well as for each of the [redacted] separately." This list, submitted as Attachment 10, provides information on what samples are present in each of the chambers and includes "PRODUCT NAME", "B. No." "DATE IN" and "TRAY". You maintain that this list is kept in the stability rooms but again, this "Sample Location List" was not observed nor provided to the investigative team when they asked to see a logbook for samples stored in the [redacted] chambers [redacted]. Attachment 10 is a representative copy of the [redacted] list of samples stored at [redacted] (Stability Chambers [redacted] which were not the subject of the FDA 483 observation. Please submit a complete printout from the [redacted] program for the [redacted] storage chambers.

In your April 20, 2006 response, you report that only 495 samples of the 1319 samples noted in both [redacted] chambers were for "routine" stability testing purposes, and the remaining 824 samples are kept as "stand by" samples. For those samples you note as designated for stability testing, you have failed to provide any documentation concerning the storage and testing of these samples. You also clarify that "stand by" samples are kept at the [redacted] conditions for "investigational" purposes only and that these samples are used for detailed investigations of "'Impurity Profile' trending/deviations during complete stability program." We disagree with your assertion. The samples cannot be for both "investigational purposes" only and "impurity profile trending/deviations " because impurity testing is part of the drug product stability program.

The 2006 stability register, a handwritten logbook provided to the investigators that indicates which stability samples need to be tested, listed approximately 33 untested samples at the time of the inspection. This list does not account for all the other samples in the [redacted] stability chambers.

Since these samples in the [redacted] stability chambers could not be accounted for in either the stability register or in a logbook, we are unable to ascertain if you intended to test these samples as part of your stability program and, if so, whether they have in fact been tested at appropriate intervals (i.e., 3, 6, 9, 12, 24, 36 months or more) to support assigned expiration dates for your drug products. Please provide complete documentation showing that these samples were tested at appropriate intervals in accordance with your established stability schedule.

- B. Storage conditions for samples retained for stability testing are not adequately documented [21 CFR 211.166(a)(2)].

An extensive backlog of untested samples has resulted because of your practice of removing stability samples from the appropriate accelerated and long term storage conditions and holding them at [redacted] until they can be tested. Your procedure entitled, "Post Production Stability Study" [redacted] effective date "15/09/2005" states that when accelerated stability samples have passed a scheduled test date by [redacted]days, samples shall be stored at [redacted] before testing. In addition, when long term stability samples are within minus weeks to plus weeks of a scheduled test date, samples shall be stored at

/before testing. The procedure further states that the holding time should not exceed days for accelerated stability samples and [redacted] days for long term stability samples. Neither the Sample Location List nor the Date in Register submitted with your May 25, 2006 response or any other documentation we have seen thus far provide the dates when stability samples were moved into or removed from [redacted] stability chambers for testing and if these samples were moved in accordance with this written procedure.

Please provide additional information on the inventory of the [redacted] chamber samples including the drug name, dosage, expiration date, batch number, date the samples were removed from the conditions specified in the protocol, the stability testing intervals, the type of stability sample (long term, accelerated or "investigational"), and copies of reports of analysis.

Also, please clarify how samples intended for impurity profile trending and deviations as part of your "complete stability program" are for "investigational" use only and provide scientific rationale for storage of these samples at this [redacted] temperature: An impurity profile is a description of the identified and unidentified impurities in a drug product. Manufacturers are expected to summarize degradation products observed during stability studies of the drug product. This summary should be based on sound scientific appraisal of potential degradation pathways in the drug product and impurities arising from the interaction with excipients and/or the immediate container/closure system after prolonged room temperature storage. This testing is a crucial component of a drug product stability monitoring program. As described by you, the storage of these samples for "investigational use only" fails to include this testing component and summary.

Your May 25, 2006 reports that the "stand by" samples, previously reported as samples intended for impurity profile trending and deviations, are for "regulatory filings globally" and may be stored at [redacted] for up to [redacted] months. Thus, the purpose of these "stand-by" samples remains unclear. Please clarify if these samples are for "investigational" purposes, "impurity profile" trending, or for "regulatory global filings" and explain the rationale for storage of these samples at [redacted] or up to [redacted] months.

Your May 25, 2006 response also reports that Ranbaxy performed an analysis of the stability testing results for all samples, approximately 100 products

that had been stored at [redacted]. You maintain that the data shows that there is no adverse effect of [redacted] storage on the stability samples or analysis and provided data on 15 representative examples for our review. Please provide data on the remaining 85 reviews comparing drug products stored at [redacted] with non-refrigerated samples of the same batches.

Your most recent response also reports that Ranbaxy has ceased storing stability samples at [redacted] and has completed stability testing of 239 samples in the [redacted] which were primarily exhibit batches to support US ANDA filings. All samples were found to be within the approved/proposed specifications. Please submit complete stability data (accelerated, room temperature, [redacted] etc.) for these 239 samples.

3. The Quality Control Unit lacks adequate laboratory resources (personnel and equipment) for conducting stability testing of drug products [21 CFR 211.22(b)].

During the inspection, our investigative team observed that the stability laboratory consists of two rooms with [redacted] in one room and the other room used as a wet chemistry lab. The stability laboratory employed 16 people. During 2004, the stability laboratory received over 3000 samples for testing and during 2005 the laboratory received over 6000 samples. An inspection of the two [redacted] stability chambers uncovered hundreds of samples waiting to be tested.

Your May 25, 2006 response states that the stability sample testing backlog has now been eliminated following the employment of [redacted] additional analysts, the use of analysts from other sites, and the purchase of [redacted] new [redacted]. Please provide documentation that all stability testing requirements have been met for all drug products covered by U.S. approved, tentatively approved, and pending approval applications.

In addition to the above, FDA analysis of three batches of Isotretinoin 10, 20 and 40 mg. capsules in April 2006 showed assay results of 92.6% (batch [redacted]) 92.3% (batch [redacted]) and 92.7% (batch [redacted]). Batch [redacted] is labeled with an expiration date of August 2007, whereas batches, and [redacted] are labeled with an expiry date of December 2007. According to certificates of analysis, the assay at the time of product release for lot [redacted] was 108.0% and for lot [redacted] was 100.8%. Therefore, the FDA analyses show much lower potencies in these batches

within approximately three and six months of release, and well before their expiration dates. Please provide an explanation regarding this quick degradation.

FDA analysis of samples of the antiretroviral drugs Lamivudine and Zidovudine, manufactured at the Paonta Sahib and Dewas facilities and collected from distribution warehouses in Uganda and Nigeria, has uncovered several abnormalities. Several batches of Lamivudine tablets were marked [redacted] and others marked "RX919". Ranbaxy's application for Lamivudine 150 mg. tablets, ANDA 77-357, tentatively approved by FDA on May 27, 2005 describes the drug product as a "white to off white, capsule shaped biconvex, film coated tablet with 'RX919' debossed on one side and plain on the other side."

Some batches of Zidovudine were marked [redacted] and others marked "RX920". Ranbaxy's application for Zidovudine 300 mg. tablets, ANDA 77-327, tentatively approved by FDA on July 13, 2005 and receiving full approval on September 19, 2005, describes the drug product as "white to off-white, round, film-coated tablets with 'RX920' debossed on one side and plain on the other side." The tablet description is confirmed by the long term stability data you submitted with your May 25, 2006 response for Zidovudine 300 mg. tablets, Batch [redacted] manufactured in October 2004.

Please provide us with a detailed explanation and documentation regarding the differences found in the markings by our laboratory in these batches of Lamivudine and Zidovudine. Until these matters are resolved as they pertain to the Dewas facility we can not make a final determination on the compliance status of the Dewas facility.

Until FDA has confirmed correction of the deficiencies observed during the most recent inspection and compliance with CGMPs, this office will recommend withholding approval of any new applications listing your Paonta Sahib facility as the manufacturer of finished pharmaceutical drug products. In addition, failure to correct these deficiencies may result in FDA denying entry of articles manufactured by your firm into the United States. The articles could be subject to refusal of admission pursuant to Section 801(a)(3) of the Act [21 U.S.C. 381(a)(3)] in that the methods and controls used in their manufacture do not appear to conform to Current Good Manufacturing Practice within the meaning of Section 501(a)(2)(B) of the Act [21 U.S.C. 351 (a)(2)(13)].

Please respond to this letter within 30 days of receipt. Your response should include data collected in your correction to the deficiencies cited as well as copies of procedures not already submitted. Ensure that your response to this warning letter addresses the deviations in a systematic manner and that documentation supporting corrective actions is submitted to this office.

Please contact Karen K. M. Takahashi, Compliance Officer, at the address and telephone numbers shown below, if you have any questions, further information, or further proposals regarding this letter.

U.S. Food & Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research, HFD-325
11919 Rockville Pike
Rockville, MD 20852
Tel: (301) 827-9008 FAX (301) 827-8909
Sincerely,
Nicholas Buhay
Acting Director
Division of Manufacturing and Product Quality
Center for Drug Evaluation and Research

Mr. Ramesh Parekh
Vice President, Manufacturing
Ranbaxy Laboratories, Limited
Paonta Sahib, Sirnour
Himachal Pradesh 173 025 India
Ref. Warning Letter 320-06-03 dated June 15, 2006

Dear Mr. Parekh:

We have reviewed Ranbaxy's documentation and explanation regarding our observations on page 6 in the above referenced Warning Letter concerning differences in deboss markings on tablets of your Zidovudine and Lamivudine products.

The information provided satisfactorily resolves our concerns on this matter. These observations were based on our incorrect understanding of tablet deboss markings. We have corrected our records and consider the observations closed.

Nicholas Buhay
Acting Director
Division of Manufacturing and Product Quality
Center for Drug Evaluation and Research

APÉNDICE 3

APÉNDICE 3. PROPUESTA DE UN SISTEMA PARA ADMINISTRAR PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA

La NOM-059-SSA1-1993 define un procedimiento normalizado de operación como un *documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación*⁶¹.

Las agencias regulatorias del mundo, y específicamente FDA, requieren de la existencia de un depósito de documentos para demostrar que los procedimientos y procesos que se realizan en instalaciones de manufactura de ciencias de la vida están en sitio y son seguidos por todo el personal. Si un procedimiento o proceso afecta directamente un producto, entonces debe estar especificado en un documento actualizado y aprobado⁶².

Charlton define los PNO como *las descripciones explícitas escritas de una operación de Producción, Aseguramiento de Calidad, Administración de Materiales, Administración, Documentación o Ingeniería realizada por personal en un ambiente de Buenas Prácticas de Fabricación*. También define una *operación* como *una actividad que puede afectar el cumplimiento del producto a las especificaciones o regulaciones*. Además, indica que *los PNO definen los pasos esenciales, sus secuencias y precauciones necesarias para repetir de manera uniforme las actividades de una operación*⁶².

El mejor autor para un PNO es una persona calificada, quien puede ser o no el mismo que ejecuta el procedimiento. Como mínimo, el PNO debe ser revisado por alguien quien lo ejecuta de forma que pueda proporcionar información acerca de su exactitud.

Es importante que el procedimiento sea claro y conciso. Es altamente necesario minimizar la oportunidad de discrepancias y no utilizar lenguaje rebuscado o complejo, utilizando únicamente textos descriptivos que presenten de manera concreta cómo se ejecuta una actividad.

Charlton⁶² considera que un PNO debe contener los siguientes elementos:

1. **Propósito.** Establecer la razón del PNO.
2. **Alcance.** Al escribir el PNO, el documento debe contestar las siguientes interrogantes: ¿qué se espera cumplir? ¿A qué aplica este documento? El autor debe indicar cuál es su campo de acción y hasta dónde lo abarca.
3. **Responsabilidad y autoridad.** Indicar quien, por posición o título, debe ser responsable por aprender y ejecutar el procedimiento. Esto ayuda a determinar quién debe ser entrenado en el mismo.
4. **Seguridad ambiental.** Esta sección se incluye en ocasiones que hay utilización de químicos que poseen un tratamiento ambiental. Aquí es apropiado alertar al lector acerca de los derrames químicos, liberación de gases peligrosos y cómo manejarlos. El autor puede referir en esta sección al PNO que trate en detalle el manejo apropiado de los químicos.
5. **Seguridad.** Esta sección alerta al lector si es necesario cuidados adicionales cuando se ejecuta el procedimiento y el tipo de equipo de protección personal que es requerido en caso necesario.
6. **Documentación asociada.** Citar manuales de instrucciones, PNO adicionales, procedimientos corporativos o documentos adicionales citados en el cuerpo del PNO que pudieran traslapar o mejorar la información incluida en el documento.
7. **Definiciones.** Aquí hay definiciones en palabras simples para términos en los que el autor considera que requieren clarificarse. Si aplica, se incluyen aquí los acrónimos o siglas.
8. **Contenido general.** Puede ser utilizado en documentos extensos para ayudar al lector a encontrar información específica.
9. **Procedimiento.** Este es escrito para uso como una herramienta de entrenamiento. Es la secuencia de eventos paso a paso. El equipo adicional, las herramientas o los productos químicos se refieren aquí por nombre. El autor debe identificar documentación adicional y posiciones de contacto si aplican.

10. **Apéndices.** Estos son diagramas adjuntos o gráficos, tablas y herramientas que mejoran la porción del texto y que los lectores pueden requerir para una comprensión total del procedimiento.
11. **Entrenamiento.** Aunque generalmente depende del autor, algunas empresas requieren una pequeña colección de preguntas de evaluación para que los sistemas de entrenamiento y los PNO puedan estar ligados. Las respuestas se encuentran en el cuerpo del PNO y si el personal ha leído el documento cuidadosamente, no tendrá dificultades para contestar.
12. **Otros.** En algunos casos se puede incluir un encabezado de Frecuencia si se trata de un procedimiento de limpieza o mantenimiento para indicar cuándo se requiere ejecutar estas actividades.

Charlton⁶² asimismo propone un sistema para la aprobación, manejo de documentos no controlados y mantenimiento de los procedimientos normalizados de operación, el cual se comenta a continuación.

Aprobación. Una vez que el borrador del PNO ha sido terminado, debe ser circulado hacia personal apropiado para su revisión. Los aprobadores revisan el documento para asegurarse que refleja el procedimiento, así como también que cumple con los requisitos regulatorios y con los lineamientos de otros procedimientos o reportes relativos a las BPM, por ejemplo, otros PNO, reportes de validación, documentos de control de cambios, políticas de la organización, farmacopeas o guías corporativas. El administrador de documentos de la organización —que debe pertenecer a la unidad de Aseguramiento de Calidad— completa la revisión del PNO, cambia el estatus del documento de *borrador* a *aprobado* y en este momento el documento se vuelve efectivo, con lo cual es necesario entrenar al personal en la nueva versión del procedimiento.

Manejo de documentos no controlados. Muchas instalaciones almacenan copias impresas de los PNO en lugares específicos de sus instalaciones. Es importante indicar que cualquier copia impresa fuera de esos lugares es clasificada como *documento no controlado*. El problema que advierte FDA con las impresiones es que existe la posibilidad de que algún procedimiento podría estar en revisión (y esto es desconocido para la mayoría

del personal) y en consecuencia dicha impresión no es más la versión vigente y válida. Por lo anterior, sólo las versiones actuales y aprobadas de los PNO deben ser accesibles al personal. Mientras que los borradores o aquellos bajo revisión sólo deben ser accesibles a los autores y revisores, y sean lanzados al sistema “vivo” una vez que hayan sido aprobados.

Mantenimiento. Es importante que la organización cuente con un PNO que indique cómo elaborar procedimientos, el cual debe ser una guía para el autor y al mismo tiempo describir la información que debe ser listada en cada sección del documento, cómo se establecen las versiones, cómo se circulan para aprobación y puesta en vigencia, cómo eliminar el riesgo de documentos no controlados mediante la inclusión de la fecha de impresión y la leyenda *válido solo en la fecha de impresión*.

Un sistema de administración electrónica simplifica enormemente la escritura, circulación y mantenimiento de los PNO, y como cualquier sistema electrónico que impacte en las BPF debe ser *auditable* y *validable*.

Debe existir el departamento de auditorías internas el cual verifica periódicamente el cumplimiento de los PNO's y aplica acciones correctivas para su aprobación.

La necesidad de elaborar o actualizar un PNO puede ser debida a:

1. Incorporación de un sistema o actividad al proceso.
2. Incorporación de nuevos requisitos regulatorios.
3. Observaciones de auditorías internas o externas.
4. Cambio en actividades o condiciones de operación.
5. Actualización periódica del documento. Charlton recomienda que un PNO sea revisado de manera periódica como mínimo cada dos años.

Es recomendable incluir en el procedimiento un apartado con el título *Historia de cambios* donde se resuman brevemente los cambios realizados, por quién, la fecha y el número previo de versión que reemplaza.

Las versiones anteriores de los PNO deben ser archivadas para un seguimiento por auditoría, pero no deben ser accesibles en el sistema de documentos efectivos debido a que son documentos no controlados al estar obsoletos. Un auditor de FDA puede solicitar pruebas de la existencia de versiones anteriores, así como pruebas de que la organización puede identificar los cambios hechos a través de la historia de la existencia de documentos.

Cuando los PNO se vuelven obsoletos, deben ser removidos de los documentos vigentes. En algunos casos, la organización elige un sistema de codificación con prácticamente una capacidad infinita de manera que un mismo número nunca pueda ser utilizado dos veces. En otros casos, los códigos son retirados durante un cierto lapso, luego del cual puede ser utilizado para un nuevo documento.

El departamento de administración de documentos es responsable por mantener la *biblioteca* de los PNO bajo control de forma que no existan documentos duplicados siendo elaborados por personas diferentes al mismo tiempo. Una manera de minimizar la biblioteca es compilar varios procedimientos cortos en un solo documento de mayor tamaño si es que están relacionados —por ejemplo la operación y limpieza de un mismo equipo o de equipos similares—. Hay que ser razonables cuando se elaboren PNO, decidiendo qué procedimientos garantizan un documento oficial. Si el procedimiento afecta al producto de alguna manera, entonces impacta a las BPF y debe existir un procedimiento que lo acompañe. Un sistema de administración electrónica de documentos debe ser capaz de indicar cuáles PNO deben ser revisados y por quiénes. Actualmente existen en el mercado varias aplicaciones informáticas que pueden ayudar a mantener de manera efectiva los PNO de manera electrónica.

APÉNDICE 4

APÉNDICE 4. PROPUESTA DE UN SISTEMA DE ENTRENAMIENTO DE PERSONAL EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA

La FDA requiere que todo el personal tenga acceso instantáneo a los PNO aprobados en su ambiente de trabajo ya sea de manera electrónica o en una copia impresa oficial (llamada *copia controlada*) de manera que pueda referirse a los pasos de cualquier procedimiento en cualquier momento.

El entrenamiento puede definirse como el proceso mediante el cual se enseña al personal de manera teórico-práctica a desarrollar las habilidades necesarias para desempeñar su función. De acuerdo con lo anterior, contar con un sistema eficiente y confiable de entrenamiento garantiza que todo el personal asignado a la realización de las mismas actividades ejecute las tareas de forma:

1. **Sistemática:** realizando las actividades involucradas siguiendo estrictamente la misma secuencia.
2. **Estandarizada:** utilizando exactamente los mismos criterios durante la ejecución de las actividades.

De acuerdo con CFR 21 820.25 y 211.25, el entrenamiento debe proporcionarse de manera continua a todo el personal —tanto de nuevo ingreso como con antigüedad en la empresa— el cual debe estar basado en planes y programas definidos previamente con base en las actividades específicas de cada puesto dentro de la organización. Por tanto, ejemplos de los campos en los cuales debe ser entrenado el personal son:

1. En los procedimientos normalizados de operación. En un ambiente de BPF, la simple existencia de un PNO no indica a FDA que el personal está entrenado en el procedimiento y en consecuencia calificado para realizar el trabajo. Debe existir un sistema por medio del cual el empleado documenta que conoce y entiende el

procedimiento, el cual se convierte en parte del expediente de entrenamiento del personal⁶².

2. En los sistemas. Este entrenamiento permite dar a conocer los diferentes sistemas y subsistemas —los cuales conforman una fábrica de medicamentos de acuerdo con FDA— de una manera conceptual, con la finalidad de crear conciencia y compromiso en todo el personal, mostrando la importancia que tienen las diferentes áreas y el impacto que causa el no cumplimiento de los mismos.
3. En el área de trabajo. Entrenamiento en campo, en las actividades específicas requeridas por la función, el cual proporciona el conocimiento y las herramientas necesarias que permitan un desempeño satisfactorio de sus funciones. Este tipo de entrenamiento requiere de la orientación y supervisión de una persona calificada en dicha actividad, por ejemplo, el supervisor de área o un colaborador experto en la función.

Es importante que todo el personal esté capacitado en las funciones que va a desempeñar antes de que las ejecute, por lo tanto, se debe contar con la evidencia documentada de que ha recibido el entrenamiento y que éste ha cumplido el objetivo de proporcionarle las herramientas y habilidades necesarias para el desempeño de sus funciones.

Debe existir un sistema para asegurar que el personal ha adquirido y asimilado la información proporcionada en el entrenamiento que lo faculta para desempeñar el trabajo de manera correcta, consistente y segura. Charlton⁶² menciona que puede medirse la efectividad del entrenamiento por medio de evaluar y calificar al personal al término del entrenamiento, y destaca que este sistema debe ser auditable y validable. Las organizaciones pueden hacer uso de aplicaciones informáticas que les permita contar con listas del personal, cursos, fechas y horarios, instructores, lugar de la capacitación, información del curso y resultados del mismo. De manera simultánea este sistema debe ayudar a mantener actualizados los expedientes de entrenamiento del personal.

La manera de detectar las necesidades de entrenamiento puede realizarse mediante la elaboración de una pirámide de requerimientos, la cual permita que los PNO puedan ser ligados a las actividades, las actividades estén definidas en términos de habilidades y finalmente las habilidades estén definidas en términos de elementos que puedan ser

enseñados. Lo anterior puede desarrollarse mediante una aplicación informática⁴¹, sin embargo, también puede ser desarrollado mediante el personal del área de Entrenamiento de la organización o bien por medio de consultores externos, a través de la elaboración de tablas matrices que involucren las variables anteriores para cada puesto específico.

Por otra parte, de acuerdo con Wenzel y Hill⁶³, el entrenamiento *hecho a la medida* está destinado para mejorar la transferencia de conocimiento y la experiencia del ambiente de aprendizaje al ambiente laboral. La parte crítica para obtener el mayor beneficio del entrenamiento hecho a la medida es seleccionar a los mejores candidatos para entrenar, así como proveerles de oportunidades después del entrenamiento para utilizar sus nuevos conocimientos y experiencia.

Wenzel y Hill⁶³ desarrollaron un programa para crear un sistema modular que pudiera ser fácilmente adaptado para cubrir las necesidades del cliente, cuya secuencia de desarrollo es el siguiente:

1. Análisis de las necesidades detalladas del cliente: de la estructura organizacional, de las tareas y del personal a entrenar;
2. este análisis permite detectar las necesidades básicas de entrenamiento;
3. de lo cual es posible tomar las decisiones acerca del contenido del programa y la estrategia de entrenamiento a implementar con el personal, lo que tiene como ventajas:
 - a) Enfocar el entrenamiento a tareas reales.
 - b) Llevar al mínimo los materiales didácticos (materiales de lectura).
 - c) Existe una coordinación entre demostraciones y participación activa.
 - d) Los entrenadores están preparados para tratar con errores de ejecución.
 - e) La motivación del personal entrenado se mantiene alta por el uso de tareas de trabajo reales.
 - f) El entrenamiento puede dividirse en módulos y en consecuencia definir los tiempos adecuados de cada uno de éstos.
4. Definir instrumentos de evaluación y los resultados: Wenzel y Hill proponen:

- a) Comparar las listas del personal entrenado
- b) Desarrollar un procedimiento de evaluación escrito
- c) Evaluación de los conocimientos y habilidades

Wenzel y Hill⁶³ aplicaron esta metodología para desarrollar un programa de entrenamiento para elaborar y ejecutar protocolos de validación. Los resultados que obtuvieron indican que:

1. El personal encontró el entrenamiento motivador y altamente relevante para sus trabajos.
2. El personal fue más receptivo en el aprendizaje.
3. La propuesta del diseño modular del entrenamiento produjo un programa que resultó fácilmente modificable para cumplir las necesidades cambiantes de la organización. El entrenamiento debe ser contextualizado para mejorar la transferencia del conocimiento y habilidades del ambiente de aprendizaje al ambiente laboral.
4. El tiempo requerido para desarrollar un programa específico de capacitación varía. Esto está inversamente relacionado con el nivel de experiencia de los desarrolladores del programa y los entrenadores, accesibilidad al conocimiento del tema, el número de horas de entrenamiento invertidas y la calidad de la instrucción.

Las organizaciones pueden creer que puede resultar económico si se eliminan los análisis de necesidades del proceso de desarrollo del entrenamiento. Sin embargo, los criterios de entrenamiento y la selección del personal a entrenar son fuentes vitales de información que resultan del análisis. Ambos son esenciales para el éxito de un programa de entrenamiento.

APÉNDICE 5

APÉNDICE 5. PROPUESTA PARA ESTABLECER CRITERIOS DE ACEPTACIÓN EN LA VALIDACIÓN DE PROCESOS

La robustez de un proceso de manufactura puede definirse como la capacidad que tiene un proceso para minimizar el impacto que puedan tener sobre él variaciones o alteraciones a las condiciones usuales o rutinarias de operación. Así, un proceso *robusto* debe cumplir con las siguientes características:

Cuenta con el mínimo posible de parámetros críticos de proceso.

1. Los parámetros críticos no se ven afectados debido a ciertas modificaciones a las condiciones normales (estándar) de proceso. Los parámetros críticos son las condiciones que deben cumplirse estrictamente —por ejemplo, punto final de granulación, humedad residual final de los granulados, el tiempo de mezclado, variación de peso o dureza, temperatura de aire de entrada/salida en el bombo de recubrimiento, velocidad de flujo durante la aspersion de la dispersion de recubrimiento o la velocidad de giro del bombo— en la fabricación de cada lote de un mismo producto para asegurar que el producto final cumplirá con las especificaciones de calidad establecidas de manera consistente.
2. El cambio de equipo de fabricación, por ejemplo, tableteadoras de marcas o modelos diferentes, permite obtener comprimidos que cumplen con las especificaciones del producto.
3. Cantidad de agua para granular, siempre y cuando el punto final de granulación definido durante la validación del proceso (parámetro crítico) se cumpla.
4. Condiciones ambientales durante el proceso, por ejemplo, humedad relativa del aire, temperatura del área.
5. Paros imprevistos del proceso debido a mantenimiento correctivo de los equipos, lo cual trae como consecuencia que el proceso se interrumpa.

6. Uso de materias primas aprobadas por excepción, es decir, que no cumplen con alguna especificación de calidad de tipo funcional, por ejemplo, la distribución de tamaño de partícula o la densidad aparente.
7. Uso de materias primas de origen distinto al rutinario, es decir, de un fabricante diferente.
8. Ejecución del proceso por parte de personal entrenado pero con experiencia mínima.

Una vez que los parámetros de proceso han sido establecidos, lo siguiente es definir cuáles son los criterios de aceptación. La matriz para la toma de decisión es crítica para obtener una validación exitosa y deriva de tres áreas:

1. **Especificaciones de liberación.** También conocidas como especificaciones regulatorias, y son las que el producto debe cumplir al momento de su liberación y mantener durante la vida de anaquel del mismo. Este es el criterio más simple para establecer criterios de aceptación, pero no necesariamente incluirá capacidades de proceso.
2. **Especificaciones de estabilidad.** Son las que se requieren de manera mínima para mantener la potencia requerida sobre la vida de anaquel del producto, y están basadas en datos de estudios de estabilidad.
3. **Especificaciones dependientes del proceso.** Estos datos provienen de análisis estadísticos de desempeño de parámetros críticos del proceso.

Para establecer criterios de aceptación, además de las fuentes anteriores deben considerarse los análisis de datos obtenidos durante el desarrollo inicial y el trabajo de estabilidad. En muchos casos, estos datos serán limitados pero pueden dar información suficiente sobre pruebas y variables de proceso para tener como guía. Lo más importante, de acuerdo con Ferrante⁴⁴, es mantener el uso de estadística simple. Con base en estas consideraciones, el autor, utilizando como ejemplo una formulación de tabletas, ilustra la manera de establecer los criterios que aseguren la confiabilidad de una validación.

Supongamos que las especificaciones de liberación para contenido son 90.0-110.0%, y que se cuenta con datos de contenido previos (obtenidos por ejemplo de las etapas de desarrollo y estudios clínicos). De esta manera es posible establecer límites de

protocolo de validación de $100\% \pm 3s$, siendo s la desviación estándar obtenida de los datos existentes. Por definición, suponiendo una distribución normal, existe una probabilidad de que 99.7% de los resultados se encuentren dentro de este rango⁶⁴.

El siguiente factor a considerar son los límites de estabilidad determinados durante el desarrollo del producto. Resulta crítico para el proceso que las especificaciones determinadas en $100\% \pm 3s$ permitan cumplir con los límites de estabilidad necesarios para garantizar la vida de anaquel. Por ejemplo, un límite inferior de especificación, digamos, $-3s = 96.6\%$, podría no ser adecuada si los estudios de estabilidad demuestran que la concentración mínima aceptable debe ser de mínimo 97.5%. Por otro lado, si los datos de estabilidad indican que una concentración mínima aceptable del producto de 95.0% permite cumplir la vida de anaquel, entonces el límite original mínimo de 96.6% es aceptable. Como regla general, se elige el límite más estricto entre la concentración mínima para asegurar la vida de anaquel y la variabilidad estadística del proceso.

Un criterio adicional que propone Ferrante⁴⁴ para establecer criterios de aceptación es el uso de la *capacidad de proceso*. Durante una validación se intenta medir la reproducibilidad y establecer que la variabilidad se encuentra dentro de rangos preestablecidos. Esto es particularmente útil en revalidaciones, debido a que ya se cuenta con suficiente información del producto para establecer o evaluar criterios. Dicha información puede obtenerse de los reportes de revisión anual de producto.

La última observación del autor al respecto de la manera de establecer los criterios de aceptación con estadística simple es asegurarse que dichos criterios no se encuentren fuera de los límites compendiales o regulatorios existentes⁴⁴. Una vez establecido que un proceso se encuentra validado, es recomendable monitorearlo periódicamente con la finalidad de detectar áreas de oportunidad para su optimización, es decir, para mejorar su robustez. En la industria farmacéutica se cuenta actualmente con algunas herramientas para detectar áreas de oportunidad, las cuales sólo requieren ser analizadas o interpretadas de manera integral:

1. Reportes de revisión anual de producto.
2. Acciones preventivas y correctivas derivadas de desviaciones a proceso o revisión anual de producto.

A continuación se presenta una discusión de estas herramientas.

REPORTES DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO (RRAP)

El CFR 21 parte 211.180.e indica que⁶⁵:

(e) Los registros escritos requeridos por esta parte deben mantenerse de forma que los datos puedan ser utilizados para evaluar, al menos anualmente, los estándares de calidad de cada producto farmacéutico para determinar la necesidad de cambios en las especificaciones del producto farmacéutico o en los procedimientos de control de manufactura. Deben establecerse y seguirse procedimientos escritos para dichas evaluaciones y deben incluir prevenciones para:

(1) Una revisión de un número de lotes representativo, ya sea aprobados o rechazados, y cuando aplique, registros asociados con el lote.

(2) Una revisión de las quejas, así como de los productos retirados del mercado, devueltos o salvados así como investigaciones conducidas para cada producto de acuerdo con lo indicado en 211.192.

Henson⁶⁶ menciona siete ventajas de los reportes anuales de producto:

- 1. Destaca la necesidad de cambios en especificaciones de producto.** Si en el RRAP se encuentra que en varios lotes de un producto sólido oral no se cumplen las especificaciones para humedad, podría indicar que está garantizado un cambio en la especificación. Adicionalmente, si esta modificación en la humedad representa una desviación de resultados históricos o resultados de lotes de validación, debería realizarse una investigación para determinar si el proceso, los materiales o los procedimientos han cambiado. Por otro lado, si es posible demostrar científicamente que los resultados de humedad no ponen en riesgo la calidad del producto, puede justificarse un cambio en la especificación.
- 2. Destaca la necesidad de cambios en los procedimientos de fabricación o control.** Tomando como ejemplo que se encontraran varias desviaciones a proceso que se presentaron durante el año debido a que un operador incorrectamente seleccionó las temperaturas de enfriamiento, puede modificarse el procedimiento para incluir una doble verificación o un cambio en los controles de los instrumentos. De esta manera, el

RRAP podría indicar una tendencia de resultados que puede propiciar alguna acción preventiva aun cuando no hayan sido observadas desviaciones.

3. **Determina si es necesaria una validación o una revalidación.** Si los datos indican que el proceso no es capaz de obtener de manera consistente los resultados requeridos, o si se encuentran tendencias inesperadas en los datos, puede ser indicio de que es necesaria una revalidación. Quizá en esta situación, un sistema efectivo de investigación de fallas pudiera haber entregado esta misma recomendación de manera anticipada. Sin embargo, tomando un panorama más amplio durante el RRAP, puede obtenerse una conclusión más contundente con respecto a la necesidad de revalidar aun cuando hayan sido realizadas investigaciones en cada lote.
4. **Identifica mejoras al producto y oportunidades de reducción de costos.** Supongamos que se cuenta con un producto del cual se analizan muestras de inicio, mitad y final de proceso para potencia. Si el RRAP indica que la variabilidad de estas muestras es despreciable y que resulta en una uniformidad consistente, es posible justificar la realización de un análisis simple compuesto de una muestra representativa de todo el lote.
5. **Confirma los sistemas de control de cambios.** El control de cambios es el proceso de revisión de cambios requerido para asegurar que las modificaciones propuestas a un proceso no tengan impactos negativos en la propia operación o en la validación del proceso. El uso del RRAP permite verificar si los cambios al producto y al proceso realizados durante el año no muestren indicios de algún efecto negativo en la calidad del producto.
6. **Proporciona una preparación para las inspecciones regulatorias.** La mayoría de las inspecciones FDA comienzan con una solicitud de datos resumidos de uno o más productos. Si estos datos no estuvieran concentrados previamente, como en el RRAP, podría tomar algún tiempo preparar dicha información. Por tanto, el RRAP permite organizar datos con la finalidad de anticipar alguna situación e iniciar cualquier acción correctiva para evitar extrañamientos por parte de FDA.
7. **Comunica estatus de productos y procesos a las gerencias.** Las regulaciones de BPM destacan que las gerencias tienen la responsabilidad principal para asegurar que los

productos son seguros, puros y efectivos. Así, la RAP puede servir como un excelente medio de comunicación para comunicar a las gerencias el estatus actual de cada producto y cada extrañamiento o situaciones que requieren corrección.

Henson⁶⁶ menciona que el contenido de un RRAP puede ser el siguiente:

1. **Periodo del reporte.** Algunas organizaciones pueden utilizar estrictamente lotes fabricados en un año calendario, mientras otras escalonan las fechas para evitar cargas de trabajo excesivas en cortos periodos durante el año.
2. **Descripción del producto.** Colocar nombres comerciales, especificaciones de empaque y referencias de números de control para identificar la fórmula. Si es necesario, pueden incluirse referencias acerca de las líneas de producción o equipos utilizados.
3. **Resumen de la revisión.** Esto permite destacar de manera rápida alguna observación importante, por ejemplo, si fueron detectadas una gran cantidad de desviaciones o si se encontraron algunos resultados inesperados.
4. **Recomendaciones y/o acciones correctivas.** En ocasiones resulta conveniente mencionar al inicio del reporte las acciones resultado de la revisión. Esto ayudará al lector a enfocarse en los aspectos clave de la revisión.
5. **Resultados de producto terminado.** Aunque las BPF permiten el uso de un número de lotes representativo, muchas empresas prefieren revisar todos los lotes fabricados. Los resultados analíticos y los parámetros físicos deben presentarse de forma resumida, ya sea en gráficos o tablas.
6. **Resultados de control en proceso.** Estos datos deben ser aun más importantes que los resultados de producto terminado. Una revisión cercana de esta información permite determinar la consistencia e integridad de un proceso. El RRAP debe incluir resultados de control en proceso físicos y analíticos, así como parámetros críticos de proceso.
7. **Desviaciones, investigaciones y retrabajos.** Deben mencionarse todas las desviaciones a proceso, las investigaciones realizadas por desviaciones o situaciones de no conformidad y retrabajos realizados. La clave de esta sección es destacar los aspectos que proporcionen evidencia de las acciones que se tomaron para corregir los problemas.

8. **Resultados de estabilidad.** Un indicador clave de control y consistencia de cualquier proceso son los datos de estabilidad de un producto. Un buen RRAP debe indicar cualquier tendencia de estabilidad, desviaciones o cambios aparentes contra la revisión anterior.
9. **Resultados de quejas.** Cualquier tendencia de lotes con problemas debe recibir una revisión adicional.
10. **Producto devuelto.** Un resumen de producto devuelto por quejas de calidad puede proveer información valiosa que no es evidente normalmente para la unidad de calidad con respecto a problemas con los productos.
11. **Retiros de producto.** Deben incluirse las razones del retiro de producto del mercado así como las acciones tomadas al respecto.
12. **Conclusiones.** Algunos ejemplos de conclusiones son: no se requiere revalidación, no se observan problemas con el producto o el proceso, y deben incluirse necesidades de cambios en la sección de recomendaciones, indicando al personal responsable y la fecha compromiso de cumplimiento de dichas actividades.

En general, la conclusión a los datos contenidos en un reporte de RAP debe resultar en lo siguiente:

1. **Proceso bajo control.** No se encuentran anomalías en la información y confirma que el proceso continúa validado.
2. **Acciones recomendadas.** Indica que algunas acciones deben considerarse pero que el proceso esencialmente funciona como fue diseñado y validado; es decir, el proceso continúa operando en estado de control.
3. **Requiere acciones correctivas.** Se deben tomar acciones inmediatas o correcciones, debido a que el proceso no está operando en estado de control.

ACCIONES PREVENTIVAS Y CORRECTIVAS DERIVADAS DE DESVIACIONES A PROCESO O REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO

De acuerdo con el CFR 21 parte 211.100.b⁶⁵, *Cualquier desviación de los procedimientos escritos debe ser registrada y justificada.* Un análisis periódico de las

causas de estas desviaciones permitirá a la organización establecer patrones de comportamiento del proceso, con lo cual es posible la toma de decisiones para minimizar la variabilidad del mismo. No es de sorprender que FDA se enfoque en gran medida a las acciones preventivas y correctivas. De hecho, las BPF reconocen lo anterior y proveen secciones de la regulación que se relacionan con quejas, desviaciones e investigaciones. Sin embargo, la intención de estas regulaciones no es de sólo documentar los problemas. El propósito es en realidad tener una manera de evidenciar estas situaciones y que sean resueltas por el personal calificado dentro de la organización. Snyder propone considerar cuatro puntos al elaborar planes para corrección de problemas⁶⁷:

1. Determinar su causa principal. Cuando se presenta un incidente mayor y se observan tendencias desfavorables, deben investigarse inmediatamente. Es necesario alcanzar un entendimiento total de las circunstancias, lo cual requiere de un análisis exhaustivo para descubrir la causa raíz, es decir, la que originó el problema.
2. Determinar su extensión. El problema al que se enfrenta la organización en este momento simplemente es el que recibió nuestra atención inmediata, pero no significa que no pueda ser representativo de algunos otros que pudieran estar esperando para mostrarse también. Quizá esta situación ha sido observada por primera vez en un sistema, un equipo, un lote, una línea, un turno o un edificio. Sin embargo, existe la posibilidad de que el mismo problema se encuentre sin detectar en otras partes, lo cual podría potencialmente causar una problemática secundaria.
3. Prevenir su recurrencia a nivel de sistema. La acción preventiva debe responder a la pregunta ¿qué sistema falló? Es decir, cuando los PNO no están diseñados apropiadamente, o cuando no han sido mejorados a raíz de nuestras experiencias, no podemos esperar menos que reaccionar cuando se presentan los incidentes. Una revisión a nivel del sistema permite apalancar aprendizaje y prevenir problemas recurrentes.
4. Prevenir recurrencia a nivel corporativo. En teoría, una de las ventajas de las organizaciones multinacionales es la capacidad de apalancar tecnología, conocimiento y experiencia. Existe una gran oportunidad de descubrir las mejores prácticas internas e implementarlas de manera global por el bien general de la organización. Esto aplica

perfectamente con las experiencias obtenidas de las auditorías internas y las inspecciones regulatorias. Es importante entender que FDA mira cada sitio específico como parte de un todo. Cuando la Agencia señala un problema de una empresa por segunda vez, es considerada una observación repetida, sin importar que haya sido realizada en dos fábricas diferentes o dos países diferentes. FDA concluirá que hay un problema corporativo, y no sólo un problema local.

Snyder⁶⁷ considera que la primera fuente para identificar un problema potencial debe provenir de los hallazgos propios a partir de auditorías internas e interpretación de métricas de calidad y tendencias, asumiendo que están diseñadas e implementadas de manera efectiva. La mejor situación en la que se puede encontrar la organización es responder de manera proactiva a las señales que presenta la propia organización. Cuando esto se combina con la vigilancia en curso de la práctica industrial y las iniciativas y guías de FDA, esta detección temprana permite tener a la organización en una situación ventajosa.

Sin un plan adecuado resulta muy difícil implementar acciones preventivas y correctivas. La complejidad de las circunstancias usualmente indicará el nivel de detalle que debe existir en un plan. No obstante, existen ciertos pasos a tomar en cuenta en cualquier plan de acciones correctivas y preventivas para asegurar la sustentabilidad de un sistema en el futuro. Snyder⁶⁷ menciona que los siguientes análisis ayudan a identificar las fallas comunes en la implementación de acciones correctivas:

1. Falla al analizar
2. Falla al alcanzar acuerdos
3. Falla al comunicar
4. Falla al ejecutar

APÉNDICE 6

APÉNDICE 6. CONSIDERACIONES DE LA DISOLUCIÓN DE FORMAS SÓLIDAS ORALES

La prueba de disolución para productos farmacéuticos puede definirse como una prueba de carácter farmacopeico —es decir, que se encuentra definida en las farmacopeas mundiales— en la cual se mide la cantidad disuelta de un ingrediente activo específico contenido en una forma farmacéutica sólida que se realiza bajo condiciones experimentales controladas y a un tiempo determinado de muestreo.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) octava edición menciona que existen tres criterios de aceptación para las pruebas de disolución, las cuales se resumen en la tabla A⁶⁸.

Tabla A. Criterios de aceptación para las pruebas de disolución de productos farmacéuticos de acuerdo con la FEUM octava edición

MUESTRAS SIMPLES (UN SOLO INGREDIENTE ACTIVO)			MUESTRAS COMPUESTAS (MÁS DE UN INGREDIENTE ACTIVO)		
Etapa	No. de unidades	Criterio de aceptación	Etapa	No. de unidades	Criterio de aceptación
S1	6	Cada unidad no es menor de Q+5 por ciento	S1	6	El promedio de la cantidad disuelta es no menor de Q+10 por ciento
S2	6	El promedio de 12 unidades (S1+S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor a Q-15 por ciento	S2	6	El promedio de la cantidad disuelta (S1+S2) es igual o mayor que Q+5 por ciento
S3	12	El promedio de 24 unidades (S1+S2+S3) es igual o mayor a Q, no más de 2 unidades son menores que Q-15 por ciento, y ninguna unidad es inferior a Q-25 por ciento	S3	12	El promedio de la cantidad disuelta (S1+S2+S3) es igual o mayor a Q.

El valor Q es la cantidad de ingrediente activo disuelto, indicado para cada producto en su monografía, expresado en por ciento de la cantidad indicada en el marbete; 5, 10, 15 y 25 por ciento, son los valores en la tabla de aceptación de la variación permitida en el porcentaje de la cantidad de ingrediente activo indicada en el marbete.

Según se aprecia en la tabla A, los criterios de aceptación menos estrictos son los denominados S2 y S3, en los cuales se permiten valores iguales o incluso inferiores al valor Q definido en la monografía de cada producto.

La disolución, desde el punto de vista químico, consiste en la *mezcla homogénea de dos o más sustancias, cuya composición puede variar continuamente entre ciertos límites*⁶⁹. En una solución sólido-líquido, la mezcla homogénea resulta de la disgregación de las partículas sólidas en moléculas dispersas en el líquido formando, desde el punto de vista fisicoquímico, una sola fase.

Desde el punto de vista biofarmacéutico, el proceso de absorción de un ingrediente activo contenido en una forma farmacéutica sólida depende de la velocidad de liberación del activo y su disolución en los fluidos fisiológicos. Por tanto, la eficiencia terapéutica de un ingrediente activo depende en gran medida de los siguientes factores:

1. Las características de disolución intrínsecas del ingrediente activo.
2. Las características del medio donde el ingrediente activo debe disolverse para su absorción, por ejemplo, el pH y la temperatura.
3. Eficiencia del sistema de entrega del ingrediente activo a la zona donde éste debe ser absorbido —en otras palabras, la fórmula de la forma farmacéutica—, entre los que pueden mencionarse el grado de hidrofobicidad de los excipientes, la velocidad de desintegración, la presencia de agentes activos de superficie o la efectividad de la protección entérica de la unidad de dosis.

La manera de analizar estos factores para obtener un producto farmacéutico óptimo queda fuera del alcance del presente trabajo. Sin embargo, es importante destacar que éstos deben ser evaluados desde las etapas iniciales del desarrollo farmacéutico del producto; al mismo tiempo que resulta necesario tomar en consideración el efecto de *envejecimiento* del lote, debido a que es indispensable asegurar que la disolución del ingrediente activo se mantenga en un rango terapéuticamente aceptable durante el tiempo de vida de anaquel establecido para el producto.

El efecto de *envejecimiento* del lote puede darse debido a factores tales como:

1. Autodescomposición del ingrediente activo.

2. Modificaciones en la red cristalina del principio activo.
3. Modificación en la dureza de las tabletas.
4. Interacciones fisicoquímicas entre los excipientes de la fórmula y las condiciones ambientales, lo que puede traer como consecuencia modificaciones en el tiempo de desintegración.
5. Interacciones fisicoquímicas entre el ingrediente activo y los excipientes de la fórmula, incluyendo el agua residual, las cuales pueden ser activadas o catalizadas por las condiciones ambientales de almacenamiento —presencia de luz, temperatura y humedad relativa—.

APÉNDICE 7

APÉNDICE 7. PROPUESTA PARA VERIFICAR EL DESALOJO DE LÍNEAS Y EL MANEJO DE MATERIALES IMPRESOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

DESALOJOS DE LÍNEA

Puede definirse el *desalojo de línea* como el conjunto de actividades que deben realizarse al iniciar y terminar un proceso de envasado, empacado y/o etiquetado de un lote de producto, en el cual se verifica que los equipos y áreas de envasado y empacado se encuentren limpias y libres de producto farmacéutico a granel, así como de cualquier tipo de materiales y documentos.

Para realizar esta actividad es recomendable utilizar un listado de verificación, el cual cuente con los puntos a inspeccionar al término del proceso de un lote y al inicio del lote siguiente.

Los listados de verificación deben ser específicos para cada línea de proceso, pero en general pueden contar con los siguientes puntos:

1. Verificar la limpieza del área. El área debe encontrarse limpia, libre de materiales y documentos correspondientes a un proceso anterior. Esta verificación debe incluir la inspección de todas las partes de difícil acceso y fácil acumulación de producto, lo cual permite garantizar que se retiró en su totalidad el producto o materiales utilizados con anterioridad.
2. Verificar la limpieza y correcto armado de los equipos. Los equipos deben encontrarse limpios, lo cual implica que no deben contener residuos del producto procesado anteriormente. Asimismo, debe verificarse que cuente con los implementos para su operación de manera segura como sensores de seguridad y guardas de partes mecánicas o eléctricas.

3. Verificar la identificación de los equipos y áreas. El área y los equipos deben encontrarse identificados con los datos del producto y lote a procesar.
4. Verificar que se cuenta con el procedimiento y los documentos necesarios. Dentro del área debe contarse con toda la documentación requerida para ejecutar el proceso: procedimientos normalizados de operación, formatos para registro de control en proceso, bitácoras de equipos y áreas.
5. Realizó y verificó inspección. Es necesario que exista una doble verificación del desalojo de línea, con la finalidad de asegurar que ha sido realizado satisfactoriamente.

Al término de un proceso, los puntos a verificar pueden ser, como mínimo:

1. Verificar retiro de materiales y residuos. Debe retirarse del área: material sobrante (etiquetas, cajas, materiales impresos, botellas y/o tapas) previa conciliación de los mismos, así como granel no acondicionado, utilizado para realizar pruebas de producto en proceso y todo el producto defectuoso.
2. Identificar el área y los equipos. Realizar la identificación el área de acuerdo con el procedimiento de identificación seguido por la organización. En general, al término de las operaciones de envasado y etiquetado de un lote, es necesario realizar limpieza del área y los equipos, por lo cual deberá identificarse con esta situación.
3. Realizó y verificó inspección. Es necesario que exista una doble verificación del desalojo de línea, con la finalidad de asegurar que ha sido realizado satisfactoriamente.

Por supuesto estas actividades deben realizarse de conformidad con un PNO y con personal entrenado para ello. Los aspectos para elaborar un procedimiento normalizado de operación adecuado y un entrenamiento efectivo han sido discutidos previamente en este capítulo.

MANEJO DE MATERIALES IMPRESOS

Un material impreso es todo material que contenga marbetes, rótulos, marcas o imágenes gráficas impresas, estarcidas, marcadas, en relieve o en hueco grabado, adherido

o precintado en cualquier material susceptible de contener un producto farmacéutico incluyendo el envase mismo en caracteres legibles e indelebles.

El cuidado en el manejo de materiales impresos debe tenerse durante su tránsito completo en las instalaciones de la organización, es decir, desde que ingresa al almacén como nuevo insumo hasta que es utilizado en las líneas de envasado-empacado y conciliado. Los aspectos a destacar en el manejo ideal de materiales impresos se mencionan a continuación:

1. Recepción de materiales en el almacén, inspección, muestreo y almacenamiento.
 - a) Asignar a los materiales el código de identificación del material asignado por la organización y un número de entrada al almacén.
 - b) Los envases en los cuales ha sido recibido el material debe ser inspeccionado al 100% por personal entrenado para verificar su integridad e identidad.
 - c) Colocar los materiales en sistemas de contención y almacenaje que eviten su mezcla con otros materiales. Ejemplos de sistemas de contención son tarimas, jaulas con candado o contenedores de acero inoxidable.
 - d) Trasladar el material a la zona destinada para muestreo, la cual debe estar libre de otros materiales, de acuerdo con el concepto de desalojo de línea comentado anteriormente.
 - e) El personal entrenado para realizar el muestreo de los materiales procede verificando nuevamente la identidad e integridad de los envases originales. Posteriormente, se realiza un muestreo estadísticamente representativo de los materiales, para finalmente cerrar los envases de los cuales fueron tomadas las muestras e identificarlos de manera que sea fácilmente detectable que el envase fue abierto durante el muestreo y por personal autorizado.
 - f) El material es trasladado al sitio designado dentro del almacén en espera de ser dictaminado por parte de la unidad de Calidad. Durante el tiempo de almacenamiento, el material debe encontrarse en una zona del almacén de forma tal que exista un control que permita el acceso únicamente de personal autorizado y sea

posible saber quién, cuándo y bajo que circunstancias tuvo acceso a los materiales impresos.

2. Manejo de materiales impresos aprobados y rechazados:

- a) Si el material es dictaminado por la unidad de Calidad como aprobado, puede ser utilizado para las operaciones de envasado-etiquetado correspondientes.
- b) En caso de que la unidad de Calidad dictamine el material como rechazado, debe ser identificado como tal y segregado de manera inmediata del resto de los materiales. En este caso, la situación ideal es proceder a su destrucción dentro de las instalaciones de la misma organización. La ventaja de esta actividad es que la organización puede estar 100% segura que los materiales no son susceptibles de algún manejo no autorizado por parte de terceros.

3. Surtido de materiales impresos para su uso en la manufactura.

- a) El material impreso debe entregarse a la unidad de Manufactura en unidades completas de origen, es decir, en los envases originales cerrados —en el caso de cajas individuales o colectivas— o bobinas completas —en el caso de aluminio para blister o etiquetas para botellas—, aun cuando la cantidad entregada exceda lo requerido para el proceso.

4. Manejo y uso de materiales en la unidad de Manufactura.

- a) Verificar al 100% la identidad de los materiales recibidos así como la integridad de los envases.
- b) Segregar los materiales impresos del resto de materiales, utilizando sistemas de contención de acceso restringido —por ejemplo, contenedores de acero inoxidable o jaulas con candado— e identificados adecuadamente indicando el tipo de material. Estos sistemas de contención sólo podrán mantenerse abiertos cuando se requiera disponer del material para su utilización.
- c) Durante el proceso de empacado-ensado, el control del proceso debe incluir la verificación de que la línea sea utilizada para el procesamiento de un solo tipo de producto —es decir, de la misma dosis y la misma presentación comercial—;

- asegurar una inspección al 100% de cajas individuales o etiquetas —mediante inspección visual o por medios electrónicos, por ejemplo identificación de códigos de barras—, y en caso necesario, la correcta impresión de datos en línea —número de lote, fecha de caducidad y precio del producto—.
- d) Durante el envasado-empacado de un producto, los materiales defectivos deben ser recobrados e inutilizados al momento para que al término del proceso sean contabilizados para realizar el balance final entre la cantidad de material recibido, la cantidad utilizada, la cantidad defectiva y la cantidad sobrante.
 - e) Es altamente recomendable que los materiales impresos sólo sean devueltos al almacén cuando el material sobrante se encuentra en contenedores originales completos, es decir, que no fueron abiertos durante el proceso.
 - f) Los contenedores originales que presentan remanentes de materiales impresos deben ser segregados, el material contenido debe ser inutilizado para ser enviado finalmente a destrucción.
5. Al término del proceso de empacado-etiquetado de un producto, debe asegurarse el desalojo de la línea, de acuerdo con lo comentado anteriormente.

APÉNDICE 8

APÉNDICE 8. ASPECTOS IMPORTANTES DE ESTABILIDAD DURANTE EL DESARROLLO FARMACÉUTICO

En la primera etapa del desarrollo de una fórmula para un producto sólido oral — conocida como *preformulación*— es necesario definir con el mayor detalle posible todos aquellos estudios de estabilidad preliminares que aseguren el éxito de la fórmula. Para lo anterior es necesario contar con información como la estabilidad propia del ingrediente activo farmacéutico; el tipo de excipientes a utilizar y la mejor manera de utilizarlos en la fórmula, y tener la certeza que no existirá formación de sustancias tóxicas o que aceleren la degradación del ingrediente activo al combinarlo con los excipientes (*interacción química*). Una manera de obtener esta información es investigando la estabilidad del ingrediente activo en tres categorías⁷⁰. La manera de conducir estas pruebas queda fuera del alcance del presente trabajo, sin embargo se considera importante destacarlas dada su importancia para asegurar el cumplimiento de las especificaciones del producto durante su vida útil.

1. Estabilidad del estado sólido del ingrediente activo farmacéutico.
2. Estudios de compatibilidad, es decir, estudios de estabilidad en presencia de excipientes.
3. Estabilidad en solución, incluyendo estudios en fluidos gastrointestinales y solventes de granulación.

Por su parte, Carstensen⁷¹ propone modelos matemáticos basados en cinéticas de reacción para evaluar la estabilidad de formulaciones sólidas, destacando tres variables principales a conocer y controlar:

1. Autodescomposición del ingrediente activo farmacéutico. De acuerdo con Carstensen, si, en una forma farmacéutica, el efecto de su microambiente es nulo o matemáticamente despreciable, entonces la estabilidad del ingrediente activo será

regida por su velocidad de degradación intrínseca, es decir, a la cual se descompone por sí mismo, lo cual se conoce como autodescomposición.

2. Interacción con sustancias diferentes al agua. En el caso de que la degradación dependa del microambiente, puede existir interacción entre el ingrediente activo y alguna otra sustancia presente en la fórmula. A menudo estas reacciones presentan agua como intermediario, la cual se encuentra como trazas del solvente de granulación o recubrimiento, o debido a la permeación de vapor de agua ambiental a través del sistema contenedor–cierre durante el periodo de almacenamiento del producto farmacéutico.
3. Interacción con la humedad. La velocidad de degradación depende de la cantidad de agua presente, y se caracteriza porque pueden existir diferentes velocidades de degradación en diferentes lotes —debido a que cada lote presenta una cantidad diferente de humedad— y a la misma pérdida dentro de un mismo lote independientemente de la temperatura de almacenamiento, debido principalmente a que el contenido de humedad es independiente de la temperatura.

Carstensen⁷¹, finalmente, menciona algunos errores frecuentes cuando se realizan estudios de estabilidad acelerada y se realizan los análisis de resultados para estimar un periodo de vida de anaquel:

1. Utilizar cinéticas de un punto, es decir, sin una cantidad suficiente de datos, por lo cual no es posible determinar el orden de la cinética de degradación.
2. Los sistemas de contenedor-cierre no son perfectamente herméticos.
3. Los análisis iniciales de contenido se realizan con un método, mientras que los análisis subsiguientes por método diferente.
4. Ciertos aspectos del perfil de estabilidad no son tomados en cuenta, por ejemplo, a menudo sucede que los primeros resultados después del análisis inicial —por ejemplo, el resultado de seis meses a temperatura ambiente— presente un contenido más alto que el inicial. Esto puede deberse a un producto de descomposición que es cuantificado debido a que el método de análisis no es lo suficientemente específico.

5. La temperatura no es controlada lo suficiente por lo cual no es uniforme en las cámaras de almacenamiento.

Adicionalmente, reconoce también algunas dificultades⁷¹:

1. Pueden existir reacciones competitivas en las cuales la extrapolación podría arrojar falsos valores bajos debido a que será extrapolada la reacción que es predominante a temperaturas más altas, la cual a veces es diferente a la reacción predominante a temperaturas más bajas (por ejemplo, en las sulfanilamidas).
2. Puede existir descomposición de excipientes, y estos productos de descomposición podrán ser más o menos reactivos que el excipiente mismo.
3. La naturaleza física del ingrediente activo farmacéutico —o de un excipiente— puede cambiar. Por ejemplo, el fármaco puede fundir y la sustancia en estado líquido tendrá una posibilidad aun mayor de interaccionar con los excipientes.
4. El ingrediente activo farmacéutico podría vaporizar, por ejemplo, la nitroglicerina.

APÉNDICE 9

APÉNDICE 9. CONTENIDO DE LA GUÍA DE CALIDAD DE ESTABILIDAD DE ICH

1. **Q1A (R2):** Pruebas de estabilidad de nuevos ingredientes activos y productos, segunda revisión. Esta guía revisada ha sido adoptada en la Comunidad Europea en marzo de 2003 y en EUA fue publicada por FDA en noviembre de 2003. Proporciona recomendaciones sobre protocolos de pruebas de estabilidad incluyendo temperatura, humedad y duración de las pruebas. El documento revisado considera los requerimientos para pruebas de estabilidad en las zonas climáticas III y IV en orden de minimizar las diferentes condiciones de almacenamiento para someter un expediente de registro a nivel mundial.
2. **Q1B:** Pruebas de fotoestabilidad para nuevos ingredientes activos y productos farmacéuticos. Adoptada por la Comunidad Europea en diciembre de 1996 y publicada por FDA en los EUA en mayo de 1997, constituye un anexo a la guía principal de estabilidad, y proporciona una guía para los protocolos de pruebas básicas requeridas para evaluar la sensibilidad a la luz y la estabilidad de nuevos ingredientes activos y productos farmacéuticos.
3. **Q1C:** Pruebas de estabilidad para nuevas formas de dosificación. Adoptada por la Comunidad Europea en diciembre de 1996 y publicada por FDA en los EUA en mayo de 1997, es una extensión a la guía principal de estabilidad para nuevas formulaciones de medicamentos ya aprobados y define las circunstancias bajo las cuales pueden aceptarse estudios de estabilidad reducidos.
4. **Q1D:** Diseños matriciales y de soporte para pruebas de estabilidad de ingredientes activos y productos farmacéuticos. Adoptada por la Comunidad Europea en febrero de 2002 y publicada en los EUA por FDA en enero de 2003, el documento describe los principios generales para pruebas de estabilidad reducidas y proporciona ejemplos de diseños matriciales y de soporte.

5. **Q1E:** Evaluación de datos de estabilidad. Adoptada por la Comunidad Europea en marzo de 2003 y publicada por FDA en los EUA en junio de 2004, el documento es una extensión de la guía principal para explicar las posibles situaciones donde la extrapolación de los periodos de análisis para estimar la vida de anaquel reales puede ser apropiada más allá que con los datos de tiempo real. Además, proporciona ejemplos de propuestas estadísticas para los análisis de datos de estabilidad.

6. **Q1F:** Paquete de datos de estabilidad para solicitudes de registro en zonas climáticas III y IV. Adoptada por la Comunidad Europea en febrero de 2002 y publicada en los EUA por FDA en noviembre de 2003, el documento proporciona una guía sobre los requerimientos de las pruebas de estabilidad específicas para las zonas climáticas III y IV. Al mismo tiempo proporciona condiciones de almacenamiento aceptable para estudios de largo plazo y acelerado, otorga una guía para cubrir situaciones de temperatura elevada y/o extremos de humedad. La literatura de referencia proporciona información sobre la clasificación de los países de acuerdo con las zonas climáticas.

APÉNDICE 10

APÉNDICE 10. PROPUESTA DE UN PNO PARA REALIZAR RETIROS DE MEDICAMENTOS EN MÉXICO

Nota: el documento que se presenta a continuación se elabora tomando como base la estructura para elaborar procedimientos normalizados de operación propuesta por Charlton⁶² y que ha sido presentada en el Apéndice 7 de este trabajo.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN RETIRO DE MEDICAMENTOS DEL MERCADO

PROPÓSITO

Establecer los lineamientos a seguir para realizar un retiro de producto farmacéutico del mercado de manera efectiva en el caso de alertas sanitarias y para productos que se sabe o se sospecha que están fuera de especificaciones.

ALCANCE

Todos los productos fabricados y/o distribuidos por la empresa que presenten falta de cumplimiento del PROY-NOM059-SSA1-2004 *Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.*

En el caso de productos que deban ser retirados debido a actividades de farmacovigilancia, debe seguirse el procedimiento normalizado de operación vigente en la empresa para tal efecto.

RESPONSABILIDAD Y AUTORIDAD

El responsable del área de Calidad de la empresa debe coordinar las actividades y garantizar el cumplimiento de lo establecido en este procedimiento.

Las áreas de la empresa involucradas en este procedimiento deben cumplir con lo establecido en el mismo.

SEGURIDAD AMBIENTAL

- Políticas de la empresa de cuidado y protección ambiental.
- Procedimientos normalizados de operación de la empresa de cuidado y protección ambiental.
- Procedimientos normalizados de operación de la empresa de manejo, destrucción y disposición final de residuos peligrosos y productos obsoletos.

SEGURIDAD PERSONAL

- Equipo personal de seguridad para manejo de productos obsoletos y residuos peligrosos de acuerdo con los procedimientos normalizados de operación vigentes en la empresa.
- Capacitación en las normas de seguridad e higiene vigentes en la empresa para manejo de residuos peligrosos y materiales obsoletos.

DOCUMENTACIÓN ASOCIADA

- *Code of Federal Regulations*, Título 21, Capítulo I, Subcapítulo A General, Parte 7 Política de cumplimiento.
- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, *Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.*
- Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, *Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.*

DEFINICIONES

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

Retiro de medicamento: remoción o corrección voluntaria por parte de la empresa de un producto en el mercado que los criterios de COFEPRIS consideren que violan las leyes que ese organismo administra. Un retiro no incluye una *cancelación de comercialización* o una *recuperación de inventario*.

Corrección: reparación, modificación, ajuste, reetiquetado, destrucción o inspección (incluyendo monitoreo de pacientes) de un producto sin su traslado hacia algún otro lugar.

Cancelación de comercialización: remoción o corrección por parte de la empresa de un producto distribuido que involucra una violación menor que no debería estar sujeta a la acción legal de COFEPRIS o que no involucra ninguna violación, por ejemplo, prácticas normales de rotación de inventario, ajustes de rutina de equipos y reparaciones, etcétera.

Recuperación de inventario: remoción o corrección por parte de la empresa de un producto que aun no ha sido comercializado o que no ha dejado de estar bajo control directo de la empresa, y que ninguna parte del lote ha sido liberado para su venta o uso.

Estrategia de retiro: plan de acciones específicas que deben ser tomadas para realizar un retiro específico, la cual indica el alcance del retiro, la necesidad de notificaciones públicas y el grado de efectividad de las verificaciones del retiro.

Clasificación del retiro: designación numérica (I, II o III) para el retiro de un producto particular para indicar el grado relativo del riesgo a la salud que presenta el producto a ser retirado. Esta clasificación corresponde con los criterios que ha definido la Administración de Medicamentos y Cosméticos (FDA) de los Estados Unidos de América.

Retiro clase I: situación en la que hay una probabilidad razonable de que el uso o exposición a un producto causará serias consecuencias adversas a la salud o la muerte.

Retiro clase II: situación en la que el uso o la exposición a un producto puede causar consecuencias adversas a la salud temporales o médicamente reversibles, o donde la probabilidad de consecuencias adversas serias a la salud es remota.

Retiro clase III: situación en la que el uso o la exposición a un producto probablemente no causará consecuencias adversas a la salud.

Consignatario: cualquiera que reciba, compre o use el producto que está siendo retirado.

CONTENIDO GENERAL

1. Evaluación del riesgo y clasificación del retiro.
2. Elaboración de la estrategia del retiro.
3. Recepción de las piezas retiradas del mercado.
4. Verificaciones de efectividad del retiro.
5. Disposición final del producto retirado.
6. Conclusión del retiro.

PROCEDIMIENTO

1. Evaluación del riesgo y clasificación del retiro.
 - 1.1. Cuando se detecte que un producto fabricado y/o distribuido por la empresa actualmente en el mercado no cumple con los lineamientos del PROY-NOM-059-SSA1-2004, el riesgo potencial del mismo debe ser evaluado por un comité integrado por las siguientes áreas de la empresa: Calidad (Control y Aseguramiento), Distribución (Logística), Asuntos Regulatorios, Manufactura e Investigación y Desarrollo. Los miembros del comité deben tomar en cuenta, pero no deben limitarse a los siguientes factores:
 - 1.1.1. Cuando se reportan reacciones adversas, enfermedades o lesiones atribuidas al uso del medicamento.

- 1.1.2. Cuando cualquier condición existente pudiera contribuir a una situación clínica que podría exponer al usuario a un riesgo a la salud. Cualquier conclusión al respecto debe soportarse tanto como sea posible con evidencia científica o premisas propias de los miembros del comité que establezcan la conclusión de que el producto no cumple con los lineamientos del PROY-NOM-059-SSA1-2004.
- 1.1.3. Alcance y grado del riesgo de los individuos que hacen uso del medicamento.
- 1.1.4. Probabilidad de ocurrencia del riesgo.
- 1.1.5. Consecuencias inmediatas o a largo plazo de la ocurrencia del riesgo.
- 1.2. Con base en estas determinaciones, el comité de la empresa debe clasificar el retiro que se debe realizar (I, II o III).
- 1.3. La investigación inicial debe ser realizada por este comité en un lapso máximo de dos semanas.
2. Elaboración de la estrategia del retiro.
 - 2.1 La empresa debe desarrollar una estrategia de retiro considerando lo siguientes factores:
 - 2.1.1 Resultados de la evaluación del riesgo a la salud.
 - 2.1.2 Facilidad en la identificación del producto.
 - 2.1.3 Grado en el cual la deficiencia del producto es obvia para el consumidor.
 - 2.1.4 Grado en el cual el producto permanece sin utilizarse en los comercios.
 - 2.2 Elementos de una estrategia de retiro:
 - 2.2.1 Profundidad del retiro. Dependiendo del grado de riesgo del producto y amplitud de distribución, la estrategia de retiro especificará el nivel en la cadena de distribución, como se describe a continuación:
 - 2.2.1.1 A nivel de consumidor o usuario, el cual incluirá también a los mayoristas y minoristas.
 - 2.2.1.2 A nivel de minorista, el cual incluirá también a los mayoristas.

2.2.1.3 A nivel de mayorista.

2.3 Notificación pública. Ésta tiene como objetivo alertar a los consumidores acerca de que un producto está siendo retirado. Esto se reserva para situaciones urgentes (por ejemplo, alertas sanitarias o retiros clase I). En este caso debe realizarse previamente una notificación a COFEPRIS a través del área de Asuntos Regulatorios. La estrategia del retiro debe especificar si aplica la emisión de una notificación pública y cómo será emitida:

2.3.1 Notificación pública general, a través de medios de comunicación masiva (prensa, radio, televisión) nacionales o locales según corresponda.

2.3.2 Notificación pública a través de medios especializados, por ejemplo, medios especializados, o a segmentos de la población como médicos, hospitales o farmacias.

2.3.3 El área de Comunicación Social de la empresa debe ser la responsable de emitir estas notificaciones.

3. Recepción de las piezas retiradas del mercado.

3.1. El área de Planeación y Distribución debe notificar a todos los consignatarios los datos del producto involucrado, al mismo tiempo que debe solicitarles su devolución a las instalaciones de la empresa.

3.2. El producto retirado, al momento de reingresar a la empresa debe llegar directamente a la zona de Obsoletos del Almacén General.

3.3. En el momento de su ingreso, las cajas colectivas que contienen el producto retirado deben ser inspeccionadas al 100%, selladas inmediatamente e identificadas con la etiqueta de “PRODUCTO OBSOLETO” Esta actividad debe realizarla el área de Calidad.

4. Verificaciones de efectividad. El propósito de estas verificaciones es asegurar que todos los consignatarios (con base en la profundidad del retiro establecido en el punto 2.2.1) han recibido la notificación y han realizado las acciones necesarias para retirar el producto del mercado. Estas verificaciones pueden realizarse mediante visitas de los representantes médicos de la empresa, llamadas telefónicas, cartas o una combinación de éstos. El método apropiado de verificación

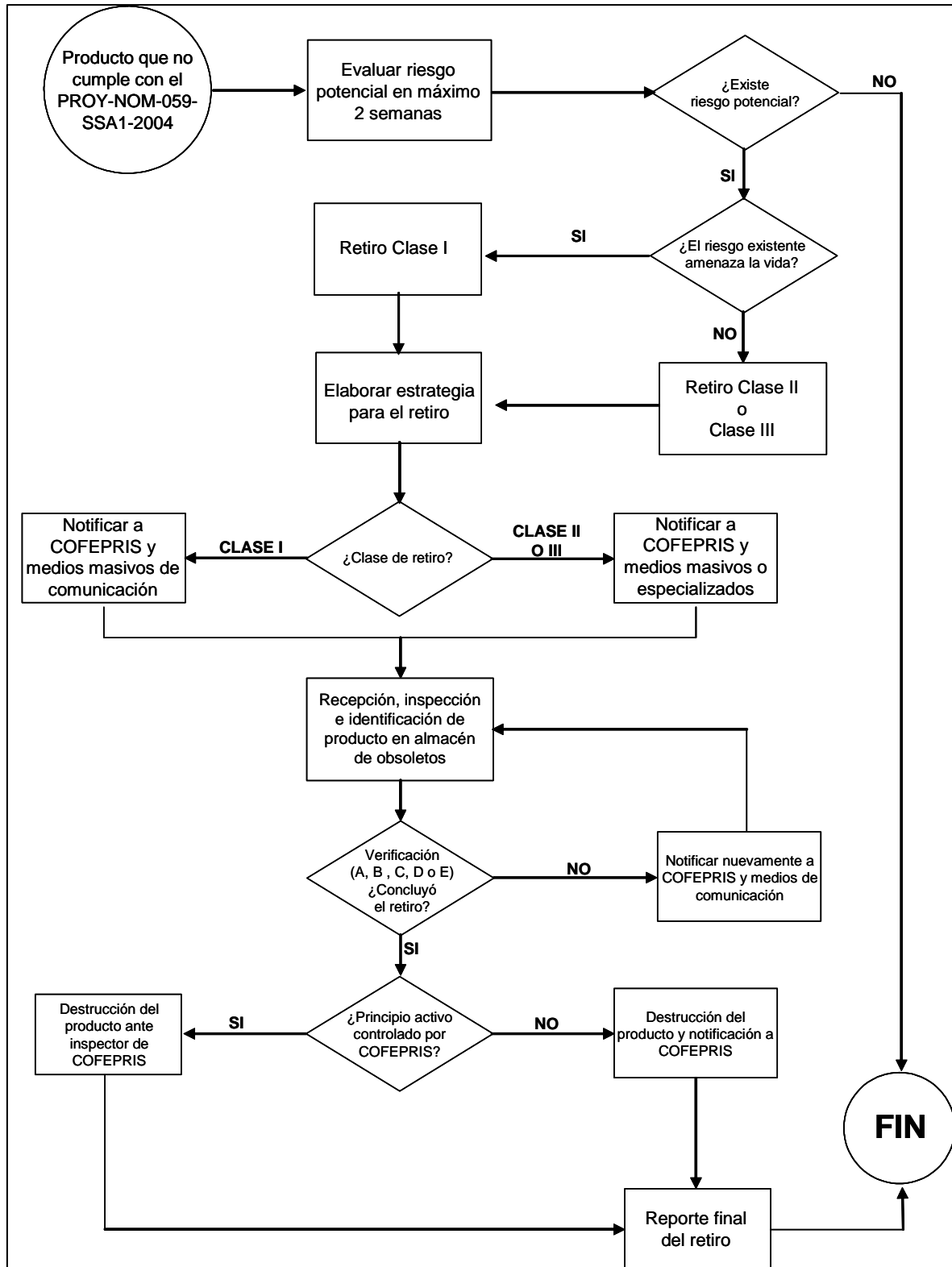
debe establecerse en la estrategia de retiro, y debe clasificarse en cinco niveles como se menciona a continuación:

- 4.1. Nivel A. El 100% de los consignatarios deben ser contactados.
 - 4.2. Nivel B. Entre 10-100% del número total de consignatarios debe ser contactado, el porcentaje exacto debe ser determinado en un estudio caso por caso.
 - 4.3. Nivel C. El 10% de los consignatarios debe ser contactado.
 - 4.4. Nivel D. El 2% de los consignatarios debe ser contactado
 - 4.5. Nivel E. No es necesario realizar ninguna verificación de efectividad.
5. Disposición final del producto retirado.
 - 5.1. El producto retirado, una vez identificado como “PRODUCTO OBSOLETO”, debe ser enviado a confinamiento final y/o destrucción de acuerdo con el procedimiento vigente de manejo de residuos peligrosos.
6. Conclusión del retiro.
 - 6.1. Cuando la empresa determine que se han hecho todos los esfuerzos razonables para retirar el producto de acuerdo con la estrategia establecida, el responsable del área de Calidad debe preparar un reporte final, el cual debe incluir:
 - 6.1.1 Causa raíz que provocó el retiro
 - 6.1.2 Clasificación del retiro.
 - 6.1.3 Cantidad de producto involucrada (piezas liberadas originalmente para distribución).
 - 6.1.4 Cantidad de producto recuperada al término del retiro.
 - 6.1.5 Tiempo invertido en el retiro del producto.
 - 6.1.6 Disposición final del producto retirado del mercado.
 - 6.1.7 Acciones correctivas y preventivas para evitar recurrencias así como el personal responsable de su implementación.

- 6.1.8 Plan de trabajo para la implementación de las acciones preventivas y correctivas así como el personal responsable de su implementación y fechas compromiso.
- 6.1.9 El responsable del seguimiento para la implementación de las acciones preventivas/correctivas es el responsable del área de Calidad.
- 6.2. El reporte final de retiro debe ser enviado para revisión y firma de la dirección de Operaciones, la dirección de Asuntos Regulatorios y la dirección General de la Empresa.
- 6.3. El original del reporte de conclusión del retiro debe ser resguardado por el responsable de la unidad de Calidad.
- 6.4. Una copia autorizada de este reporte debe ser anexado al expediente documental del lote o los lotes involucrados en el retiro.

ANEXO 1 AL PNO RETIRO DE MEDICAMENTOS DEL MERCADO

DIAGRAMA DE FLUJO PARA REALIZAR EL RETIRO DE UN MEDICAMENTO EN MÉXICO



ENTRENAMIENTO

- 1 ¿Quién es el responsable de coordinar todas las actividades de retiro de un medicamento del mercado?
- 2 ¿Cómo se define retiro de medicamento?
- 3 ¿Cómo se define cancelación de comercialización?
- 4 ¿Cuántas clases de retiro existen?
- 5 ¿Qué áreas conforman el comité para evaluar el riesgo potencial de un producto que debe ser retirado del mercado?
- 6 ¿Qué área es la responsable de emitir las notificaciones públicas?
- 7 Para la verificación de efectividad, ¿a cuántos consignatarios es necesario contactar cuando se define un nivel C?
- 8 ¿En qué parte del Almacén General deben ubicarse los productos que se reciben como consecuencia de un retiro y cómo deben ser identificados?
- 9 ¿Quién es el responsable de resguardar el reporte final de retiro de un medicamento?
- 10 ¿Cuál es la disposición final de los productos retirados del mercado?

VII. REFERENCIAS

VII. REFERENCIAS

- ¹ Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 *Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*, disponible en <http://www.ssa.gob.mx/nom/059ssa13.html>
- ² Manual de inducción a personal de nuevo ingreso, Boehringer Ingelheim Promeco, México, 2000, p. 1-4.
- ³ Federal Food, Drug and Cosmetic Act.
- ⁴ WHO *Technical Report Series, World Health Organization*, No. 908, 2003, p. 37-38.
- ⁵ WHO *Technical Report Series, World Health Organization*, No. 908, 2003, p. 47.
- ⁶ WHO *Technical Report Series, World Health Organization*, No. 908, 2003, p. 47-48
- ⁷ *Manual de Capacitación Anual de Buenas Prácticas de Fabricación*, Boehringer Ingelheim Promeco, México, 2001, p. 1.
- ⁸ *Code of Federal Regulations: about*, disponible en <http://www.gpoaccess.gov/cfr/retrieve.html>
- ⁹ *Code of Federal Regulations 21, Parts 210 and 211 Compact Regs™ Pharmaceutical and Bulk Chemical GMP's* Interpharm Press, 2000, p.1-2, 6-7.
- ¹⁰ *Milestones in U. S. Food and Drug Law History*, disponible en <http://www.fda.gov/opacom/backgrounders/miles.html>.
- ¹¹ *Selected Sources on the History of FDA the History of FDA-Bibliography*, disponible en <http://www.fda.gov/opacom/morechoices/sources.html>.
- ¹² *Primary Sources, A guide to Resources on the History of the Food and Drug Administration*, disponible en <http://www.fda.gov/oc/history/resourceguide/sources.html>, 2002
- ¹³ *History of the FDA-Introduction*, disponible en <http://www.fda.gov/oc/history/historyoffda/default.html>
- ¹⁴ 34 US Stats 768, Chapter 3915, *Pure and Food Act, 1906, Section 7*
- ¹⁵ *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, Chapter V, Subchapter A, Section 501
- ¹⁶ *Manual de Buenas Prácticas de Fabricación, Boehringer Ingelheim Promeco, México, 2001, p. 4.*
- ¹⁷ *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, Chapter VII, Subchapter A, Section 704

- ¹⁸ *Enforcement Overview*, disponible en <http://www.dc.thompson.com/warn/letters/guidance/background/background.html>
- ¹⁹ García Montoya, Encarnación, *Optimización, Validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia* (tesis de doctorado), UB, 2001, p. 7-8.
- ²⁰ Zamora, Araceli, *Certificación de una empresa farmoquímica por la FDA* (tesis de licenciatura), IPN, 2000, p. 1-5.
- ²¹ *Recalls: Backgrounds and definitions* disponible en http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/recall_defin.html
- ²² *FDA Recall Policies*, disponible en <http://vm.cfsan.fda.gov/~lrd/recall2.html>
- ²³ *The Tylenol murders*, disponible en <http://www.personal.psu.edu/users/w/x/wxk16/tylenol/>
- ²⁴ *Recalls: FDA, Industry Cooperate to Protect Consumers*, disponible en http://www.fda.gov/fdac/features/895_recalls.html
- ²⁵ *Case study: The Johnson & Johnson Tylenol Crisis*, disponible en <http://www.ou.edu/deptcomm/dodjcc/groups/02c2/Johnson%20&%20Johnson.htm>
- ²⁶ Gray, N, *Changing Landscapes*, *Pharmaceutical Executive*, May 2006, p. 74-88.
- ²⁷ *IMS Retail Drug Monitor Tracking 13 Key Global Pharma Markets, 12 months to December 2005*, disponible en <http://www.imshealth.com>
- ²⁸ Enríquez Rubio, Ernesto, Frati Munari, Alberto Carlo, González Pier, Eduardo, *Hacia una política farmacéutica integral para México*, Secretaría de Salud, México, 2005, p. 27-29.
- ²⁹ *Diario Oficial de la Federación*, 6 de octubre de 2005.
- ³⁰ *¿Qué es COFEPRIS?*, disponible en <http://www.cofepris.gob.mx/COFEPRIS/QueesCOFEPRIS.htm>
- ³¹ *Marco Jurídico de COFEPRIS*, disponible en <http://www.cofepris.gob.mx>
- ³² Enríquez Rubio, Ernesto, Frati Munari, Alberto Carlo, González Pier, Eduardo, *Hacia una política farmacéutica integral para México*, Secretaría de Salud, México, 2005, p. 39.

- ³³ Enríquez Rubio, Ernesto, Frati Munari, Alberto Carlo, González Pier, Eduardo, *Hacia una política farmacéutica integral para México*, Secretaría de Salud, México, 2005, p. 19.
- ³⁴ *FDA Enforcement Report Index*, disponible en <http://www.fda.gov/opacom/Enforce.html>
- ³⁵ *Able Laboratories set to Fold*, Pharmaceutical Business, 18 de agosto de 2005, disponible en <http://www.pharmaceutical-business-review.com>
- ³⁶ *Able Laboratories Inc.*, disponible en <http://www.ablelabs.com>
- ³⁷ Schmidt, Julie, *Massive drug recall spurs questions*, USA Today, 20 de junio de 2005, disponible en <http://www.usatoday.com/news/health.html>
- ³⁸ Forma FDA 483 para *Able Laboratories Inc.*, fecha de inspección 02-MAY-2005 a 01-JUL-2005, disponible en <http://www.fda.gov/oc/483/able.pdf>
- ³⁹ *About Ivax*, disponible en <http://www.ivax.com>
- ⁴⁰ Gray, N, *Changing Landscapes: A special report on the world's top 50 Pharma companies*, Pharm Exec, mayo 2005, disponible en <http://www.pharmexec.com>
- ⁴¹ *About Wyeth*, disponible en <http://www.wyeth.com>
- ⁴² *Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices, Good Guidance Practices, Level 2 Guidance, Production and Process Controls, respuesta a la pregunta Do CGMPs require three successful process validation batches before a new active pharmaceutical ingredient (API) or a finished drug product is released for distribution?*, 18-MAY-2005, disponible en <http://www.fda.gov>.
- ⁴³ Neal, C, *Prerequisites for successful validation*, Journal of Validation Technology, volume 9, number 3, May 2003, p. 240-245, disponible en <http://www.itvconferences.com>
- ⁴⁴ Ferrante, M, *A Simple way to establish acceptance criteria for validation studies*, Journal of Validation Technology, disponible en <http://www.itvconferences.com>
- ⁴⁵ FDA, *Guidance on General Principles of Process Validation*, 1987, disponible en <http://www.fda.gov/cder/guidance/pv.html>
- ⁴⁶ International Conference of Harmonization, disponible en <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

- ⁴⁷ *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (Q6A)*, Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 6 October 1999 by the ICH Steering Committee.
- ⁴⁸ Carey, C, *Drug label mix-ups lead to recalls, lawsuits*, disponible en http://www.findarticles.com/p/articles/mi_m1370/is_n2_v23/ai_7485415
- ⁴⁹ Carstensen, JT, *Solid Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena*, Academic Press, USA, 1980, p. 237
- ⁵⁰ International Conference of Harmonization, disponible en <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
- ⁵¹ Abboud L, Hensley S, *Factory Shift: New Prescription for Drug Makers: Update the Plants*, The Wall Street Journal, Sept. 3, 2003.
- ⁵² McCormick D, *FDA's Evans Reviews Causes of Warnings and Recalls*, *Pharmaceutical Technology*, Oct. 27 2005, disponible en <http://www.pharmtech.com/pharmtech/content>
- ⁵³ Neway, JO, *PAT in a Connected Manufacturing Environment*, *Pharmaceutical Technology*, Octubre 2003, p. 46-52.
- ⁵⁴ Souza D, Danese J, Constantinou D, *Business Efficiency and Regulatory Compliance*, *Pharmaceutical Technology*, Nov 1 2005, disponible en <http://www.pharmtech.com/pharmtech/content>
- ⁵⁵ *MSD anuncia el retiro voluntario de Vioxx®*, Sala de prensa Merck, Sharp & Dohme, 30 de septiembre 2004, disponible en http://msd.com.mx/msdmexico/corporate/press/mx_institucional
- ⁵⁶ Boletín de prensa, *La Secretaría de Salud suspende temporalmente la comercialización de la vacuna Hexavac de Sanofi Pasteur*, 20 de septiembre de 2005, disponible en <http://www.cofepris.gob.mx/bv/>
- ⁵⁷ Boletín de prensa No. 075, *La Secretaría de Salud informa del retiro del mercado de dos lotes del producto clexane (enoxaparina)*, 10 de febrero de 2006, disponible en <http://www.cofepris.gob.mx/bv/>

- ⁵⁸ Vega, Patricia y Servín, Mirna, *La controversia con respecto a la fenilpropanolamina* (entrevista con los doctores Fermín Valenzuela y Alonso Fernández Gusati), La Jornada: Lunes en la Ciencia, 13 de noviembre de 2000.
- ⁵⁹ Enríquez Rubio, Ernesto, Frati Munari, Alberto Carlo, González Pier, Eduardo, *Hacia una política farmacéutica integral para México*, Secretaría de Salud, México, 2005, p. 83-87.
- ⁶⁰ Enríquez Rubio, Ernesto, Frati Munari, Alberto Carlo, González Pier, Eduardo, *Hacia una política farmacéutica integral para México*, Secretaría de Salud, México, 2005, p. 44-46, 48.
- ⁶¹ NOM-059-SSA1-1993 *Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*, disponible en <http://www.ssa.gob.mx/nom/059ssa13.html>
- ⁶² Charlton, E, *Effective Standard Operating Procedures in a Regulatory Environment*, Pharmaceutical Engineering, July/August 2003, p. 44-48.
- ⁶³ Wenzel, BM and Hill, BH, *Validation training: How do you do it?* Journal of GXP Compliance, January 2002, disponible en <http://www.ivtconferences.com>
- ⁶⁴ Daniel, Wayne W, *Bioestadística*, 3 Ed, Noriega Limusa, México, 1993, p.119.
- ⁶⁵ *Code of Federal Regulations 21, Parts 210 and 211 Compact RegsTM Pharmaceutical and Bulk Chemical GMP's* Interpharm Press, 2000, p. 43-44
- ⁶⁶ Henson, E, *Conducting effective annual product reviews*, Journal of GXP Compliance, volume 6 number 2, January 2002, disponible en <http://www.ivtconferences.com>
- ⁶⁷ Snyder, JE, *Corrective and preventive action: planning to achieve sustainable GMP compliance*, Journal of GXP Compliance, volume 6, number 3, April 2002, disponible en <http://www.ivtconferences.com>
- ⁶⁸ *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 8 Ed, México, 2005.
- ⁶⁹ Miller, GH, *Química Básica*, Harla, México, 1991, p. 210.
- ⁷⁰ Lieberman, HA, Lachman, L, Schwartz, JB, *Pharmaceutical Dosage Forms, Volume 1; 2* Ed, Marcel Dekker, USA, 1989, p. 42.
- ⁷¹ Carstensen, JT, *Solid Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena*, Academic Press, USA, 1980, p. 238-244.