



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

***FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN***

**Revisión de los Lineamientos para la Implementación de las
Buenas Prácticas de Documentación de Acuerdo con la
Regulación Actual en la Industria Farmacéutica en México**

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

ESTELA ESTRADA ESQUIVEL

ASESORA: DRA. CLARA LUISA DOMÍNGUEZ DELGADO

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2021



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.

Tabla de contenido

ÍNDICE DE FIGURAS.....	2
ÍNDICE DE TABLAS.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1. COMISIONES U ORGANIZACIONES REGULATORIAS INTERNACIONALES Y DE MÉXICO EN MATERIA DE SALUD	5
2.2. LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN MÉXICO.....	7
2.3. HISTORIA Y DESARROLLO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN MÉXICO	9
2.4. BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN (BPF).....	10
2.5. CARACTERÍSTICAS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE DOCUMENTACIÓN (BPD) EN EL SECTOR FARMACÉUTICO.....	11
2.6. CONTROL DE DOCUMENTOS	11
3. OBJETIVO.....	13
3.1. OBJETIVO GENERAL	13
3.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	13
4. HIPÓTESIS.....	14
5. METODOLOGÍA.....	14
5.1. INVESTIGACIÓN DE LA HISTORIA DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE DOCUMENTACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN MÉXICO	14
5.2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA, HEMEROGRÁFICA Y ELECTRÓNICA DE LINEAMIENTOS Y REQUERIMIENTOS EN LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS BPD EN EL ÁMBITO NACIONAL E INTERNACIONAL	14
5.3. REVISIÓN DE LA NORMATIVIDAD MEXICANA E INTERNACIONAL DE REFERENCIA PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DOCUMENTAL	15
5.4. ANÁLISIS DE LA SELECCIÓN DE UN SISTEMA DOCUMENTAL: CASO EJEMPLO	15
5.5. IMPORTANCIA DEL CUMPLIMIENTO DE LAS BPD.....	16
6. RESULTADOS	17
6.1. HISTORIA DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN	17
6.2. HISTORIA DE LA NOM-059	18
6.3. SISTEMA DOCUMENTAL	20
6.4. CONSERVACIÓN DE DOCUMENTOS	20
6.5. REQUISITOS ACTUALES DE UN SISTEMA DOCUMENTAL	21
6.6. DOCUMENTOS OBLIGATORIOS QUE CONTIENE UN SISTEMA DOCUMENTAL.....	23
6.7. EJEMPLIFICACIÓN DE SISTEMAS DOCUMENTALES.....	31
6.8. APORTACIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA A LA ECONOMÍA EN MÉXICO.....	41
6.9. INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN MÉXICO VS INDUSTRIA FARMACÉUTICA EXTRANJERA.....	41
6.10. IMPACTO DE LAS BPD Y CONSECUENCIAS DE NO CONTAR CON UN SISTEMA DOCUMENTAL ADECUADO	42
7 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	44
8 CONCLUSIONES	52
9 PERSPECTIVAS	55
10 REFERENCIAS	57

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 PLANTILLA DE PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	25
FIGURA 2 PLANTILLA DE MANUAL DE CALIDAD	27
FIGURA 3 PLANTILLA DE CERTIFICADO DE ANÁLISIS	28
FIGURA 4 PLANTILLA DE MÉTODO DE ANÁLISIS.....	29
FIGURA 5 PLANTILLA DE EXPEDIENTE MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN	30
FIGURA 6 EJEMPLO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA DOCUMENTAL FIRSTDOC®.....	33
FIGURA 7 EJEMPLO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA DOCUMENTAL ACHIEVER®	34
FIGURA 8 EJEMPLO DE PLANTILLA DE ESPECIFICACIONES ANALÍTICAS DEL SISTEMA DOCUMENTAL FIRSTDOC®	35
FIGURA 9 EJEMPLO DE PLANTILLA DE ESPECIFICACIONES ANALÍTICAS DEL SISTEMA DOCUMENTAL ACHIEVER®	36
FIGURA 10 EJEMPLO DEL CONTROL DE COPIAS DEL SISTEMA DOCUMENTAL	37
FIGURA 11 EJEMPLO DEL CONTROL DE COPIAS DEL SISTEMA DOCUMENTAL ACHIEVER®.....	38
FIGURA 12 EJEMPLO DEL FLUJO DE REVISIÓN Y APROBACIÓN DEL SISTEMA DOCUMENTAL ACHIEVER PLUS®	39
FIGURA 13 EJEMPLO DEL FLUJO DE REVISIÓN Y APROBACIÓN DEL SISTEMA DOCUMENTAL FIRST Doc®	40
FIGURA 14 ALERTAS SANITARIAS DE MEDICAMENTOS EMITIDAS POR COFEPRIS, DEL 2015 AL 2019.	46

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 EVENTOS SIGNIFICATIVOS PARA DAR ORIGEN A LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN	17
TABLA 2 HISTORIA DE CAMBIOS EN LA NOM-059-SSA1	19
TABLA 3 PERIODOS DE TIEMPO DE RESGUARDO DE INFORMACIÓN ACORDE A LA NOM-059-SSA1 VIGENTE	21
TABLA 4 COMPARACIÓN DE 2 SISTEMAS DOCUMENTALES	31
TABLA 5. ALERTAS POR PERFIL DE SEGURIDAD DESFAVORABLE	47
TABLA 6 ALERTAS POR DEFECTO DE CALIDAD	48
TABLA 7 ALERTAS POR FALSIFICACIÓN DE PRODUCTO	50
TABLA 8 ALERTAS POR PRODUCTOS SIN APROBACIÓN PARA SER COMERCIALIZADOS	51

1. INTRODUCCIÓN

La salud, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades.

A través del tiempo se ha tratado de facilitar medios para restablecer la salud cuando se encuentra alterada, así como protegerla. Con el crecimiento de la población se ha tenido la necesidad de fabricar medicamentos a gran escala, lo que ha dado origen a la industria farmacéutica.

Debido a diferentes eventos que se han sucedido a lo largo de la historia, en donde parte de la población se ha visto afectada por el consumo sustancias y de medicamentos, los diferentes países han tenido la necesidad de crear organismos encargados de vigilar y regular las diferentes actividades involucradas con la salud y de esta manera han surgido Autoridades Sanitarias.

Las Autoridades Sanitarias son las entidades jurídicas encargadas de establecer, regular, vigilar, inspeccionar y controlar las leyes y las normas sobre las que se rigen los sectores privados y públicos en cuanto a salud se refiere, para así poder garantizar la protección del paciente y en general de la salud.

México es uno de los países que tiene incorporado en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en el artículo 4 el derecho a la salud, la

Autoridad Sanitaria quien tiene atribuciones en materia de regulación y control sanitario en los términos de la ley General de Salud es la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

En el presente trabajo se investigaron los requerimientos actuales que exige la normatividad farmacéutica nacional para la implementación de las Buenas Prácticas de Documentación (BPD) en la industria farmacéutica en México, así como la importancia que tiene esta industria en el país.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Comisiones u Organizaciones Regulatorias Internacionales y de México en Materia de Salud

La Organización Mundial de la Salud (OMS) es un organismo especializado de las Naciones Unidas que se ocupa fundamentalmente de asuntos sanitarios internacionales y salud pública.

A nivel internacional la OMS se ha encargado de establecer las políticas en materia de buenas prácticas de fabricación. La salud es un derecho humano fundamental y el acceso a la atención de salud, que incluye el suministro de los medicamentos esenciales, es un requisito previo para hacer efectivo este derecho.

La OMS recomienda a todos los países apliquen una política farmacéutica basada en la armonización y vigilancia internacional.

Por conducto de esta organización, creada en 1948, los profesionales de la salud de unos 150 países intercambian sus conocimientos y experiencias con el objeto de que todos los ciudadanos del mundo tengan acceso a los servicios de salud que necesiten (<https://www.who.int/es>, 11/09/2020).

De acuerdo con las prioridades de Organización y de sus miembros las publicaciones de la OMS ofrecen información autorizada y orientación a promover la salud, prevenir y controlar enfermedades (KPMG, 2019).

Las series de informes técnicos de la OMS contienen observaciones de los diversos grupos internacionales de expertos que asesoran a la OMS,

proporcionándole la información técnica y científica más reciente sobre problemas médicos e información pública.

En México la Secretaría de Salud (SS) es la dependencia del Poder Ejecutivo que se encarga primordialmente de la prevención de enfermedades y promoción de la salud en la población. La SS es la encargada de administrar, regular y fomentar la salud pública. Es la encargada de diseñar, ejecutar y coordinar las políticas públicas en materia de servicios sanitarios.

La Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) es una dependencia federal (un órgano descentralizado) del Gobierno de México, vinculada con el Departamento de Regulación y Fomento Sanitario de la SS. La COFEPRIS es la agencia encargada de verificar la actividad de las 15 principales industrias del país, regula los sectores de alimentos, bebidas y tabaco, artículos para el cuidado de la salud, así como artículos para el cuidado personal.

La COFEPRIS tiene a su cargo la regulación y fomento sanitario de la producción, comercialización, importación, exportación, publicidad o exposición involuntaria de: medicamentos y tecnologías para la salud (aparatos y dispositivos médicos, sangre, hemoderivados, trasplantes de órganos y servicios a la salud) entre otros.

Expide documentos oficiales para la importación y exportación de insumos para la salud como lo son los medicamentos, también emite permisos de publicidad, licencias a establecimientos, registros a productos y certificados

de condición sanitaria para medicamentos, productos biológicos para uso humano, dispositivos médicos, biotecnológicos, servicios de salud, alimentos, tabaco, plaguicidas, nutrientes vegetales y precursores químicos (<https://www.gob.mx/cofepris>, 11/09/2020).

México con la finalidad de cumplir con las recomendaciones internacionales para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos, tiene la norma aplicable a la industria farmacéutica NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

Parte importante de la norma NOM-059-SSA1-2015 es el control de documentos y cumplimiento a las buenas prácticas de documentación, de aquí surge la necesidad de tener un sistema que cumpla con los requerimientos regulatorios el cual nos permita controlar los diferentes tipos de documentos del sistema de gestión de calidad (http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/2016, 11/09/2020).

2.2. La Industria Farmacéutica en México

La industria farmacéutica en las últimas dos décadas aportó en promedio el 4.7 % del PIB en el ámbito manufacturero, lo que la posiciona en la quinta actividad más importante de la economía nacional. En México existen aproximadamente 260 empresas farmacéuticas que investigan, desarrollan y

manufacturan medicamentos. (<https://codigof.mx/industria-farmaceutica-mexicana>) 12/09/2020

Alrededor del 70% de las empresas registradas en Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA) tienen planta instalada en el país.

México representa el 15 % del mercado farmacéutico de América Latina, lo que lo ubica en el segundo más importante de la región. La industria farmacéutica en México en el periodo del 2007 al 2013 tuvo un incremento del 55.1 % en inversión, en la especialidad de medicamentos para uso humano la inversión aumento en un 46.1 %, la especialidad de dispositivos médicos creció en un 137.3%.

<http://www.canifarma.org.mx/datoseconomicos.html> <http://amiif.org/acerca-de-amiif/nosotros/>

La industria farmacéutica en México es el 2° mercado más grande de América Latina, y ocupa el 12° lugar a nivel mundial.

De 2007 a 2015, los países del Tratado de Asociación Transpacífico (TPP) canalizaron 1,523.6 millones de dólares de inversiones directas hacia la industria farmacéutica de México, lo que representa el 44.6 % del total de la Inversión Extranjera Directa (IED) recibida en esta industria.

El comercio farmacéutico en el mundo representa el 3.4 % del comercio total.

2.3. Historia y Desarrollo de la Industria Farmacéutica en México

En 1918 en México la Secretaría de Industria, Comercio y Trabajo solo tenía registradas 5 industrias dedicadas a la elaboración de fármacos, en los años 20's en México no había una regulación por parte del Gobierno para la venta de medicamentos, las boticas y droguerías estaban inundadas de medicamentos de patente que tenían dudosa procedencia y muchas no poseían efectividad.

Debido a las exigencias del gremio farmacéutico en 1926 el Departamento de Salud Pública decretó un Código Sanitario y en 1927 implementó el primer registro de medicamentos en México. Para 1929 se contaba con aproximadamente 50 empresas farmacéuticas.

En los años 30's llegan a México grandes empresas farmacéuticas extranjeras. En 1939 en el censo industrial indicaba que existían 77 empresas farmacéuticas.

Debido a la Segunda Guerra Mundial las boticas fueron desplazándose por farmacias en donde se vendían medicamentos, para 1950 se tenían 310 empresas farmacéuticas.

Entre 1960 y 1978, el número de pequeños laboratorios que solo maquilaban tabletas y etiquetaban productos aumentó a 780, que, sumados a los 70 laboratorios internacionales y 10 laboratorios nacionales de mediana capacidad, arrojaban un total de 860 establecimientos farmacéuticos.

De 1978 a 1987 el número se redujo a 380 laboratorios; 60 de producción químico-farmacéutica y 320 de productos farmacéuticos terminados, de los cuales 76 eran filiales de compañías internacionales y 304 de laboratorios nacionales, esto fue debido a las medidas de regulación sanitaria, fomento industrial y control de calidad más estricto (Lieberman Litmanowitz, 1987).

En el 2008 existían aproximadamente 224 laboratorios farmacéuticos pertenecientes a 200 empresas, 46 de ellas eran parte de corporativos de capital extranjera, el restante de capital mexicano.

En el 2016 México fue el segundo exportador más importante de América latina de la industria farmacéutica.

En el 2017 se tenía registrado un total de 793 unidades económicas (por unidades económicas se entienden empresas, plantas y oficinas farmacéuticas) (Pro México, 2018).

2.4. Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)

Los medicamentos son producidos únicamente por empresas debidamente constituidas y facultadas conforme a la regulación correspondiente.

Las BPF son un conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los medicamentos elaborados tengan y mantengan las características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad requeridas para su uso. NOM-059-SSA1-2015 (<http://dof.gob.mx/>, 02/08/2019)

Las BPF pretenden asegurar que los productos se fabriquen de forma controlada y uniforme, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas.

2.5. Características de las Buenas Prácticas de Documentación (BPD) en el Sector Farmacéutico

Las Buenas Prácticas de Documentación son la piedra angular de un sistema de calidad, en donde queda documentado lo que se hace y lo que no se hace y es necesaria para poder ser auditados, es la evidencia de que un producto cumple la calidad requerida, independientemente de que cumpla con especificaciones.

Las BPD nos conducen a tener registros de manera clara, exacta y concisa todas las actividades que se llevan a cabo durante el desarrollo, fabricación, análisis y período de vida de un medicamento, por lo tanto, toda la información generada debe ser claramente documentada para propósitos legales.

En la industria farmacéutica la generación de documentos debe definirse y apegarse a lo establecido en cada empresa, en cumplimiento a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, BPF de Medicamentos, la cual establece:

- Los diferentes tipos de documentos que deben de existir
- Los requisitos que deben de cumplir los documentos,
- El control de dichos documentos y
- El resguardo de los documentos.

2.6. Control de Documentos

El sistema documental debe tener un estricto control de los documentos que se emiten, por lo que debe de contar con mecanismos útiles que permitan diseñar, identificar, revisar, actualizar, mantener, cancelar y controlar la

emisión de los mismos, ya sea que se encuentren en papel, electrónicos y sistemas híbridos deben almacenarse adecuadamente. Se debe contar con plantillas, formularios y documentos maestros que garanticen que los procesos son reproducibles y que la información es trazable y se mantiene íntegra durante todo el tiempo que se resguarda

Dependiendo de las necesidades de la empresa farmacéutica basándose en características como; cantidad de productos que comercializa y/o fábrica, tamaño de la empresa, cantidad de documentos, cantidad de empleados, etc. Se debe diseñar, planificar, implementar, mantener y continuamente ir mejorando un sistema de control documental el cual permita cumplir con todos los requisitos establecidos en la regulación sanitaria aplicable.

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo General

Revisión de los lineamientos vigentes para la implementación de las BPD en la Industria Farmacéutica en México, para cumplir con la regulación nacional actual.

3.2. Objetivos Particulares

- Revisar la evolución a través del tiempo de los requisitos legales necesarios en el cumplimiento de las buenas prácticas de documentación en el ámbito nacional e internacional.
- Describir el impacto del cumplimiento e incumplimiento de las buenas prácticas de documentación a nivel científico, empresarial y social.
- Dar a conocer los requisitos mínimos necesarios para la implementación de las buenas prácticas de documentación para cumplir con la regulación actual.
- Presentar al Licenciado en Farmacia un panorama general de los lineamientos necesarios en la implementación de las buenas prácticas de documentación en la industria farmacéutica en México, de acuerdo con la normatividad vigente y las perspectivas que se tienen de las mismas.

4. HIPÓTESIS

Sí las BPD son implementadas de manera correcta en la industria farmacéutica, los productos generados de ella tendrán una trazabilidad desde su diseño, fabricación, distribución y suministro, cumpliendo con los parámetros y estándares de calidad inicialmente establecidos para dichos productos.

5. METODOLOGÍA

5.1. Investigación de la Historia de las Buenas Prácticas de Documentación en la Industria Farmacéutica en México

Se revisaron bibliografías y artículos sobre la historia desde el siglo pasado y años recientes en la industria farmacéutica en México, de donde se extrajo y recopiló información relevante.

En esta tesis se revisó la evolución de los requisitos en cuanto a información documental y su alineación a estándares internacionales.

5.2. Revisión Bibliográfica, Hemerográfica y Electrónica de Lineamientos y Requerimientos en la Implementación de las BPD en el Ámbito Nacional e Internacional

De diferentes fuentes de literatura se extrajo información acerca de la historia e implementación de las BPF a nivel nacional e internacional debido a que las BPD forman parte de ellas. Se realizó una revisión de la Norma Mexicana

aplicable a la industria farmacéutica (NOM-059-SSA1) y alcance al sistema documental. Además, se describe la evolución a nivel mundial de los lineamientos para documentar en la industria farmacéutica.

5.3. Revisión de la Normatividad Mexicana e Internacional de Referencia para la Implementación de un Sistema Documental

Se revisaron las diferentes versiones de norma NOM-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos para hacer un análisis comparativo de los cambios y poder documentar la manera en que ha evolucionado, también se revisaron diferentes guías internacionales referentes a las buenas prácticas de documentación.

5.4. Análisis de la Selección de un Sistema Documental: Caso Ejemplo

Se analizaron las características que debe tener un sistema electrónico de manejo de documentos para el cumplimiento a las Buenas Prácticas de Documentación, con base a los requisitos regulatorios vigentes en el ámbito de documentación y considerando las características de las empresas farmacéuticas.

Se revisaron 2 sistemas documentales electrónicos: Achiever Plus® y FirstDoc®, se compararon las características de ellos para verificar si cumplen con la NOM-059 con lo que respecta a los lineamientos aplicables a las BPD.

5.5. Importancia del Cumplimiento de las BPD

Para que una empresa farmacéutica pueda estar acreditada para fabricar medicamentos debe contar con un Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (CBPF) emitido por alguna autoridad sanitaria, el cual será emitido después de que dicha autoridad inspeccione y se cerciore que la empresa sigue y cumple con los estándares de calidad que demuestran que los productos que fabrican cumplen con estándares de calidad, son seguros y eficaces.

En las inspecciones que realizan las autoridades sanitarias, el eje central es la documentación, porque es como se puede demostrar que se tiene un sistema de control de calidad con el cual se siguen procesos estandarizados y confiables en la fabricación de medicamentos.

En caso de no poder demostrar que se siguen procesos estandarizados y no se tiene documentado correctamente las actividades que se realizan, la empresa, no tendría certificado de CBPF lo cual se traduce a no poder comercializar medicamentos.

6. RESULTADOS

6.1. Historia de las Buenas Prácticas de Fabricación

Las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) surgen como respuesta a eventos graves y fatales relacionados con la falta de pureza, inocuidad, seguridad y eficacia en los alimentos y medicamentos. Algunos de los eventos más significativos que se han presentado, así como las acciones que se implementaron en su momento, son mostrados en la Tabla 1:

Tabla 1 Eventos Significativos para dar Origen a las Buenas Prácticas de Fabricación

EVENTO	ACCIÓN
<ul style="list-style-type: none"> ● 1906 en EEUU se publica el libro titulado “La Jungla” donde se expone las condiciones insalubres en la industria cárnica de Chicago ● En ese mismo año varias personas murieron por recibir suero antitetánico contaminado, en otros pacientes provocó difteria. En 1906 en los Estados Unidos como respuesta a hechos graves relacionados con la falta de calidad pureza y eficacia en los alimentos y medicamentos surgieron las buenas prácticas de fabricación. 	<p>1906 se crea la Federal Food and Drugs (FDA), en esencia trataba sobre la pureza de alimentos y fármacos y la prevención de las adulteraciones.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● Mas de 100 personas mueren por el uso de una sustancia tóxica (dietilenglicol) en la síntesis del antibiótico sulfanilamida 	<p>En 1938 Se promulga la Food, Drug and Cosmetic donde se introduce el termino de Inocuidad.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● En 1962 se da a conocer los efectos de la Talidomida, medicamento que causó graves efectos secundarios en la gestación de neonatos. 	<p>Surge la enmienda Kefauver-Harris En 1963 se publica la primera guía de las Buenas Prácticas de Fabricación Después de la enmienda se tenía que demostrar que los medicamentos eran seguros y efectivos.</p>
	<p>En 1967 la OMS propone las BPF</p>

	En 1970 creación de la Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S).
• En México no se contaba con ninguna norma que regulara las actividades en la industria farmacéutica	En Julio de 1998 se publica la primera versión de la NOM-059.
	En el 2016, en México se publica la última versión vigente de la NOM-059.

(<https://es.levinlaw.com/fda-history-overview> Levin Papantonio (25/08/2020)

(<https://www.who.int/es, 11/09/2020>).

(<http://www.sagpya.mecon.gog.ar, 02/02/2020>)

6.2. Historia de la NOM-059

En 1962 por primera vez la FDA propone las Buenas Prácticas de Fabricación. En 1971 la OMS recomienda que las Buenas Prácticas de Documentación sean obligatorias. En México la Norma que rige a la Industria Farmacéutica y dicta los requisitos a cumplir en lo que respecta a las Buenas Prácticas de Fabricación y Documentación, es la NOM-059-SSA1, de la cual, la primera versión fue publicada en julio de 1998. En la Tabla 2 se muestran los principales cambios que han tenido las diferentes versiones de esta Norma en lo que respecta a las BPD;

Tabla 2 Historia de Cambios en la NOM-059-SSA1

VERSIÓN Y FECHA DE PUBLICACIÓN	REFERENCIA	LINEAMIENTOS DE DOCUMENTACIÓN
NOM-059-SSA1-1993 (31 julio 1998)	<ul style="list-style-type: none"> ● Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 6a. Ed. México (1994, 13.9 Ley General de Salud (1997). Supporting and Supplementary Guidelines (OMS) 1992	En el lineamiento 7 menciona aspectos generales de la documentación, documentos obligatorios y mínimos como expedientes de lote, resultados analíticos, registros de todos los lotes y registros de quejas, pide se tenga un sistema documental.
NOM-059-SSA1-2006 (18 septiembre 2008)	<ul style="list-style-type: none"> ● Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8ª WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-seventh Report, WHO Technical Report Series 908, Geneva, 2003	En el lineamiento 7 menciona los requisitos de los documentos, y cuáles son obligatorios como expediente maestro, documentos operativos, registros y reportes, documentos legales, investigaciones y estabilidades.
NOM-059-SSA1-2013 (22 julio del 2013)	<ul style="list-style-type: none"> ● Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 10a. Ed. México (2011). Worldhealth Organization. Quality Assurance of Pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, Vol. 2, 2a. Edition, 2007.	En el lineamiento 5 menciona las generalidades de los documentos, la elaboración, control de documentos y resguardo de documentos, menciona los documentos obligatorios como manual de calidad, Expediente Maestro de Sitio de Fabricación, especificaciones, expediente de producción del producto y otros documentos relacionados al cumplimiento de las BPF.
NOM-059-SSA1-2015 (5 febrero 2016)	<ul style="list-style-type: none"> ● Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11a. Ed. México (2014). ● Guías ISO, ● Guías de World Health Organization ● Guías PIC/S ● Guías ICH (International Conference on harmonization) 	En el lineamiento 5 los documentos son parte del sistema de gestión de calidad, en donde se menciona la generación, control, resguardo de documentos, Buenas Prácticas de Documentación, tipos de documentos, Expediente Maestro de Sitio de Fabricación y los requisitos a cumplir de este documento. Expediente de fabricación y acondicionamiento del producto, requisitos de los métodos analíticos y de prueba y otros documentos relacionados al cumplimiento de BPF.

6.3. Sistema Documental

Es la forma de organizar los documentos para almacenar, administrar y controlar el flujo de la documentación dentro de una organización.

Por definición un documento es un diploma, carta, relación u otro escrito que ilustra acerca de algún hecho, principalmente de los históricos. Es un escrito en el que constan datos fidedignos o susceptibles de ser empleados como tales para probar algo.

En cuanto a la naturaleza de los documentos, estos pueden ser en papel y/o electrónicos, pueden existir como híbridos.

La documentación es prueba de que los procesos se encuentran controlados, previenen errores, aseguran que todos siguen los mismos procedimientos.

6.4. Conservación de Documentos

La conservación de los documentos debe definirse claramente y tener medidas de control que aseguren la integridad de estos durante todo el periodo de resguardo que se tenga definido.

Dependiendo del tipo de documento del que se trate, la norma vigente establece periodos mínimos de resguardo de la información que son mostrados en la Tabla 3:

Tabla 3 Periodos de tiempo de resguardo de información acorde a la NOM-059-SSA1 vigente

TIPO DE DOCUMENTO	TIEMPO DE RESGUARDO
Expediente de fabricación de cada lote	Un año después de su fecha de caducidad o 5 después de que el lote fue liberado
Documentación crítica y datos primarios que respaldan las condiciones autorizadas en un registro sanitario	Durante la autorización es vigente
Información de productos en investigación	5 años después de que el producto se haya registrado en el último país.

6.5 Requisitos Actuales de un Sistema Documental

De acuerdo con la normatividad vigente un sistema documental debe ser diseñado, planificado, implementado, mantenido y sometido a la mejora continua, que permita que los productos sólo puedan ser comercializados una vez que hayan sido liberados por la unidad de calidad con los atributos de calidad apropiados. En caso de que los documentos se generen en un sistema electrónico, este debe validarse, y el personal debe estar capacitado en el manejo del sistema, contar con los controles adecuados para el manejo, resguardo y asegurar la integridad de la información contenida. Los documentos deben entenderse además de estar escritos en español.

Debido a lo anterior al implementar un sistema documental es importante considerar las siguientes características:

- a) Número de usuarios y roles: deberá tener capacidad de tantos usuarios sean requeridos, así como diferentes perfiles de usuarios, los cuales tendrán diferentes niveles de accesos.

- b) Disponibilidad: los documentos deben estar disponibles para todo el personal involucrado en las actividades de desarrollo, producción y calidad, debe de informarse oportunamente cuando un documento es vigente y cuando hay cambio de versión y cuando es obsoleto.
- c) Control para duplicar o imprimir un documento: se debe tener control del personal responsable para duplicar o imprimir los documentos, número de copias que se tiene de cada documento, así como la manera en se destruyen y/o sistema para cambiar a obsoletos.
- d) Capacidad de retención de documentos: se debe considerar el almacenamiento en instalaciones o sistema electrónico que garanticen la conservación íntegra y segura y que se pueda evaluar las medidas de control.
- e) Validación y/o controles adecuados: en caso de contar con un sistema documental electrónico, debe mantenerse validado con los controles adecuados para el manejo y disponibilidad de los documentos.
- f) Elaboración, revisión y distribución: se debe tener un sistema en cumplimiento al sistema de gestión de calidad para todo el ciclo de vida del documento, desde que es elaborado, revisado y distribuido.
- g) Costos: como en todo negocio, la industria farmacéutica debe evaluar el costo que tiene el resguardar, facilitar y mantener un sistema para el manejo de la documentación.
- h) Capacitación: el personal debe ser calificado y capacitado en el uso del sistema documental.

En los sistemas documentales que se compararon Achiever Plus® y firstDoc® ambos cumplen con los requisitos anteriores, ver Tabla 4.

Lo que puede hacer decisivo el uso de un sistema u otro puede ser los costos y los términos de contrato, dado que se debe considerar que se debe contar con soporte técnico para mantener en buen funcionamiento.

Con base en lo antes mencionado, las empresas farmacéuticas deben de tomar la decisión de qué tipo de sistema de control documental emplear, ya sea en papel, electrónico o un híbrido.

6.6 Documentos Obligatorios que Contiene un Sistema Documental

De acuerdo con la norma vigente los documentos que debe conformar el sistema de documentación son:

- ✓ Manual de Calidad
- ✓ Expediente Maestro del Sitio de Fabricación
- ✓ Especificaciones y Certificados de Análisis
- ✓ Orden Maestra de Producción
- ✓ Orden Maestra de Acondicionamiento
- ✓ Expediente de Fabricación del Producto
- ✓ Métodos Analíticos y de Prueba
- ✓ Documentos relacionados al cumplimiento de BPD
- ✓ Deben existir documentos que respalden que se cumple con los elementos mínimos del sistema de gestión de calidad como:

Sistemas de Auditorías, Gestión de Quejas, Manejo de Producto Fuera de Especificación o No Conforme, Manejo de Desviaciones y Sistema CAPA (Acciones Correctivas, Acciones Preventivas), Retiro de Producto, Control de Cambios, Plan Maestro de Validación, Reporte Anual de Producto, Transferencia de Tecnología, Gestión de Riesgos, Control de Documentos y Devoluciones.

A continuación, se presenta algunos ejemplos de plantillas de los documentos básicos que debe de contener el sistema de documentación.

Effective Date:	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN
	TITULO
Status:	Objetivo
	Alcance
Version:	Responsabilidad y Autoridad
	Áreas Impactadas
	Lineamientos
Doc ID:	Desarrollo de Actividades
	Diagrama de Flujo
	Glosario y Acronimos
	Referencias
	Historia de cambios
	Anexos

Figura 1 *Plantilla de Procedimiento Normalizado de Operación*

MANUAL CALIDAD

Tabla de contenido

1	OBJETIVO	3
2	ALCANCE	3
3	INTRODUCCIÓN	4
	POLÍTICA DE CALIDAD	6
3.1	Política de Calidad.....	6
3.2	Alcance del Sistema de Calidad.....	6
3.3	Componentes de Manual de Calidad	6
3.3.1	Sistemas de Calidad	6
3.3.2	Calidad por Diseño y Validación	7
3.3.3	Mejora Continua	7
4	MISIÓN, VISIÓN Y VALORES	12
4.1	Visión.....	12
4.2	Misión	12
4.3	Elementos complementarios de nuestra cultura	12
	Valores y competencias	12
5	ORGANIGRAMA	14
6	RESPONSABILIDADES	19
6.1	Responsabilidad de la alta Dirección	19
6.2	Responsabilidad del Responsable Sanitario	20
6.3	Responsabilidad del Director de Calidad.....	20
6.4	Responsabilidad de la Unidad de Calidad	21
6.5	Responsabilidad de la unidad de fabricación	22
6.6	Responsabilidad de los empleados.....	22
7	SISTEMA DE CALIDAD	22
7.1	ADMINISTRACIÓN DEL SISTEMA DE CALIDAD.....	23
7.1.1	Especificaciones	23
7.1.2	Personal y entrenamiento	23

Effective Date:

Status:

Version:

Doc ID:

MANUAL CALIDAD

Efective Date:	7.1.3	Documentación y registros	24
	7.1.4	Administración de estabilidades.....	25
	7.1.5	Proveedores y maquilas	26
	7.1.6	Quejas.....	26
	7.1.7	Manejo desviaciones.....	27
	7.1.8	Alertas de calidad y retiro de producto.....	27
	7.1.9	Cumplimiento regulatorio.....	28
	7.1.10	Inspecciones Sanitarias	28
	7.1.11	e-sistemas de calidad.....	29
	7.2	MEJORA CONTINUA.....	29
	7.2.1	Índice de calidad (Quality Index).....	30
7.2.2	Administración del riesgo.....	30	
7.2.3	Administración de auditorías	31	
7.2.4	Administración CAPA	32	
7.2.5	Sistema de control de cambios.....	32	
7.2.6	Monitoreo, tendencia y reporte	33	
7.2.7	Estrategia Regulatoria.....	34	
7.2.8	Global Response Team.....	34	
7.2.9	Plan de Calidad	34	
7.3	CICLO DE VIDA DEL PRODUCTO.....	34	
7.3.1	Desarrollo de producto o proceso	35	
7.3.2	Instalaciones y equipos	35	
7.3.3	Transferencia de tecnología	38	
7.3.4	Almacenaje y materiales	38	
7.3.5	Manufactura	39	
7.3.6	Acondicionamiento	40	
7.3.7	Control de Calidad.....	41	
7.3.8	Disposición de producto.....	42	
7.3.9	Distribución.....	42	
7.3.10	Producto discontinuado.....	42	
7.3.11	Validación y Calificación	43	
7.3.12	Compras.....	43	
7.3.13	Marketing y ventas	43	
8	GOBERNABILIDAD	44	
9	BIBLIOGRAFIA.....	44	
10	HISTORIA DE CAMBIO	46	

Doc ID:

Figura 2 *Plantilla de Manual de Calidad*

Certificado de Análisis

Nombre del producto: Clave y No. de versión: Descripción: Presentación: Lote: Fabricante: Método de Análisis: Cantidad:	Fecha de Emisión: Fecha de Fabricación: Fecha de Análisis: Fecha de Caducidad: Clave de Especificaciones:
--	--

Prueba	Especificación	Resultado
XXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX
Dictamen: Dictaminado por:		

Figura 3 Plantilla de Certificado de Análisis

	Método de Análisis
Título	
Registro Sanitario	
Información de la Validación	
Objetivo	
Alcance	
Generalidades	
Medidas de seguridad	
Pruebas	
Se debe indicar los requerimientos o criterios de aceptación a cumplir	
Referencias	
Anexos	
Glosario y Acrónimos	
Historia de cambios	
No. de Versión	Descripción del cambio

Figura 4 Plantilla de Método de Análisis

Expediente Maestro del sitio de Fabricación

Índice

Effective Date:

1. **Información general de la empresa**
 - 1.1 Información de contacto sobre el fabricante
 - 1.2 Actividades de fabricación farmacéutica autorizadas del sitio
 - 1.3 Cualquier otra actividad de fabricación llevada a cabo en el sitio
2. **Sistema de gestión de calidad**
 - 2.1 El sistema de gestión de calidad del fabricante
 - 2.2 Procedimiento de liberación de productos terminados
 - 2.3 Gestión de proveedores y contratistas
 - 2.4 Gestión del Riesgo de la Calidad (QRM, Quality Risk Management)
 - 2.5 Revisiones de calidad del producto
3. **Personal**
4. **Instalaciones y equipo**
 - 4.1 Instalaciones
 - 4.2 Equipo
5. **Documentación**
6. **Producción**
 - 6.1 Tipo de productos
 - 6.2 Validación de proceso
 - 6.3 Administración y almacenamiento de material
7. **Control de calidad**
8. **Distribución, quejas, defectos y retiros del producto**
 - 8.1 Distribución
 - 8.2 Quejas, defectos y retiros de producto
9. **Auto inspecciones**

Status:

Version:

Doc ID:

- Anexo 1** Copia de autorización de fabricación vigente
- Anexo 2** Lista de formas de dosificación fabricadas
- Anexo 3** Copia de certificado de cumplimiento a las buenas prácticas vigente
- Anexo 4** Lista de fabricantes y terceros contratados
- Anexo 5** organigramas
- Anexo 6** Diseños de áreas de producción
- Anexo 7** Dibujos esquemáticos de sistema de agua
- Anexo 8** equipos importantes de áreas de producción y laboratorio

Figura 5 *Plantilla de Expediente Maestro del Sitio de Fabricación*

6.7 Ejemplificación de Sistemas Documentales

Los resultados a presentar en la Tabla 4 representan 2 sistemas documentales, ambos fueron implementados en diferente tiempo en una misma empresa farmacéutica con presencia en diferentes países, la cual en este trabajo llamaremos “Mas Farmacéutica S.A .de C.V.”, con la finalidad de mantener la confidencialidad, en donde el sistema documental Achiever Plus® fue sustituido por firstDoc® para homologar a un mismo sistema documental en todas las filiales.

Para ejemplificar las diferencias en los sistemas documentales ya mencionados, en el presente escrito me enfoco a un solo tipo de documento: Especificaciones de producto

Tabla 4 Comparación de 2 Sistemas Documentales

Características de 2 Sistemas Documentales Electrónicos	
Achiever Plus®	FirstDoc®
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Puede configurarse módulos donde se pueden clasificar diferentes tipos de documentos. ✓ Diferentes niveles de acceso. ✓ Se puede customizar a las necesidades de la empresa. ✓ Se pueden establecer diferentes plantillas para elaborar documentos. Dentro del documento pueden insertarse archivos. ✓ Permite consultar el histórico de cambios de los documentos. ✓ Los usuarios que requieren pedir un cambio pueden generar una solicitud de cambio donde 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Se configuran diferentes Carpetas en forma de diagrama de árbol. ✓ Diferentes niveles de acceso. ✓ Se puede customizar a las necesidades de la empresa. ✓ Se pueden establecer diferentes plantillas para elaborar documentos, no permite anexar archivos. ✓ Permite consultar el histórico de cambios de los documentos. ✓ Dentro del documento el usuario que elabora el documento debe redactar un histórico de cambio.

<p>pueden colocar todo el respaldo necesario como desde solo escribir el cambio que piden hasta incluir archivos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Permite llevar un control de diferentes tipos de copias. ✓ Permite establecer flujos de revisiones y aprobaciones. ✓ Permite programar la fecha de la efectividad de los documentos. ✓ Permite establecer periodos para revisiones periódicas de los documentos. ✓ Se pueden elaborar filtros para la búsqueda de documentos. ✓ Los documentos se generan en la plataforma del sistema documental. ✓ Permite almacenar documentos por tiempo indefinido. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Permite llevar un control de diferentes tipos de copias. ✓ Permite establecer flujos de revisiones y aprobaciones. ✓ Permite programar la fecha de la efectividad de los documentos. ✓ Permite establecer periodos para revisiones periódicas de los documentos. ✓ Se puede elaborar filtros para la búsqueda de documentos. ✓ Los documentos se generan como documentos de software Microsoft Office. ✓ Permite almacenar documentos por tiempo indefinido.
--	--

De la figura 6 -13 se muestran ejemplos de ambos sistemas documentales.

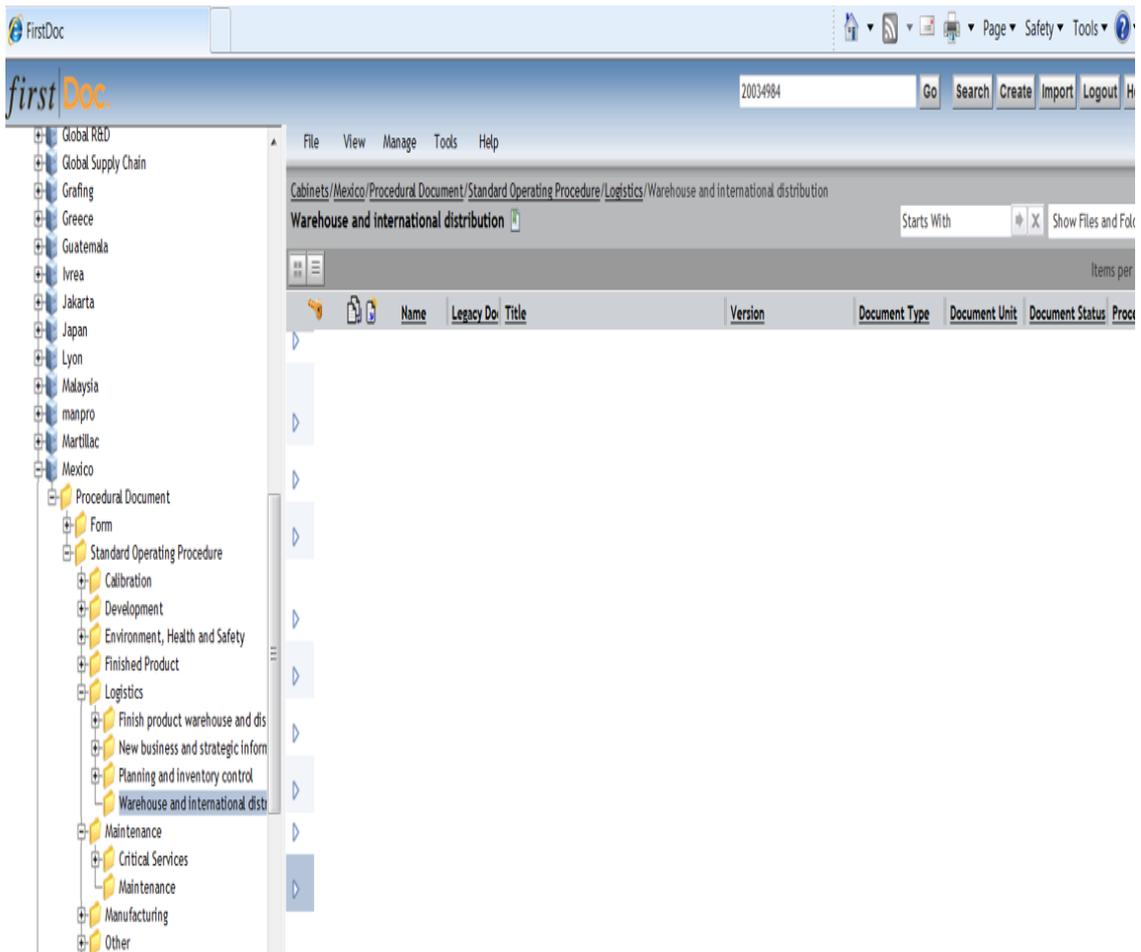


Figura 6 Ejemplo de las Características del Sistema Documental FirstDoc®

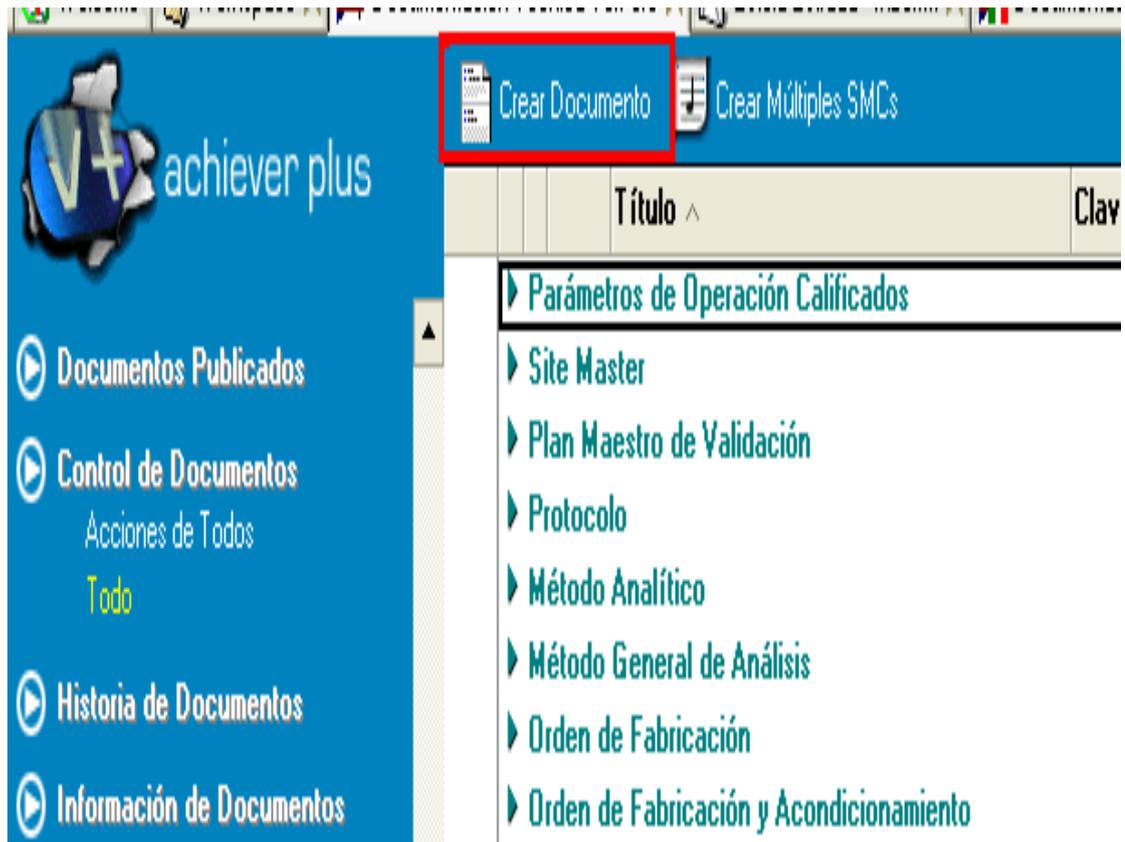


Figura 7 Ejemplo de las Características del Sistema Documental Achiever®

Efectivo Desde: _____

 Status: _____

 Versiones: _____

 Doc ID: _____

[Nombre del producto]
 [Nombre de activo:] y [Concentración de activo:]
 [Forma Farmacéutica]
 [Código: Número de registro]

Especificaciones Analíticas

[Título de las especificaciones]

En caso de aplicar colocar las siguientes secciones:

- *Objetivo
- *Alcance
- *Definiciones
- *Responsabilidades

Parámetro	Especificación	Procedimiento analítico

† Referencias

Historia de cambios

No. de Versión	Descripción del cambio
1.0	Nueva plantilla [esta sección también debe de ir en las especificaciones con los datos que le correspondan]

Figura 8 Ejemplo de Plantilla de Especificaciones Analíticas del Sistema Documental firstDoc®

COPIA NO CONTROLADA

Especificaciones		Clase: A000 Versión: 1 Fecha de Ejecución: administradas Fecha de Expiración: administradas
TÍTULO:		
Elaboró:	Revisó:	Autorizó:

Documento

ESPECIFICACIONES DE LIBERACIÓN:

Prueba	Especificación		U/M	Método
	Limite inferior	Limite superior		

Prueba	Especificación	Método

ESPECIFICACIONES DE ESTABILIDAD:

Prueba	Especificación		U/M	Método
	Limite inferior	Limite superior		

Prueba	Especificación	Método

Referencias Generales

Referencias Externas

Referencias Técnicas

Referencias Cruzadas

Distribución del Documento

Papel

Historia de Expiración del Documento y Comentarios

FIN DEL DOCUMENTO

Figura 9 Ejemplo de Plantilla de Especificaciones Analíticas del Sistema Documental Achiever®

Audit Trail Entries:					
User Acknowledgements					
Titulo del documento			None		
Change Status					
Original Status	New Status	Original Version	New Version	Server Date and Time	User Name
	Draft	0.1	0.1	03-Nov-2011 14:01 WAST	MONTENEJO
Retention Actions					
None					
Restricted Property Update					
None					
Reassign Work					
None					
Periodic Review					
None					
Forced Task Completion					
None					
Terminate Workflow					
None					
Repeat Task					
None					
Print					
None					
En caso de requerir copias aquí se registra todos los datos					
Print Status Change					

Figura 10 Ejemplo del Control de Copias del Sistema Documental FirstDoc®

Especificaciones DG							Elaborador del Documento: Clave: No. de Revisión: Estatus del Documento: Fecha Efectiva:	
Información	Referencias	Distribución	Revisión	Aprobación	Revisiones Periodicas	Respuestas	Aud. de Seguimiento	
Correo Electrónico: <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; width: fit-content;">Indica a quienes por email se les notifica sobre este documento</div>				Papel: <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; width: fit-content;">Indica a quienes se les entrega copia controlada</div>				

Figura 11 Ejemplo del Control de Copias del Sistema Documental Achiever®

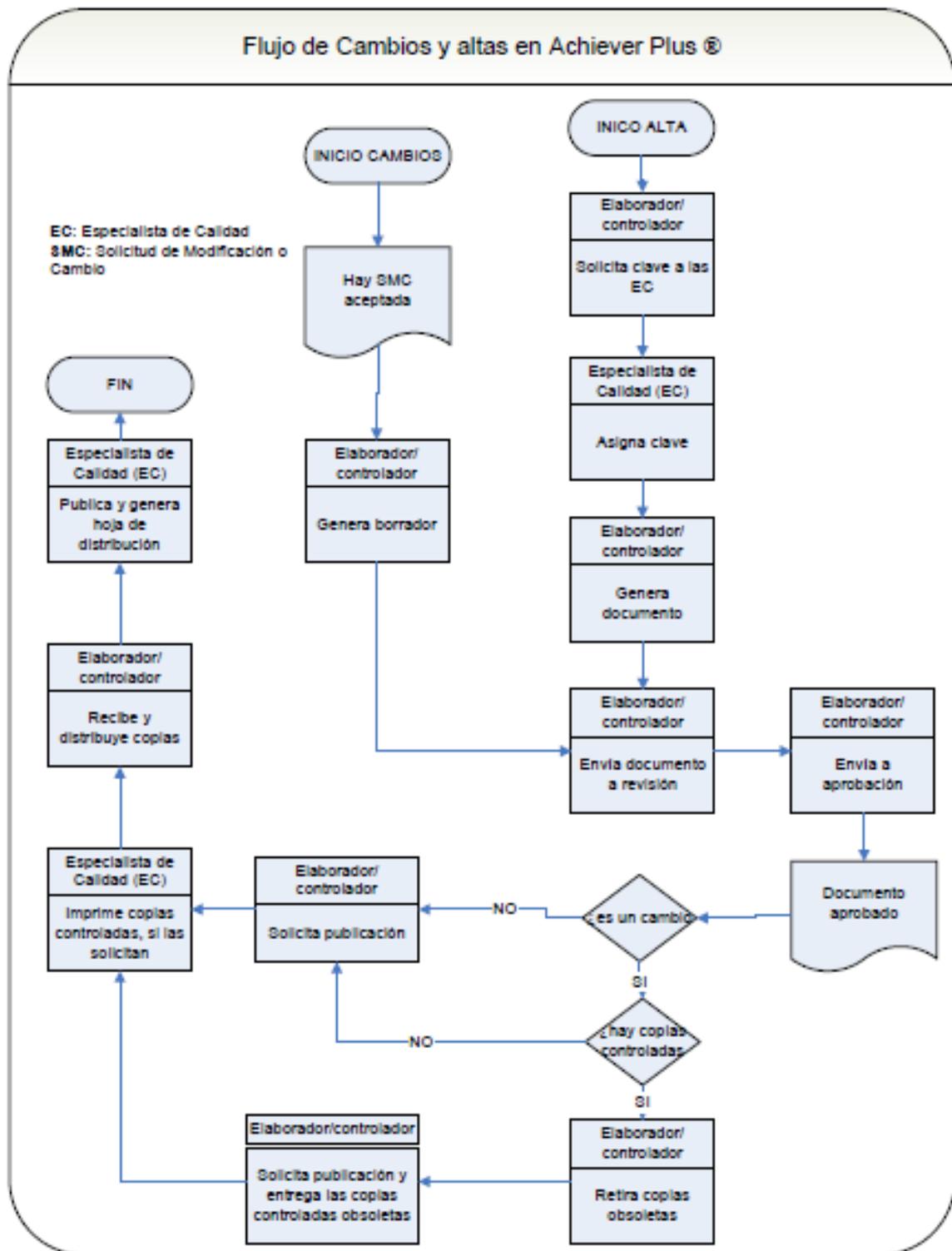


Figura 12 Ejemplo del Flujo de Revisión y Aprobación del Sistema Documental *Achiever Plus*®

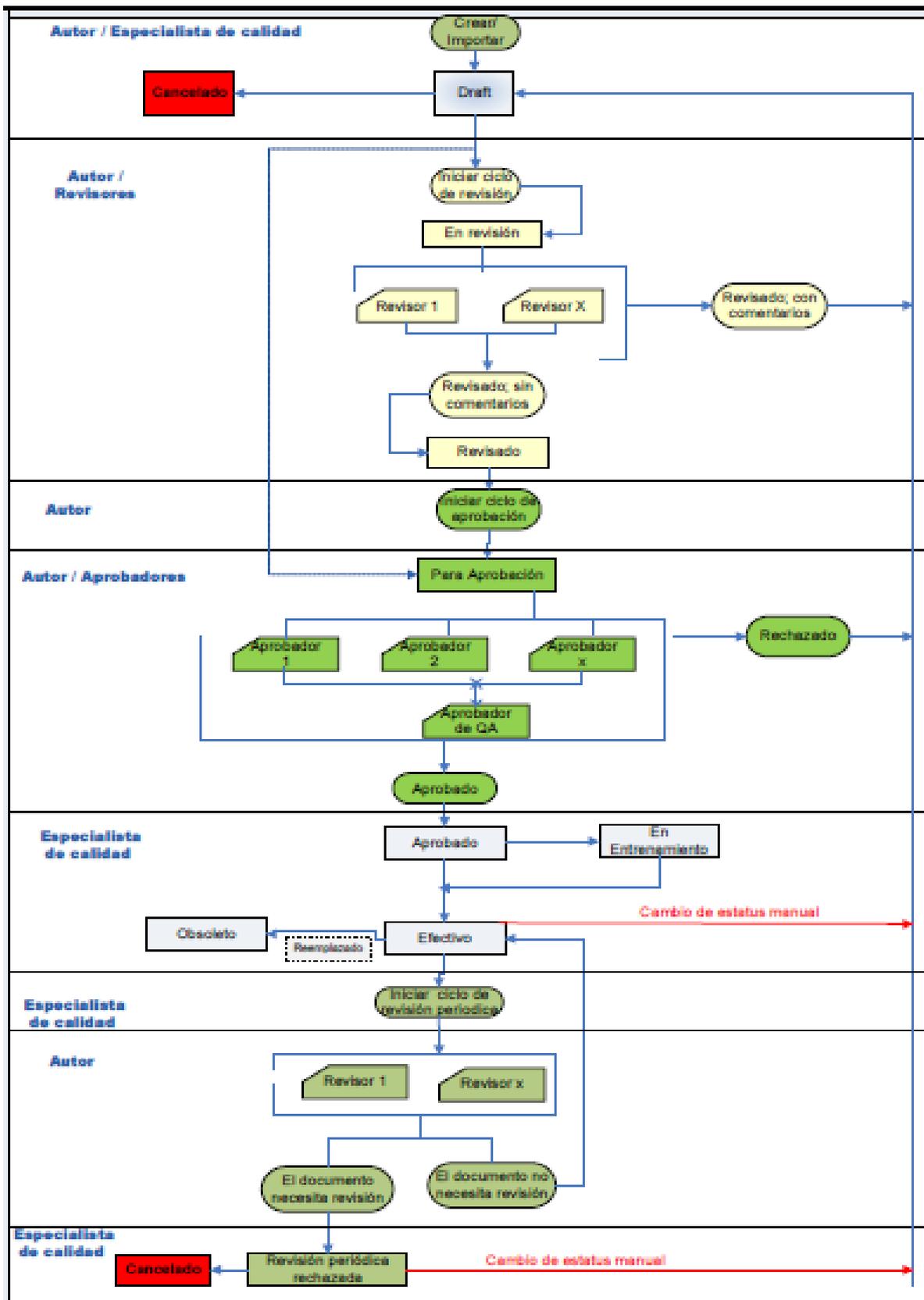


Figura 13 Ejemplo del Flujo de Revisión y Aprobación del Sistema Documental *first Doc*®

6.8 Aportación de la Industria Farmacéutica a la Economía en México

Actualmente 12 de las 20 empresas farmacéuticas más importantes en el mundo tienen operaciones en México. En América Latina, México es el segundo país productor más grande de medicamentos, que en el 2017 representaba 41,473 empleos, y que actualmente acorde a la CANIFARMA genera 90,000 empleos directos y 400,000 indirectos (Pro México Inversión y comercio, 2018).

El crecimiento de la industria farmacéutica en México trae diferentes beneficios a la población además de generar empleos, dado que permite tener disponibles medicamentos para garantizar la salud.

México cuenta con alrededor de 125 millones de habitantes para quienes se debe de contar con un sistema de salud que brinde la atención a enfermedades crónicas asociadas al aumento de esperanza de vida promedio, se debe de garantizar la disponibilidad de medicamentos (<https://www.inegi.org.mx/app/areasgeograficas/>, 12/09/2020).

6.9 Industria Farmacéutica en México VS Industria Farmacéutica Extranjera

En México COFEPRIS promueve el desarrollo económico, a través de la regulación sanitaria, eliminando barreras y simplificando trámites, ya que

regula 44 centavos de cada peso gastado en los hogares en México, a través de 3 categorías:

1. Alimentos, bebidas y tabaco (34 %)
2. Artículos para el cuidado de la salud (56.2)
3. Artículos para el cuidado personal (7.3)

La industria farmacéutica a nivel mundial representó el 40% del mercado mundial en el 2017. 25 empresas farmacéuticas controlan cerca del 50% del mercado mundial, México tiene aproximadamente 54 tratados y acuerdos comerciales con países de todo el mundo, los cuales son aprovechados por la industria farmacéutica.

6.10 Impacto de las BPD y consecuencias de NO Contar con un Sistema Documental Adecuado

El desarrollo de medicamentos es un proceso largo, costoso y complejo y se tiene la incertidumbre de que realmente tenga éxito. Los documentos que se generan deben estar controlados y resguardados por un sistema documental que permita poder demostrar ante una autoridad sanitaria que el producto es funcional y cumple con todos los estándares de seguridad y calidad cuando se requiera; Los procesos donde la documentación será requerida son:

- Obtener registro sanitario y/o renovarlo
- Solicitar cambios en la formulación, fabricación,
- Cambios en los sitios de fabricación, de acondicionamiento

- Cambios en la caducidad
- Cambios en la información para prescribir
- Cambios en marbetes

Un CBPF es un documento emitido por la autoridad sanitaria de un país, posterior a una visita de verificación sanitaria realizada a un establecimiento, para confirmar su estado de cumplimiento de las BPF conforme a las disposiciones jurídicas aplicables.

Estos certificados son necesarios en diversos trámites, de acuerdo con el Reglamento de Insumos para la Salud, un CBPF es requerido en;

- Liberación de un medicamento biotecnológico de importación.
- Obtener registro sanitario de un medicamento ya sea de fabricación nacional o extranjera.
- Prórroga a registro sanitario.
- Registro de medicamentos que contengan moléculas nuevas.

No contar con certificado CBPF, implica no poder comercializar medicamentos, porque no se puede demostrar que los productos que se quieren comercializar cumplen con los atributos de calidad.

Del 2015 al 2019 COFEPRIS emitió 37 alertas sanitarias en medicamentos, de los cuales 13 fueron por comercializar medicamentos sin contar con un registro sanitario y/o documentación legal, como licencia sanitaria y CBPF, 18 fueron por medicamentos falsos, y las otras 6 por otros motivos que incumplieron con la calidad del medicamento; como caducidad incorrecta, defecto de producto y perfil desfavorable.

7 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las BPD tienen por objetivo principal mitigar o disminuir los riesgos en la producción farmacéutica con la finalidad de comercializar productos de calidad. Con base en que todo lo que se haga se encuentre documentado y que solo se realice lo que se tiene escrito.

Considerando guías internacionales como las de la World Health Organization (WHO), las de The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), las de The International Organization for Standardization (ISO), en cada país se van estableciendo los requisitos a cumplir en las BPD. Para el caso de México, en el año del 2018, el país inició como miembro del esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S). Actualmente los Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación emitidos por COFEPRIS son reconocidos en los diferentes países que son miembros de la PIC/S, la cual se compone de aproximadamente 53 agencias reguladoras a nivel mundial. A su vez COFEPRIS reconoce certificados emitidos por estas mismas agencias reguladoras, esto permite una reducción de costos y agilidad en trámites para las empresas farmacéuticas lo que permite a los pacientes poder tener acceso a una mayor diversidad de medicamentos (www.ich.org y <https://www.iso.org>, 12/09/2020).

Para que México lograra formar parte de ese grupo, previamente se modificaron diferentes normas aplicables a la industria farmacéutica. El 05 de febrero del 2016 se publicó la NOM-059- SSA1-2015, Prácticas de Fabricación de Medicamentos, la cual se alineó a diferentes guías

internacionales y se armoniza con las buenas prácticas de fabricación de diferentes agencias sanitarias.

Esta norma actualizada es, a comparación con las versiones anteriores, más estricta, pues establece que los diferentes tipos de documentos que debe contar una empresa farmacéutica deben presentarse de manera conjunta como parte de un sistema documental, el cual se debe diseñar, planificar, mantener y someter a mejora continua.

La norma vigente tiene alcance a toda la documentación de todo el ciclo del producto, es decir desde la fabricación del medicamento en fase de investigación, hasta la discontinuación del medicamento.

Por lo anterior, es importante evaluar acorde a los recursos de la empresa el sistema documental más conveniente a implementar, el cual permita dar cumplimiento a todos los requisitos regulatorios.

En la revisión de la evolución de los requerimientos de calidad, se encontró que cada vez la regulación sanitaria es más estricta, en caso de que un medicamento que posiblemente obtuvo su registro sanitario en los años 70 y que por ejemplo en 2019 se requiere prorrogar, la documentación que se presente ante la autoridad sanitaria debe ser capaz de demostrar que se cumple con las BPF actuales.

En México, la COFEPRIS ha detectado incumplimientos a las Buenas Prácticas de Fabricación, las alertas han sido de calidad aplicables a

medicamentos, con evidencias de que se pueden encontrar ilegalmente en el mercado, medicamentos sin la documentación necesaria que respalde que es un producto que cumple con normas de calidad y medicamentos que pueden ocasionar riesgo a la salud de la población y/o comprometen la vida de ésta. En la Gráfica 1 se muestran las 37 alertas sanitarias de medicamentos del 2015 al 2019 que ha emitido la COFEPRIS.

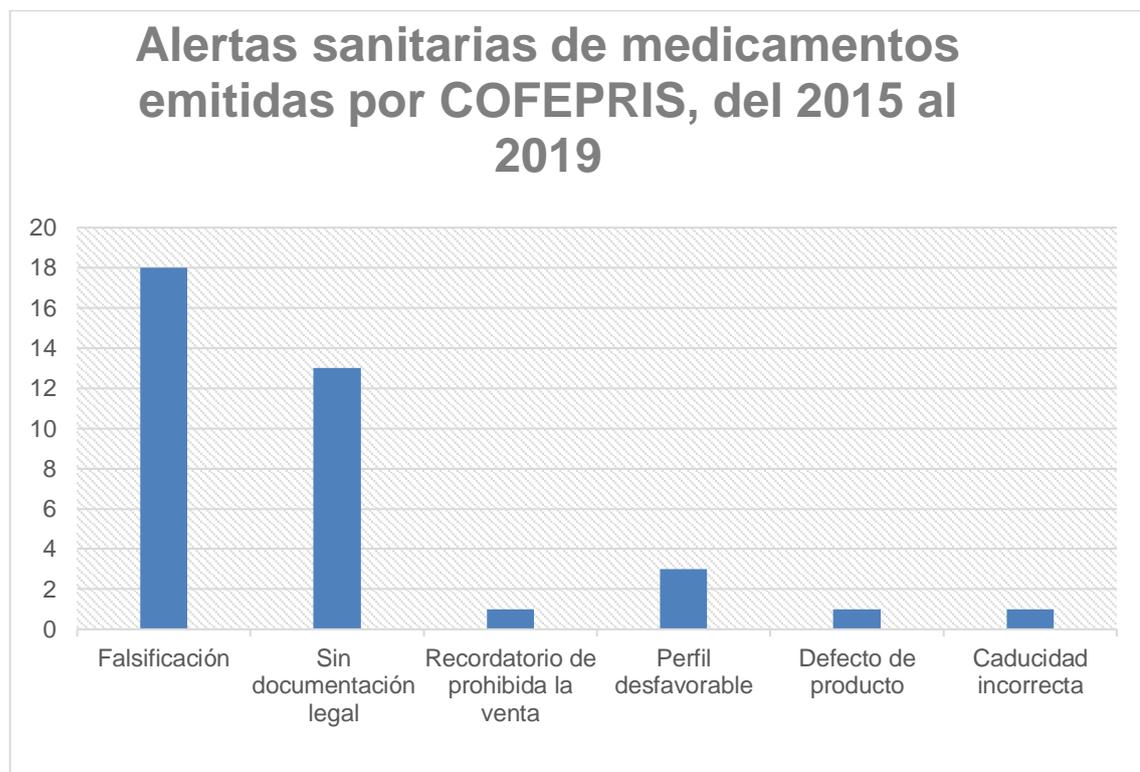


Figura 14 Alertas Sanitarias de Medicamentos Emitidas por COFEPRIS, del 2015 al 2019.

Las alertas mencionadas muestran que a pesar de que la autoridad sanitaria en México se ha alineado a estándares internacionales, a la población ha llegado medicamento que no cumple con los estándares de calidad necesarios para ser consumido.

En las alertas revisadas se encontraron 3 relacionadas al perfil de seguridad del medicamento ver *Tabla 5*.

Como se puede ver por ejemplo la Ranitidina, después de estar en el mercado por más de 30 años, se ha encontrado efectos negativos, lo cual se ha podido sustentar con la documentación que se ha generado a lo largo de su ciclo de vida (Wikipedia, 2020).

En la revisión de la historia de las BPF se observó que precisamente este tipo de situaciones son las hacen visible que los estándares de regulación sanitaria deben ser más estrictos.

También hay casos donde con el paso del tiempo los medicamentos siguen siendo confiables para el consumo, como la Aspirina® que es comercializada desde 1899, Sedalmerck® lleva más de 80 años en el mercado (Bayer de México, 2017), (Sedalmerck, una historia de alivio, 2016).

Tabla 5. Alertas por Perfil de Seguridad Desfavorable

Fecha	Nombre de Alerta	Principio Activo y/o nombre comercial	Defecto reportado
29 oct 19	Aviso Preventivo Ranitidina 29102019	Productos que contengan el principio activo Ranitidina	Seguimiento al comunicado del 05 oct del 2019. Contiene impureza que causa cáncer.
24 may19	39_Alerta_Sanitaria_veraliprida_24052019	Aclimafel, principio activo Veraliprida	Perfil de seguridad es desfavorable.
20 jul18	37_Comunicado_Valsartan_20072018	Productos que contengan el principio activo Valsartan del fabricante Zhejiang Huahai Pharmaceutical CO. LTD (China)	Notificaciones internacionales sobre el defecto de calidad del principio activo Valsartan.

A nivel empresarial que una farmacéutica tenga alertas de seguridad emitidas por la autoridad sanitaria es perjudicial porque debe invertir en el retiro de producto, reparar daños en caso de existir, la credibilidad ante los consumidores e incluso la pérdida de la licencia sanitaria y/o CBPF.

En las alertas revisadas, se encontraron 2 en las que los dueños del registro sanitario del medicamento tuvieron que retirar producto del mercado porque tenían defecto de calidad ver *Tabla 6*.

Tabla 6 Alertas por defecto de calidad

Fecha	Nombre de alerta	Principio Activo y/o nombre comercial	Defecto reportado
17 abr 19	38_Comunicado_Aurax_17042019	Productos Alopurinol y Dinitrato de Isosorbida de la marca Aurax	Error en el empaque de los productos.
04 ene 18	34_Comunicado_TENALIF_04012018	Tenalif	Error en la caducidad La estabilidad solo sustenta caducidad de 18 meses y no 24 meses como dice la etiqueta.

Las farmacéuticas tienen la responsabilidad de abastecer a la población y evitar poner en riesgo la salud de los pacientes por desabasto.

Cuando se tiene todo bien documentado, desde que se desarrolla un medicamento hasta que sale a la venta y es distribuido, la empresa farmacéutica dueña del registro sanitario puede responder a cualquier auditoría y/ o queja de

algún paciente porque todo estará respaldado y disponible para hacer frente a lo que se presente.

En las alertas revisadas, 19 fueron sobre producto falsificado ver Tabla 7, las empresas dueñas de los registros sanitarios deben ser capaces de demostrar ante la autoridad sanitaria que el producto fue falsificado y que el producto no es resultado de alguna deficiencia de calidad por parte de ellos, la documentación que se tenga deberá:

- ✓ Poder demostrar que no son lotes fabricados por ellos.
- ✓ Si el lotificado del producto falsificado es el mismo que el producto original, se deberá mostrar donde fueron distribuidos los lotes originales para poder detectar en que parte de la cadena de distribución se introdujo el producto falsificado.
- ✓ Poder demostrar la autenticidad de los empaques primarios y secundarios del producto falsificado.
- ✓ Tener trazabilidad de la distribución del medicamento, así como la documentación que respalde la venta legal del producto.

Tabla 7 Alertas por falsificación de producto

Fecha	Nombre de alerta	Producto	Observación
11 nov 19	45_Comicado_BIOMESINA_COMPU ESTA_11	Biomesina	1 lote falsificado.
08 oct 19	43_Alerta_Probi_RhoD_22102019	Probi-RhoD	Falsificación y venta ilegal
03 oct 19	42_Alerta_Estomaquil_22102019	Estomaquil	2 lotes falsificados
23 jul 19	40_Alerta_Sanitaria_Herceptin_230720 19	Herceptin	5 lotes falsificados
06 jul 18	36_Alerta_sanitaria_Epclusa_03072018	Epclusa	1 lote falsificado
12 abr 18	35_Alerta_Sanitaria_TRADOL_1204201 8	Tradol	1 lote falsificado
16 oct 17	33_Alerta_Sanitaria_Krytantek_ofteno_ 16102017	Krytan tek Ofteno	2 lotes falsificados
12 jul 17	32_Alerta_Sanitaria_Janssen_Evra_120 72017	Parches Evra	1 lote falsificado
13 jul 17	29_Alerta_sanitaria_OCTAGAM_20170 713	Octagam 10%	1 lote falsificados
20 abr 17	28_Alerta_Sanitaria_CUROSURF_elab orado_por_Chiesi_M_xico_28042017	Curosurf	4 lotes falsificados
27abr 17	27_Alerta_sanitaria_Janssen_EVRA_27 042017_1	Parches Evra	1 lote falsificado
17 oct 16	26_Alerta_PROBIOMED_PROTOPHIN _16102016	Protophin 16 UI	2 lotes falsificados
09 mar 17	25_Alerta_sanitaria_Pentrexyl_09_03_2 017	Pentrexyl	1 falsificado
23 nov 16	22_Alerta_sanitaria_Ulcoderma_unguen to_23_11_2016	Ulcoderma	1 lote falsificado
15 dic 16	21_Alerta_sanitaria_Norditropin_40_UI_ 15_12_2016	NORDITROPIN 40 IU	4 lotes falsificados
22 mar 16	18_Alerta_Sanitaria_CRESTOL_lote_L7 1456_22032016	Crestor	1 lote con falsificación de empaque secundario
08 jun 15	13_Comicado_SYNAGIS_Lote31736 TF_08062015	Synagis	1 lote falsificado
08 may 15	12_Comicado_ZOFRAN_Lote_3515_ A_3516A_08052015	Zofran	2 lotes falsificados

También se encontró en las alertas revisadas, que 13 de ellas son por productos que se encuentran en el mercado sin aprobación por parte de COFEPRIS (ver *Tabla 8*), lo que quiere decir que no hay ningún tipo de documento que avale que son de productos de calidad y que pueden ser consumidos.

Tabla 8 Alertas por productos sin aprobación para ser comercializados

Fecha	Nombre de alerta	Nombre comercial	Defecto reportado
06 nov 19	46_Alerta_Sanitaria_BICARUVAS_06112019	Bicaruvás	Sin registro sanitario, comercializado en internet.
29 oct 19	44_Alerta_Sanitaria_MESOFRANCE_29102019	Mesofrance Varios productos	Diferentes productos de la marca Mesofrance, no aprobados por COFEPRIS.
16 ago 19	41_Alerta_Sanitaria_MEROPENEM_trihi dratado_16082019	Meropex	No aprobado por COFEPRIS.
28 jul 17 14 sep 16	31_Alerta_Sanitaria_Productos_Kimi_Farm_29082017 20_Alerta_Sanitaria_PRODUCTOS_KIMI_FARM_14092016	10 productos de Kimi Farm Internacional S.A. de C.V.	10 Productos sin RS, empresa sin GMP ni licencia sanitaria
13 jul 17	30_Alerta_Sanitaria_Proflax_F_13072017	Proflax- F	Producto y empresa sin aprobación de COFEPRIS.
07 nov 17 25 ago 16	24_Alerta_Sanitaria_RACEL_Actualización_07_11_2017 19_Alerta_sanitaria_RACEL_25082016	20 productos de Racel, S.A de C.V.	Productos sin registro sanitario, no aprobados por COFEPRIS
30 ene 17	23_Alerta_sanitaria_Kit_detección_VIH_30_01_2017	Kit para detención de VIH	Sin registro sanitario
09 mar 16	17_Alerta_sanitaria_VACUNA_HOMEOPÁTICA_INFLUENZA_09042016	Vacuna homeopática contra Influenza	Sin registro sanitario
18 dic15	15_Comunicado_APLICACIONES_GIRARCAMP'S_18122015	Aplicaciones Farmacéuticas Girarcamp's	14 productos sin registro sanitario
26 nov 15	14_Alerta_sanitaria_VACUNA_CONTRA_LA_DIABETES_26112015	Vacuna contra la diabetes	Producto sin aprobación de COFEPRIS
14 ene 2015	11_Alerta_sanitaria_POLYDOACLEROL_14012015	Polydosclerol (polidocanol)	Producto de venta en internet sin registro sanitario

8 CONCLUSIONES

Se revisaron los lineamientos vigentes para la implementación de las BPD en la industria farmacéutica en México para cumplir con la Regulación Nacional actual, se encontró que la normatividad aplicable a nivel nacional se encuentra homologada con diferentes agencias de regulación sanitaria.

La norma NOM-059- SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos se encuentra homologada internacionalmente con las BPF, lo que permite que un CBPF emitido por la COFEPRIS tenga validez en diferentes países, lo que facilita que medicamentos fabricados en México puedan comercializarse en otros países.

Se revisó la evolución de los requisitos en el cumplimiento de las buenas prácticas de documentación a nivel nacional e internacional, en donde se puede apreciar que cada vez son más estrictos y que han evolucionado considerando los diferentes eventos que se han presentado, con lo que se pretende que los medicamentos sean de calidad, seguros y eficaces. Aun así, de acuerdo a las alertas de calidad emitidas por la COFEPRIS, es posible que a la población llegue medicamentos carentes de un sustento científico y que los valide como aptos para ser consumidos, pero también, podemos encontrar medicamentos que llevan muchos años en el mercado y que con el paso del tiempo y actualizaciones de regulación sanitaria siguen demostrando que son aptos para su consumo.

Se describió el impacto del cumplimiento e incumplimiento de las buenas prácticas de documentación a nivel científico, empresarial y social. Un medicamento que se encuentre accesible a la población es un ganar tanto para la empresa como para los pacientes que lo requieren. En caso de que a la población pueda llegar medicamento que con el paso del tiempo se descubra que puede causar algún daño al paciente, esto puede ocasionar el retiro del producto del mercado, cierre de la empresa que lo fabrica, e indemnización a los afectados. Por tanto, es de suma importancia mantener la documentación de un medicamento desde su desarrollo hasta tiempo después de que sale del mercado para poder hacer frente a cualquier situación que se presente.

Se mencionaron los requisitos mínimos en la implementación de las buenas prácticas de documentación de acuerdo con la regulación nacional actual, la cual se encuentra homologada con los estándares internacionales.

Se presentó un panorama general de los lineamientos necesarios para la implementación y mantenimiento de las BPD en la industria farmacéutica en México, de acuerdo con la normatividad vigente y las perspectivas que se tienen de las mismas.

De lo anterior, es importante resaltar lo siguiente;

- En todo sistema de calidad es fundamental dar cumplimiento a las BPD, independientemente de que se use un sistema electrónico, manual o híbrido, ya que al implementar y/o mantener en mejora continua el sistema documental se logra:

- Alcanzar los objetivos de calidad de la empresa, cumplimiento a la regulación y satisfacer las necesidades del cliente.
- Tener documentos claros donde se describen todas las actividades de todo el personal involucrado en la fabricación de los medicamentos.
- Tener evidencia de que el producto es seguro.
- Disminución de observaciones en auditorías.
- Tener evidencia y trazabilidad para dar seguimiento a algún problema e investigación relacionado con la calidad del producto y poder tomar decisiones correctas.
- Mayor productividad para poder prevenir y/ o detener liberación de producto, poder dar seguimiento a investigaciones y evitar sanciones legales por retiro de producto del mercado.

Se revisaron las alertas sanitarias emitidas por COFEPRIS del periodo 2015 al 2019, en donde se pudo apreciar que aún con los cambios para alinear la normatividad aplicable a la industria farmacéutica, ésta debe tener bien documentado todo lo que hace para poder demostrar que los productos que comercializa cumplen con la calidad adecuada para ser consumidos. Aunque ya haya pasado muchos años desde que se haya otorgado el registro sanitario del medicamento, la documentación debe ser capaz de demostrar que aún con estándares de calidad más altos, el medicamento puede ser consumido sin causar algún daño al paciente.

Con todo lo anterior se dio un panorama general de los lineamientos para la implementación de las BPD en la industria farmacéutica en México, se mencionó

la importancia de tener todo lo que se hace documentado acorde a la normatividad vigente.

9 PERSPECTIVAS

A nivel nacional la industria farmacéutica cumple con estándares internacionales y homologados de calidad, lo que da como resultado que como población tengamos acceso a una mayor diversidad de medicamentos. De lo anterior, se sugiere que la norma este en constante homologación con las guías internacionales.

La manera en que la empresa farmacéutica demuestra cumplir con los estándares ya mencionados es por medio de lo que se tiene documentado, por lo que es de suma importancia que el sistema documental que se tenga sea lo suficientemente robusto para cumplir los requisitos establecidos en las normas aplicables a la industria farmacéutica.

Como Químico Farmacéutico Biólogo es vital mantenerse actualizado en la normatividad, contribuir para aplicarla y poder garantizar a los pacientes que los medicamentos que consumen son seguros, eficaces y son de calidad.

Teniendo en cuenta el panorama actual, en el cual muchas veces se realizan desarrollos con cierta premura, es importante que la autoridad sanitaria realice revisiones documentales adecuadas, particularmente de medicamentos y

vacunas que fueron fabricados en otros países, para garantizar su seguridad y eficacia en la población.

Se espera que autoridades sanitarias mantengan o incrementen su posición nivel internacional como agencia sanitaria reguladora para que la población tenga el beneficio de poder acceder en tiempo y forma a una amplia gama de medicamentos.

Es importante tener ética para reportar, eliminar y/o disminuir anomalías en medicamentos, que puedan representar un riesgo en la salud; y pedir que nuestra autoridad sanitaria exija y revise la documentación que respalde que los medicamentos que nos llegan del extranjero son de calidad, seguros y eficaces.

10 REFERENCIAS

1. Bayer de México, S. d. (2017). *Acerca de la Aspirina, historia*. Recuperado el febrero de 2021, de <http://www.aspirina.com.mx/es/acerca-de-la-aspirina/historia/>
2. CANIFARMA. (mayo de 2020). *CANIFARMA*. Recuperado el mayo de 2020, de <https://canifarma.org.mx/datoseconomicos.html>
3. CANIFARMA. (s.f.). *canifarma*. Recuperado el mayo de 2020, de <https://www.canifarma.org.mx/Noticias/Economia/Notas/inversiones.php>
4. COFEPRIS. (11 de 09 de 2020). *Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios*. Obtenido de COFEPRIS: HTT
5. Cosío, R. G. (14 de febrero de 2017). *Industria Farmacéutica Mexicana*. (NOTIMEX, Entrevistador)
6. Dirección de la Promoción de la Calidad Alimentaria-S.A.G.P. y A. (s.f.). *Buenas Practicas de Manufactura(BPM) Cómo hacerlo bien la primera vez... y siempre*. *Revista de Alimentos Argentinos No. 3*.
7. Elena, L. G. (2015). *El derecho a la salud en México. Problemas de su fundamentación*. México: Comisión Nacional de los Derechos Humanos.
8. KPMG. (2019). *La industria farmacéutica mexicana. Actualidades 2019*. México. Obtenido de kpmg.com.mx.
9. Levin Papantonio. (01 de 09 de 2020). *Administración de Alimentos y Medicamentos: historia y visión General*. Florida, Pensacola, Estados Unidos de America.
10. López Tricas José Manuel. (04 de septiembre de 2015). *Info-Farmacia.com*. Obtenido de <http://www.info-farmacia.com/historia/talidomida-la-historia-de-un-medicamento-maldito>
11. M, L. L. (1987). Estado actual de la industria farmacéutica en México: avances y problemas. *Salud Pública*, 29: 245-254.
12. Pro México Inversión y comercio. (2018). *La industria farmacéutica en México*. México: Secretaría de Economía.
13. Quintanar, M. d., Ramírez Peña, C., & de la Rosa Hernández, M. Á. (julio-agosto de 2016). XV años protegiendo la salud de los mexicanos. *Revista COFEPRIS*, 18-22.
14. Rogelio Godínez Reséndis, P. A. (2014). El surgimiento de la industria farmacéutica en México (1917-1940). *Revista Mexicana de ciencias Farmacéuticas*, 55-68.

15. Salud, S. d. (14 de 12 de 1994). NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. México.
16. Salud, S. d. (22 de 12 de 2008). NOM-059-SSA1_2006, Buenas Practicas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de Medicamentos. México.
17. Salud, S. d. (15 de 03 de 2013). NOM-059-SSA1-2013, Buenas Practicas de Fabricación de Medicamentos. México.
18. Sanitarios, C. F. (23 de agosto de 2016). *cofepris*. Obtenido de <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/alertas-sanitarias-de-medicamentos>
19. Sanitarios, C. F. (25 de noviembre de 2019). *cofepris*. Obtenido de <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/tomas-varios-medicamentos-apoya-a-la-farmacovigilancia-reportando-las-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-227918?idiom=e>
20. Secretaria de Economía. (10 de mayo de 2015). *Secretaría de Economía>Acciones y programas*. Obtenido de <https://www.gob.mx/se/acciones-y-programas/comercio-exterior-paises-con-tratados-y-acuerdos-firmados-con-mexico>
21. Secretaría de Salud. (05 de 02 de 2016). NOM-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. México.
22. *Sedalmerck, una historia de alivio*. (2016). Obtenido de <https://www.sedalmerck.mx/es/inicio/historia-alivio.html>
23. who. (11 de 09 de 2020). *who*. Recuperado el septiembre de 2019, de <https://www.who.int/es>
24. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. (2016). *Annex 5 Guidance on good data and record management practices*.
25. Wikipedia. (26 de diciembre de 2020). *Wikipedia*. Recuperado el marzo de 2021, de <https://es.wikipedia.org/wiki/Ranitidina>
26. World health Organization. (2010). *Annex 1 Who good practices for pharmaceutical quality control laboratories*. Who Technical Report Series, No. 957.