



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**AUDITORÍAS: PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-  
OPERATION SCHEME**

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**MAYDALI DELGADILLO MARTÍNEZ**

**TUTOR**

**MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: **MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS**

**VOCAL:** Profesor: **JUAN MANUEL RODRÍGUEZ**

**SECRETARIO:** Profesor: **LUIS JESÚS GARCÍA AGUIRRE**

**1er. SUPLENTE:** Profesor: **MARTHA ELENA ALCÁNTARA GARDUÑO**

**2° SUPLENTE:** Profesor: **JORGE RAAEL MARTÍNEZ PENICHE**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, FACULTAD DE QUÍMICA.**

**ASESOR DEL TEMA:**

**María del Socorro Alpízar Ramos**

---

**SUSTENTANTE (S):**

**Maydali Delgadillo Martínez**

---

## TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
ABREVIATURAS -----	1
INTRODUCCIÓN -----	2
OBJETIVOS -----	5
<b>Capítulo I</b>	
AUDITORÍAS, CONCEPTO GENERAL	
1.1. ¿Qué es una auditoría? -----	6
1.2. Tipos de Auditoría -----	7
1.2.1. Auditorías Internas -----	7
1.2.2. Auditorías externas -----	7
1.2.3. Auditorías de certificación -----	8
1.3. Metodología de la auditoría -----	8
1.4. Objetivo de las auditorias en las empresas -----	9
<b>Capítulo II</b>	
AUDITORIAS EN EL GIRO FARMACÉUTICO Y SU IMPORTANCIA	
2.1. Definición -----	10
2.2. Tipos de Auditoría -----	10
2.2.1. Auditorías Internas (autoinspecciones) -----	10
2.2.2. Auditorías a proveedores -----	11
2.2.3. Auditorías de entidades regulatorias (de certificación) -	11
2.3. Proceso de Auditoría -----	12
2.4. Importancia de las Auditorias -----	13
<b>Capítulo III</b>	
AUTORIDAD SANITARIA MEXICANA	
3.1. COFEPRIS -----	14
3.2. Reconocimiento internacional -----	14
3.3. Visitas de Verificación Sanitaria -----	17
3.4. Certificado de buenas Prácticas de Fabricación -----	18
3.5. Acuerdos de Equivalencia -----	18
3.6. Registro Sanitario -----	21
<b>Capítulo IV</b>	
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SQUEME (PIC/S)	
4.1. ¿Qué es el Pharmaceutical Inspection Co-operation Squeme? -----	23
4.2. Propósitos del esquema -----	23
4.3. Autoridades participantes -----	24
4.4. Organización -----	25

4.5. Intercambio de información -----	27
4.6. Alertas -----	28
4.7. Lista de verificación Revisada de PIC/S -----	28
4.8. COFEPRIS en PIC/S -----	33

## **Capítulo V**

### CAMBIOS EN LA NORMATIVIDAD Y LA REGULACIÓN MEXICANA

5.1. Evolución en la Normatividad y Regulación Mexicana una vez en PIC/S -----	34
5.2. Estrategia -----	36
5.2.1. Normatividad -----	36
5.2.2. Procesos -----	36
5.3. Sistema de gestión de riesgos -----	37
5.4. Visitas de Verificación -----	38
5.4.1. Antes de la aplicación en PIC/S -----	38
5.4.2. Después de la aplicación en PIC/S -----	39
5.5. Impactos -----	39

## **Capítulo VI**

DISCUSIÓN -----	40
CONCLUSIONES -----	50
REFERENCIAS -----	51

## ABREVIATURAS

API	Active Pharmaceutical Ingredient
ARN	Agencia Reguladora Nacional
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
BPFD	Buenas Prácticas de Fabricación y Documentación
CAPA	Acciones Correctivas y Acciones Preventivas
cBPF	Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación
COFEPRIS	Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios (Agencia Reguladora de México)
DM	Dispositivos Médicos
DMS	Documento Maestro del Sitio
EMA	European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)
FDA	Food and Drugs Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos: Estados Unidos de América)
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMLC	Official Medicines Laboratories
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (Esquema de Cooperación para la Inspección Farmacéutica)
PT	Producto Terminado
SGC	Sistema de Gestión de Calidad
SS	Secretaría de Salud
TGA	Therapeutic Goods Administration (Administración de Bienes Terapéuticos: Australia)

## **INTRODUCCIÓN**

Para poder comercializar un medicamento dentro del territorio mexicano, es necesario que éste cuente con un Registro Sanitario, el cual se obtiene mediante un trámite que se realiza ante la dependencia gubernamental que representa a la Secretaría de Salud. Para obtener dicho registro es indispensable presentar diversos documentos que serán evaluados para asegurar el cumplimiento de las normas aplicables y garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los productos; un requisito de gran relevancia es contar con los certificados de Buenas Prácticas de Fabricación (cBPF) tanto de los API's como de PT's; éstos son obtenidos a través de una visita de verificación por parte de la Agencia Reguladora de México, siendo la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios el órgano responsable de esta actividad.

De acuerdo con el Reglamento de Insumos para la Salud, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de 180 días naturales si se trata de medicamentos que incluyan ingredientes activos y con indicaciones terapéuticas ya registrados en México, 240 días naturales si son ingredientes activos que no están registrados en los Estados Unidos Mexicanos pero se encuentran registrados en su país de origen y finalmente 180 días naturales cuando los medicamentos contengan moléculas nuevas, después de haber tenido sido evaluados por el Comité de Moléculas Nuevas. Finalmente, en el caso de que el solicitante presente informe técnico favorable expedido por un Tercero Autorizado por la Secretaría los plazos se reducirán a la mitad. (RIS, art. 166)

Adicional a los tiempos establecidos por la ley (6 y 8 meses de evaluación), existe un retraso principalmente por parte de la industria farmacéutica extranjera en cuanto al Registro de nuevos medicamentos, ya que uno de los principales factores es el tiempo de emisión del cBPF

por parte de COFEPRIS debido a la cantidad de visitas de verificación que realiza tanto a fabricantes de APIs como a fabricantes de PTs que provienen de países con los cuales la SS no tiene celebrados acuerdos de reconocimiento de cBPF.

Con base en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos, una auditoría se define como el proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar el nivel en que se cumplen los criterios establecidos.<sup>[1]</sup>

Ahora bien, el presente trabajo describe un panorama general de las auditorías y así mismo su aplicación dentro de la industria farmacéutica, incluyendo su importancia para la fabricación de un principio activo o medicamento enfocándose a los medicamentos de uso humano; así mismo, también expone los cambios que se han realizado tanto en la Normatividad Mexicana como en el proceso de obtención de trámites a partir de que la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios pasó a formar parte del Esquema de Cooperación para la Inspección Farmacéutica (PIC/S).

Con base en los datos disponibles en el sitio web de PIC/S, se realizará un breve análisis de los documentos que ofrece PIC/S a los países que lo integran y que tienen como objetivo llevar a cabo visitas de verificación con resultados más objetivos y optimización de recursos para el reconocimiento y emisión de los certificados de BPF, respectivamente, y de esta manera se pueda otorgar un documento confiable que logre ser aceptado por las demás Agencias Reguladoras pertenecientes al esquema, y por ende se disminuya el tiempo de obtención de registros sanitarios; facilitando que México, mediante los acuerdos de equivalencia y así mismo con la comunicación efectiva con tales países pueda



reconocer tanto los certificados de BPF como otro tipo de documentos intercambiables, y tener un mayor acceso a la gran variedad de medicamentos que se encuentran en el mercado internacional.

Así mismo, a raíz de este análisis se pretende detectar los puntos de mejora en la Normatividad y Regulación Mexicana para que COFEPRIS, como responsable dentro de la Industria Farmacéutica logre aumentar la calidad de las inspecciones y sea una fuente confiable para otros países en el tema de visitas de verificación.

El Esquema de Cooperación para la Inspección Farmacéutica (PIC/S, por sus siglas en inglés) es un acuerdo de cooperación entre las Autoridades Reguladoras en el campo de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de medicamentos. Está abierto a cualquier autoridad que tenga un sistema de inspección de BPF comparable.

Uno de sus objetivos es unificar el proceso para la realización de inspecciones por parte de la Entidad Regulatoria Sanitaria de cada uno de los países que lo conforman a través del desarrollo de normas comunes en el campo de las BPF.

Dentro de los propósitos que se tienen al pertenecer a este esquema, es disminuir el número de auditorías externas o bien, visitas de verificación destinadas a fabricantes y distribuidores de Principios Activos (API, por sus siglas en inglés) y medicamentos (PT, Producto Terminado), que exportan sus productos a los países que conforman dicho esquema.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Llevar a cabo un análisis de las recomendaciones por el Esquema de Cooperación para la Inspección Farmacéutica (PIC/S), para ejecutar una visita de verificación por parte de la Agencia Reguladora Nacional (COFEPRIS) y obtener un Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación que pueda ser reconocido por los países que pertenecen a dicho esquema.

### **Objetivos específicos**

- Analizar el valor de las visitas de verificación dentro del ámbito farmacéutico como herramienta esencial en la obtención del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.
- Revisar la importancia de la participación en PIC/S u otros esquemas en materia de regulación sanitaria para el reconocimiento de Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación y así mismo la relevancia que implica establecer acuerdos de equivalencia logrando así, un fácil acceso a medicamentos fabricados en otros países que sean seguros y eficaces.
- Discutir las ventajas actuales de pertenecer a este esquema, y de esta manera, realizar una proyección a largo plazo de los beneficios que seguirán presentándose.

# CAPÍTULO I

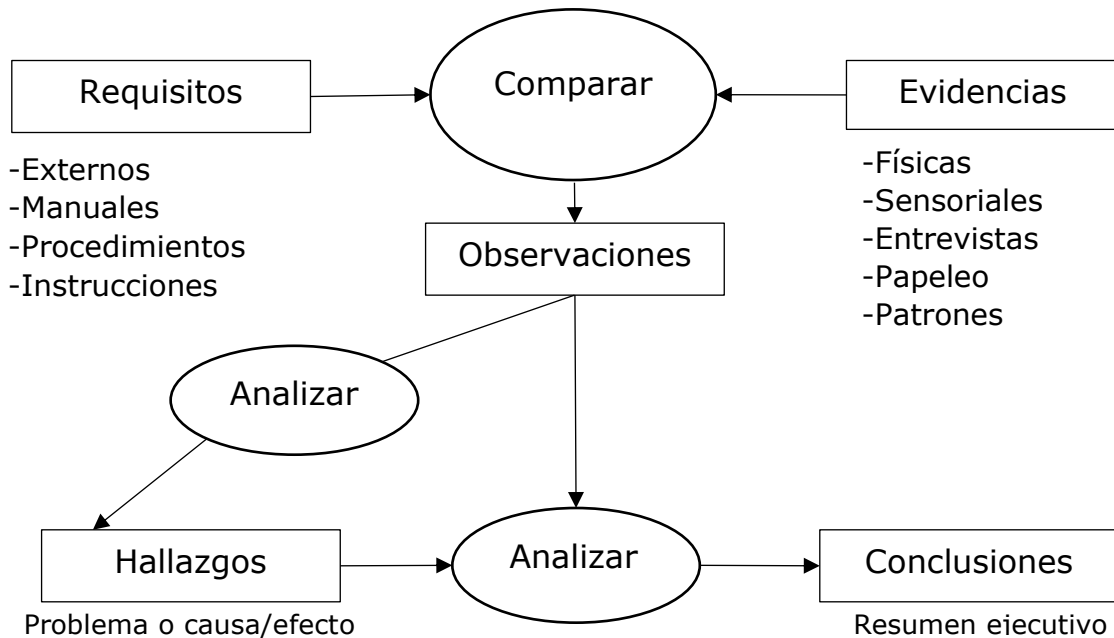
## Auditorías, concepto general.

### 1.1. ¿Qué es una auditoría?

Una auditoría es un proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar el grado en que se cumplen los criterios de auditoría. [5]

Una auditoría es revisar que los hechos, fenómenos y operaciones se den en la forma en que fueron planteados; que las políticas y procedimientos establecidos se han observado y respetado. Y así, evaluar la forma en que se administra y opera para aprovechar al máximo los recursos. [4] Además, *auditar* los registros significa ver si existen todos los documentos requeridos. Y si se ha comprobado la exactitud de dichos registros. [3]

En una auditoría, primero debemos tener *requisitos* para la actividad o la organización. A esto se le llama *base* de la auditoría. También debemos tener hechos relativos a la puesta en práctica de esos requisitos. A estos se le llama *evidencias*. Cuando se comparen los hechos con los requisitos se obtienen *observaciones*, que pueden ser buenas o pueden ser malas. Los auditores analizan estas observaciones buscando patrones, que se llaman *hallazgos*. A menudo, también se pide a los auditores que recopilen todas las observaciones, hallazgos, de lo que han observado, y a través de un análisis objetivo saquen *conclusiones*. Su producto, el *informe*, se presenta a la organización auditada para llevar a cabo las Acciones Correctivas y Preventivas, según corresponda. [3]



**Figura 1.** Modelo general de las auditorías. [3]

## 1.2. Tipos de auditoria

La auditoría puede ser realizada según tres diferentes conjuntos de auditores y auditados, las cuales son las más comunes: primera parte, segunda parte y tercera parte. [3]

### 1.2.1. Auditorías internas

Denominadas en algunos casos como “auditorías de primera parte” es aquella en la que la empresa analiza su propio sistema de calidad, se llevan a cabo por un equipo auditor de la misma empresa, por ejemplo, un grupo corporativo que audita una de las plantas, o una división que hace auditorías locales en una planta.

### 1.2.2. Auditorías externas

Incluyen las denominadas “auditorías de segunda parte” que son las que se llevan a cabo por partes que tienen un interés en la organización, tales

como clientes interesados en la gestión de la calidad que se lleva en la empresa, como garantía de los servicios que piensa contratar.

### **1.2.3. Auditorías de certificación**

Son auditorías de tercera parte, que se llevan a cabo por organizaciones independientes externas para la certificación del Sistema de Gestión de Calidad (SGC), tales organizaciones proporcionan también la certificación o el registro de conformidad con requisitos como los de la norma ISO 9001:2000. El auditor no pertenece a la organización del cliente, ni es un proveedor o una entidad reguladora. [5]

### **1.3. Metodología de la auditoría**

Para efectuarse de manera exitosa una auditoria deberá seguir una metodología, la cual se detallará a continuación:



**Figura 2.** Fases de desarrollo de una auditoría. [4]

Los informes o dictámenes son esenciales para cualquier compromiso de auditoria o certeza de cumplimiento, puesto que comunican los hallazgos

del auditor. Los usuarios dependen de este informe para tener certeza. Cabe mencionar que, un auditor puede imputársele responsabilidades por un informe de auditoría impreciso. [4]

#### **1.4. Objetivo de las auditorías en las empresas**

El objeto de la auditoria consiste en apoyar a los miembros de la organización en relación con el desempeño de sus actividades. Para ello la auditoria les proporciona análisis, evaluaciones, recomendaciones, asesoría y toda aquella información relacionada con todas las actividades revisadas por el auditor, la auditoría se encarga de promocionar un control efectivo o un mecanismo de prevención a un costo considerado como razonable. [4]

El servicio de auditoría constituye un apoyo a todos los miembros de la organización, ya que durante el desempeño de su trabajo sus propios conocimientos, experiencia y formación académica y profesional, les permiten estar en condición de externar opiniones, posturas y procedimientos en beneficio de la organización.

Las auditorías existen para dar confianza en la eficacia de un sistema de gestión y descubren oportunidades de mejora para la dirección de la organización. Así mismo, le dan confianza a dicha dirección, los clientes y a la sociedad en general.

La obtención de certificados de gestión se hace superando un proceso de auditoría que realiza una entidad independiente y en el que se evalúa el sistema de gestión de la organización. [5]

## **CAPITULO II**

# **Auditorías en el giro farmacéutico y su importancia.**

### **2.1. Definición**

Con base a las Normas Oficiales Mexicanas NOM-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos y NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos, una auditoría se define como el proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar el nivel en que se cumplen los criterios establecidos. [1,2]

### **2.2. Tipos de Auditoría**

#### ***2.2.1. Auditorías internas (autoinspecciones)***

De acuerdo con la NOM-059-SSA-2015, debe existir un sistema de autoinspección para la evaluación del Sistema de Gestión de Calidad y del nivel de cumplimiento en BPF.

Las auditorías de autoinspección deben ser conducidas por personal independiente al área auditada. Éstas también pueden ser realizadas por personal externo.

Los siguientes aspectos deberán evaluarse siguiendo un programa preestablecido para verificar su conformidad con los principios del Sistema de Gestión de Calidad:

Todas las autoinspecciones deberán quedar registradas. Los informes incluirán todas las observaciones realizadas durante las inspecciones y, en su caso, las propuestas de medidas correctivas y/o preventivas deberán registrarse en el sistema CAPA del establecimiento.

Los resultados de las autoinspecciones deben ser comunicados al personal involucrado. <sup>[1]</sup>

### **2.2.2. Auditorías a proveedores**

Así mismo las Normas NOM-059-SSA1-2015 y NOM-164-SSA1-2015 mencionan que, los establecimientos deben determinar con base en una evaluación de riesgos, aquellos proveedores de insumos que tengan un impacto en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento. Y de esta manera debe existir un procedimiento para la ejecución de auditorías a proveedores de insumos, prestadores de servicios de análisis, prestadores de servicios a sistemas críticos y equipos y maquiladores de procesos de fabricación.

Adicionalmente es necesario que exista un programa de auditorías periódicas, así como, contar con evidencia documental para demostrar el cumplimiento de este.

La periodicidad de las auditorías a proveedores debe establecerse con base al nivel de riesgo en el proceso, el impacto y en los reportes de calificación previos.

Los reportes de auditorías a proveedores deben formar parte del expediente de calificación del proveedor, <sup>[1]</sup> y deben incluir la clasificación de los hallazgos, no conformidades o desviaciones encontradas, así como las fechas compromiso para su corrección. En caso de detectar desviaciones críticas, éstas deben ser investigadas y generar acciones inmediatas con base en el nivel de riesgo. <sup>[2]</sup>

### **2.2.3. Auditorías de entidades regulatorias (de certificación)**

Finalmente, esta norma (NOM-059-SSA1-2015) establece que debe existir un procedimiento para la atención de auditorías de las Entidades Regulatorias que incluya y no se limite a:



- Recepción de la auditoría por el responsable sanitario o por la persona que éste autorice.
- Preparación de información a ser presentada.
- Registro, evaluación y cierre de no conformidades durante una auditoría de las Entidades Regulatorias.

Los resultados de este tipo de auditorías deben ser comunicados al personal involucrado en la ejecución de las acciones, así como a la dirección general o alta dirección. [2]

### **2.3. Proceso de Auditoría**

Para llevar a cabo una auditoría, deben existir procedimientos que establezcan el proceso de ejecución de una auditoría, el cual es necesario que contenga al menos:

- El alcance de cada tipo de auditoría
- La calificación del grupo auditor incluyendo: experiencia, entrenamiento, habilidades, disponibilidad e independencia.
- Proceso de ejecución: planeación, responsabilidades, requisitos, registros, reporte.
- La frecuencia de auditorías y el establecimiento de un programa permanente de auditorías.

Para el seguimiento de la auditoría es responsabilidad establecer un sistema para la implementación de las CAPAs resultantes de las no conformidades, quejas, devoluciones, fuera de especificaciones, auditorías, tendencias, y las que defina el propio sistema; donde se incluya el uso de herramientas técnicas y/o estadísticas para determinar la causa raíz, la definición de responsables y las fechas compromiso.

Se debe dar seguimiento a las CAPAs implementadas para verificar su efectividad. [1]

#### **2.4. Importancia de las Auditorías**

El objetivo de que una empresa farmacéutica cuente con un procedimiento de autoinspecciones y/o de auditorías de calidad radica en la evaluación de manera regular de la eficacia y la aplicación del Sistema de Gestión de Calidad. Con el motivo de asegurar la calidad en sus productos. <sup>[1]</sup>

## **CAPITULO III**

### **Autoridad Sanitaria Mexicana.**

#### **3.1. COFEPRIS**

El 5 de julio de 2001, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el “Decreto de Creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)” que estableció la organización y funcionamiento de un órgano administrativo desconcentrado de la Secretaría de Salud, con autonomía técnica, administrativa y operativa, responsable del ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitarios en los términos de la Ley General de Salud y demás disposiciones aplicables. [6]

Su objetivo es proteger a la población contra riesgos a la salud provocados por el uso y consumo de bienes y servicios, insumos para la salud, así como por su exposición a factores ambientales y laborales, la ocurrencia de emergencias sanitarias y la prestación de servicios de salud mediante la regulación, control y prevención de riesgos sanitarios. [6]

A partir del día 20 de agosto de 2020, a través del ACUERDO por el que se adscriben orgánicamente las unidades administrativas y órganos desconcentrados de la Secretaría de Salud, emitido el día 19 de agosto de 2020, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios está a cargo de la subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud.

#### **3.2. Reconocimiento internacional**

La COFEPRIS ha dado un giro de 180° en beneficio de la salud de la población. Fue en diciembre de 2011, el comienzo de este éxito, teniendo como objetivo principal fortalecer el acceso efectivo y oportuno de la población a un mercado debidamente abastecido con servicios y productos seguros, eficaces y de calidad a los mejores precios. [6]

El proceso de modernización emprendido por COFEPRIS a partir de 2011 ha buscado transformar las áreas operativas y administrativas de la Institución para cumplir con los más altos estándares de prácticas regulatorias a nivel internacional. Este fortalecimiento institucional ha abierto las puertas para compartir experiencias y trabajar de manera estrecha con otras agencias, para el fortalecimiento de las prácticas regulatorias regionales y mundiales en beneficio de la población. [9]

Hoy en día, México goza de una Autoridad Sanitaria con reconocimiento internacional por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), así como de las agencias sanitarias del mundo. COFEPRIS está catalogada como una Agencia Reguladora Nacional Nivel IV. [6] (**Nivel IV** Autoridad Nacional Reguladora competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos y vacunas en México). [7]

Con esta certificación se da la certeza a la población mexicana, de que los medicamentos y las vacunas que consumen se han probado bajo los estándares internacionales más altos y han mostrado ser seguros, eficaces y de calidad. [12]

Anteriormente, en la COFEPRIS, existían modificaciones pendientes en la regulación para eliminar barreras a la entrada del mercado y desorganización en el marco legal. Además, era una agencia sanitaria con poca presencia en la agenda internacional en materia de salud. [6]

A lo largo de los años, se han obtenido mejoras en el marco normativo para eliminar barreras de entrada al mercado. Por ejemplo, el efecto que ha tenido la política de genéricos ha dado como resultado la liberación de 36 sustancias activas que corresponden a 446 nuevos registros de

medicamentos genéricos, dirigidos al 71% de las causas de muerte en México en 2015. Además, ha permitido una reducción en promedio de 61% en el precio de los medicamentos, lo que representa importantes ahorros en la economía de la población mexicana. [6]

Se estableció un esquema de cooperación regulatoria entre diferentes agencias sanitarias, con el objetivo de hacer más expedita la entrada de medicamentos. Este esquema consiste en: 1) Acuerdos de equivalencia para medicamentos nuevos con agencias sanitarias internacionales (FDA, Health Canada, EMA, TGA y Swissmedic) y 2) con la finalidad de impulsar la investigación clínica, México sustituyó el requerimiento del certificado extranjero de libre venta por un reporte de estudios clínicos en la población mexicana para el caso de medicamentos que contengan nuevas entidades moleculares que no hayan sido comercializadas en ninguno otro país. [6]

México se apoya en agencias sanitarias del extranjero mediante el reconocimiento de los certificados de buenas prácticas de las agencias sanitarias de Estados Unidos, Canadá, Japón, Australia y la Agencia Europea de Medicamentos. [6]

Un paso fundamental para la internacionalización de COFEPRIS es la estrategia de reconocimiento de Buenas Prácticas de Fabricación que la ha impulsado a la obtención de la membresía al denominado Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) por sus siglas en inglés. PIC/S es un mecanismo de cooperación internacional que agrupa a las 48 agencias sanitarias más importantes del mundo, las cuales se intercambian, sólo entre ellas, los Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación (cBPF) de medicamentos y sales químicas, lo que reduce tiempos de autorización y costos de los fármacos.

El 22 de julio del 2016 se publicaron los lineamientos para el reconocimiento de Buenas Prácticas de Fabricación con los países con los que se tiene un acuerdo de equivalencia. Con esto, se aceptarán los cBPF provenientes del extranjero, considerados de bajo riesgo. [14]

Gracias a esto los esfuerzos de verificación serán más eficientes, pues se enfocarán a las plantas fabricantes en México que no cuenten con un cBPF vigente, así como a la certificación en el extranjero de los fabricantes considerados de alto riesgo. [14]

### **3.3. Visitas de Verificación Sanitaria**

La COFEPRIS protege la salud de la población contra riesgos sanitarios a través de la verificación de establecimientos, productos y servicios, con el objetivo de vigilar que cumplan satisfactoriamente con los requisitos y condiciones establecidas en la normatividad sanitaria vigente.

Las etapas involucradas en la vigilancia sanitaria son: verificación, dictamen y resoluciones, y sanciones; así mismo, las medidas de seguridad corresponden al aseguramiento de productos y la suspensión de actividades del establecimiento. [13]

La vigilancia sanitaria es el conjunto de acciones encaminadas a verificar que los establecimientos, productos y servicios, competencia de la COFEPRIS, cumplan con los requisitos y condiciones establecidas en diversas Leyes, Reglamentos y Normas Oficiales Mexicanas, con la finalidad de que su calidad e inocuidad estén garantizadas. [13]

Durante la **verificación**, un inspector o verificador sanitario acude al establecimiento para constatar físicamente el acatamiento de la normatividad sanitaria. [13]

Después de la visita, se procede al **dictamen** de la información contenida en el acta de verificación, es decir, se evalúan los hallazgos colectados

físicamente, con el objetivo de informar al particular el resultado de la visita practicada a su establecimiento. [13]

Posteriormente de la emisión del oficio de dictamen, el expediente es turnado al área de *Resoluciones y Sanciones*, donde se determina la sanción correspondiente a las infracciones observadas a la normatividad sanitaria. [13]

### **3.4. Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación**

Se entiende como Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, al 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 Buenas Prácticas de Fabricación conforme a la normatividad aplicable.[1]

### **3.5. Acuerdos de Equivalencia**

El Gobierno de la República ha instaurado una política de innovación farmacéutica en la que los acuerdos de equivalencia en materia de medicamentos y dispositivos médicos han permitido establecer un esquema simplificado de autorización de registros sanitarios que considera como equivalentes los requisitos establecidos por agencias regulatorias internacionales reconocidas por la COFEPRIS. [8]

En nuestro país, los fabricantes, distribuidores y/o comerciantes de medicamentos y dispositivos médicos requieren contar con un registro sanitario para cada producto. [8]

Con el anuncio de las doce medidas de simplificación de trámites, para el impulso de comercialización de medicamentos y dispositivos médicos de última generación en México, anunciadas por el presidente Felipe Calderón el 17 de agosto de 2010, se integra al marco regulatorio de la

COFEPRIS una modalidad especializada en la atención de trámites bajo el esquema de Acuerdos de Equivalencia. [8]

Esta modalidad de evaluación ha permitido la simplificación de los procesos de evaluación para que los dispositivos médicos e ingredientes activos de medicamentos que no estén registrados en los Estados Unidos Mexicanos, pero que se encuentren autorizados para su venta legal por agencias regulatorias internacionales reconocidas por la COFEPRIS, puedan obtener el registro en México de manera expedita. [8]

México, por medio de la COFEPRIS, ha implementado un marco legal armonizado con las agencias regulatorias internacionales, que fortalece el acceso efectivo de la población a medicamentos y dispositivos médicos más novedosos que han demostrado que cumplen con los criterios de seguridad, calidad y eficacia establecidos para salvaguardar nuestra salud. [8]

Con la creación de los acuerdos de equivalencia se busca optimizar los tiempos de respuesta de resolución (máximo 30 días hábiles para dispositivos médicos y 60 días hábiles para medicamentos), haciendo el proceso más corto y fluido en comparación con los tiempos legales establecidos para la obtención de registros que no son sometidos bajo esta modalidad. [8]

Autoridades sanitarias extranjeras con las que se tiene acuerdos de equivalencia:

**Dispositivos médicos:**

- Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drugs Administration, FDA), Estados Unidos de América.
- Health Canada, Canadá



- Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW), Japón

**Medicamentos:**

- Administración de Alimentos y Medicamentos, Estados Unidos de América. (FDA)
- Health Canada, Canadá
- Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA), Unión Europea
- Administración de Bienes Terapéuticos (Therapeutic Goods Administration, TGA), Australia
- Agencia Suiza de Productos Terapéuticos (Swiss Agency for Therapeutic Products, Swissmedic), Suiza. [8]

Ventajas de la implementación del esquema de autorización de medicamentos y DM mediante acuerdos de equivalencia, como parte de la política de innovación farmacéutica son:

- a) Homologación de los procedimientos de evaluación técnica de la COFEPRIS con otras agencias regulatorias.
- b) Reducción en los tiempos legales de atención de solicitudes para la autorización de DM con nuevas tecnologías y medicamentos innovadores.
- c) Introducción de manera expedita de DM y medicamentos innovadores que han demostrado ser seguros, eficaces y de calidad.
- d) Acceso oportuno de la población a un mercado debidamente abastecido con nuevas tecnologías en DM.
- e) Acceso de los pacientes a medicamentos innovadores de última generación. [8]

COFEPRIS, como Agencia de Referencia Regional, trabaja en el diseño de políticas y acuerdos para fortalecer la capacidad regulatoria de otras agencias. [10]

### **3.6. Registro Sanitario**

En nuestro país, los fabricantes, distribuidores y/o comerciantes de medicamentos y dispositivos médicos requieren contar con un registro sanitario para cada producto. Este registro es la autorización que otorga la Secretaría de Salud una vez que el solicitante ha demostrado con evidencias documentales que el producto es seguro, eficaz y de calidad.

[8]

#### **Tiempos de obtención del registro sanitario**

Con base al artículo 160 del Reglamento de Insumos para la Salud, las solicitudes de registro sanitario de medicamentos alopáticos serán resueltas por la Secretaría, conforme con lo siguiente:

I. Cuando se trate de medicamentos que incluyan ingredientes activos y con indicaciones terapéuticas ya registradas en los Estados Unidos Mexicanos, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de ciento ochenta días naturales;

II. Cuando se trate de medicamentos cuyos ingredientes activos no estén registrados en los Estados Unidos Mexicanos, pero se encuentren registrados y se vendan libremente en su país de origen, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de doscientos cuarenta días naturales, y

III. Cuando se trate de medicamentos con moléculas nuevas, previo a la solicitud de registro sanitario, se realizará una reunión técnica entre el solicitante y el Comité de Moléculas Nuevas de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Una vez que se someta la solicitud

de registro sanitario, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de 180 días naturales.

## **CAPITULO IV**

# **Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S).**

### **4.1. ¿Qué es el Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme?**

Es el Plan de Cooperación para la Inspección de Productos Farmacéuticos (en lo sucesivo denominado "Esquema"), es un acuerdo de cooperación informal entre las autoridades reguladoras en el campo de las buenas prácticas de fabricación (BPF) de medicamentos para uso humano o veterinario.

### **4.2. Propósitos del esquema**

Los propósitos de este plan son:

a) Proseguir y fortalecer la cooperación establecida entre las autoridades participantes en el campo de la inspección relacionada con la fabricación (o distribución) de productos medicinales y actividades asociadas con el fin de mantener la confianza mutua y promover el aseguramiento de la calidad de las inspecciones.

b) Proporcionar el marco para el intercambio de información y experiencia sobre una base voluntaria.

c) Coordinar la capacitación mutua de los inspectores y otros expertos técnicos en campos relacionados,

d) Continuar los esfuerzos comunes para mejorar y armonizar las normas técnicas y los procedimientos relativos a la inspección de la fabricación (o distribución) de productos medicinales y las pruebas de medicamentos por parte de laboratorios oficiales de control.

e) Continuar los esfuerzos comunes para el desarrollo, la armonización y el mantenimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y Distribución (BPF), y

f) Extender la cooperación a otras autoridades competentes que tengan los acuerdos nacionales necesarios para aplicar estándares y procedimientos equivalentes con el fin de contribuir a la armonización global.

Desde su creación, PIC/S ha estado activo en la promoción y desarrollo de estándares para Buenas Prácticas de Fabricación y documentos de orientación armonizados. También ha sido pionero en el desarrollo de guías y lineamientos tales como el Documento Maestro del Sitio (DMS), recomendación sobre los requisitos del sistema de calidad para las inspecciones farmacéuticas y la primera guía para la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos. <sup>[15]</sup>

El principal instrumento para la armonización ha sido la Guía PIC/S de BPF. Originalmente se derivó de la Guía BPF de la OMS. En 1989 la Unión Europea adoptó su propia Guía de BPF que en términos de requisitos es equivalente a la Guía BPF de PIC/S. Desde entonces la Guía BPF de PIC/S y las de la Unión Europea se han desarrollado en paralelo. <sup>[15]</sup>

### **4.3. Autoridades participantes**

Este Esquema está abierto a la participación de las autoridades competentes (en adelante, "autoridades participantes") que tengan los acuerdos necesarios para aplicar un sistema de inspección comparable al mencionado en este esquema y cuyos requisitos y procedimientos puedan garantizar la correcta implementación del esquema y contribución a su eficaz funcionamiento.

Las autoridades participantes deberán garantizar que:

- Los inspectores a su servicio tienen calificaciones y experiencia apropiadas para las tareas que deben realizar,
- Los inspectores y/o los laboratorios de control tienen la facultad de solicitar la presentación de registros de control de calidad y, cuando corresponda, muestras relacionadas con cualquier lote de cualquier medicamento,
- La inspección utilice la Guía PIC/S BPF, así como otras guías, notas explicativas y recomendaciones actuales, adoptadas bajo el esquema y disponibles en su página oficial, como base para las inspecciones y autorizaciones de los fabricantes.
- El funcionamiento de la inspección está sujeto a un sistema de gestión de la calidad destinado a garantizar el mantenimiento de las normas necesarias

El sistema de inspección de cada autoridad participante se reevalúa periódicamente de acuerdo con el Programa de reevaluación conjunta PIC/S o programas equivalentes.

#### **4.4. Organización**

El funcionamiento y la aplicación efectiva del Plan estarán garantizados por el Comité PIC/S, el cuál es un comité permanente compuesto por representantes de los Participantes.

Las autoridades se reunirán cuando sea necesario, pero al menos una vez al año para:

(a) considerar medidas para conseguir el funcionamiento adecuado y efectivo del Plan,

(b) hacer recomendaciones y propuestas para la modificación, actualización y mejora de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación actualmente aplicadas en virtud del Plan, y cualquier otra norma o buenas prácticas de BPx aplicadas de forma voluntaria.

(c) promover la cooperación entre las autoridades competentes para facilitar la aplicación del Plan,

(d) intercambiar información y experiencia sobre medios y métodos para lograr inspecciones uniformes y efectivas,

(e) promover el aseguramiento de la calidad de las inspecciones y los sistemas de calidad para las inspecciones,

(f) promover la formación mutua de inspectores mediante, por ejemplo:

- seminarios sobre el estado del arte del conocimiento de BPFD en todos los campos necesarios, y

- Visitas conjuntas para la armonización de las inspecciones.

(g) promover el intercambio de experiencias en relación con las BPFD para categorías especiales de productos, por ejemplo, sangre y tejidos humanos, gases medicinales, farmacia hospitalaria, medicamentos biotecnológicos,

(h) promover el intercambio de experiencias y la capacitación mutua del personal de los laboratorios oficiales de control,

(i) discutir y decidir sobre la participación de las autoridades competentes de otros países,

(j) formular propuestas de modificación del régimen,

(k) contribuir al desarrollo de nuevas guías y documentos de orientación aplicables a BPFD,

(l) promover la armonización global de BPFD.

(m) adoptar presupuestos anuales y aprobar cuentas financieras de acuerdo con los procedimientos financieros,

(n) negociar y concluir acuerdos.

#### **4.5. Intercambio de información**

Se aplica a toda la información compartida según el presente Plan, que está clasificada (por ejemplo, restringida, confidencial) de acuerdo con la política de clasificación de PIC/S.

El intercambio de información bajo este "esquema" será completamente voluntario. No hay obligación de que una autoridad participante comparta información con otra autoridad participante. Las autoridades solicitantes (y los asociados) pueden desear compartir información bajo este esquema, pero no están obligados a hacerlo.

El objetivo de compartir información dentro de PIC/S es facilitar la gestión de riesgos realizada por cada autoridad participante sobre si realizar o no una inspección. Les da a las autoridades participantes la posibilidad de compartir en confianza cualquier información, por ejemplo, sobre si los medicamentos han sido producidos de acuerdo con los requisitos de BPF aplicados en virtud de este esquema o si dichos productos deben ser inspeccionados en terceros países.

La información compartida bajo este esquema no es vinculante para la autoridad participante que la ha solicitado, cada una seguirá siendo competente sobre cómo usar la información compartida. No hay obligación de aceptar las conclusiones de otra autoridad participante dentro del esquema.

Este intercambio de información estará sujeto a la legislación nacional, la ley supranacional y otros acuerdos legalmente vinculantes.

Previa a la solicitud por escrito de una autoridad participante, la siguiente información puede compartirse bajo el esquema de manera puramente



voluntaria: cumplimiento de BPF, informe de inspección, acciones correctivas, plan de una compañía, correspondencia, seguimiento, etc.

La información compartida bajo este Esquema no se extenderá a:

- (a) datos relativos a cuestiones financieras y comerciales;
- (b) datos relativos al "know-how" técnico (secreto comercial);
- (c) datos sobre información de investigación;
- (d) datos personales distintos de los relativos a los deberes de las personas afectadas;
- (e) información relacionada con una investigación oficial que pueda poner en peligro las actividades de ejecución.

Las autoridades participantes se comprometen a respetar la confidencialidad de la información compartida bajo este esquema. También se comprometen a evitar cualquier conflicto de intereses potencial o real con las actividades y problemas que se discuten en PIC/S. El compromiso se aplica a la autoridad participante y a sus empleados, quienes cumplirán las Reglas de Procedimiento de los órganos de PIC / S pertinentes.

#### **4.6. Alertas**

Si una autoridad participante descubre en el curso de sus deberes de inspección, o de otro modo, circunstancias particulares que causan que un medicamento sea un peligro inminente y grave para el público, comunicará inmediatamente sus hallazgos a las autoridades pertenecientes al esquema. <sup>[15]</sup>

#### **4.7. Lista de verificación Revisada de PIC/S (2014)**

Guía de evaluación para el programa de cumplimiento normativo de BPF  
(Por Health Canada)

Resumen de la lista de verificación de auditoría			
Componente	Subcomponente	Importancia	Método de evaluación
1 - Requisitos y alcance legislativo y reglamentario	1A.- Empoderar la legislación.	Critico	Revisión de la Documentación
	1B- Conflicto de intereses.	Muy importante	Revisión de la documentación Evaluación in situ en la Inspección
2 - Directivas y políticas reguladoras.	2A- Procedimientos para designar inspectores.	Muy importante	Revisión de la Documentación
	2B- Políticas de cumplimiento	-	Evaluado como parte del subcomponente 7B
	2C- Código de conducta / Código de ética.	Muy importante	Revisión de la Documentación
	2D- Políticas / directrices de certificación de formación.	-	Evaluado como parte del subcomponente 4C
	2E- Políticas / procedimientos / directrices de gestión de alertas / crisis	-	Evaluado como parte del subcomponente 8A
	2F- Estructura organizacional	-	Evaluado como parte del subcomponente 11A
3- Estándares BPF	3A- Detalles / alcance de BPF	Crítico	Revisión de la Documentación
	3B- Validación de procesos	-	Evaluado como parte del subcomponente 3A
4- Recursos de inspección	4A- Dotación de personal: calificación inicial	Muy importante	Revisión de la documentación Evaluación in situ en la Inspección
	4B- Número de inspectores	Muy importante	Revisión de la documentación Evaluación in situ en la Inspección
	4C- Programa de entrenamiento	Muy importante	Revisión de la documentación Evaluación in situ en la Inspección
	4D- Mecanismo de control de calidad para asegurar la	-	Evaluado como parte del subcomponente 4C

	efectividad del programa de entrenamiento.		
5- Procedimientos de inspección	5A- Estrategia de inspección	Muy importante	Revisión de la documentación Evaluación in situ en la Inspección
	5B- Preparación previa a la inspección.	Muy importante	Revisión de la documentación Evaluación in situ en la Inspección Inspecciones observadas
	5C- Formato y contenido de los informes de inspección.	Muy importante	Revisión de la documentación Evaluación in situ en la Inspección
	5D- Metodología de inspección	-	Evaluado como parte del subcomponente 5E
	5E- PNO para realizar inspecciones	Crítico	Revisión de la documentación Evaluación in situ en la Inspección
	5F- Procedimientos de inspección - Actividades posteriores a la inspección.	Muy importante	Revisión de la documentación Evaluación in situ en la Inspección Inspecciones observadas
	5G- Procedimientos de inspección - Almacenamiento de datos de inspección.	Importante	Revisión de la documentación Evaluación in situ en la Inspección
6- Estándar de rendimiento de inspección	6A- Estándares de desempeño	Muy importante	Evaluado como parte del subcomponente 11A
7- Poderes y procedimientos de ejecución	7A- Provisión para notificación escrita de violaciones.	-	Evaluado como parte del subcomponente 7B
	7B- Gestión de incumplimiento	Crítico	Revisión de la documentación Evaluación in situ en la Inspección
	7C- Mecanismo de apelación	Importante	Revisión de la documentación Evaluación in situ en la Inspección

	7D- Otras medidas	-	Evaluado como parte del subcomponente 7B
8- Sistemas de alerta y crisis.	8A- Mecanismos de alerta	Crítico	Revisión de la documentación Evaluación in situ en la Inspección
	8B- Mecanismos de gestión de crisis.	-	Evaluado como parte del subcomponente 8A
	8C- Alertas de desempeño	Importante	Revisión de la documentación.
9- Capacidad analítica	9A- Acceso a laboratorios.	Crítico	Revisión de la documentación Evaluación in situ en el laboratorio Evaluación in situ en la Inspección
	9B- PNOs para soporte analítico	Muy importante	Revisión de la documentación Evaluación in situ en la Inspección
	9C- Validación de métodos analíticos.	Muy importante	Revisión de la documentación Evaluación in situ en el laboratorio
10- Monitoreo del programa	10A- Procedimiento de muestreo y auditoría.	Muy importante	Revisión de la documentación Evaluación in situ en el laboratorio Evaluación in situ en la Inspección
	10B- Seguimiento del retiro	-	Evaluado como parte del subcomponente 7B
	10C- Sistema de quejas del consumidor	Crítico	Revisión de la documentación Evaluación in situ en la Inspección
	10D- Sistema de notificación de reacciones adversas / procedimientos	-	No evaluado: no se considera dentro del alcance de un programa de cumplimiento regulatorio GMP.
	10E- Sistema / procedimientos de notificación de defectos de productos medicinales.	-	Evaluado como parte del subcomponente 10C

11- Sistema de manejo de calidad	11A- Sistema de manejo de calidad	Crítico	Revisión de la documentación Evaluación in situ en el laboratorio Evaluación in situ en la Inspección
----------------------------------	-----------------------------------	---------	---

**Tabla 2.** Lista de verificación Revisada de PIC/S. <sup>[16]</sup>

### NOTAS GENERALES

La lista de verificación completa se debe utilizar para la evaluación del programa de cumplimiento normativo BPF con respecto a los ingredientes farmacéuticos activos y los medicamentos.

Esta lista de verificación se utiliza como un documento de alto nivel. Está destinado a detallar el "QUÉ" y no el "CÓMO". Se espera que el "CÓMO" esté cubierto en un documento de nivel inferior, como un documento de orientación o un procedimiento.

### ANEXO A LA LISTA DE VERIFICACIÓN DE AUDITORÍA.

#### PIC/S EVALUACIÓN Y PROGRAMA DE REVALORACIÓN CONJUNTA.

#### PIC/S REQUISITOS ESPECÍFICOS.

Requisitos PIC/S		
Indicador	Tema	Comentario
Donde se menciona	Autorización de fabricación	PIC/S acepta cualquier sistema equivalente.
5	Laboratorio designado	P.ej. OMCL u otras organizaciones reconocidas.
18, 26 y 27	Requisitos BPF	Guía BPF PIC/S (o equivalente).
Adicional	¿Qué idiomas pueden hablar los inspectores? ¿Conocimiento en inglés?	Para ser revisado durante la evaluación en el sitio de la inspección.
Adicional	Disponibilidad de fondos y capacidad para asistir a reuniones del Comité PIC/S (dos veces al año), seminarios (1 vez al año), otros eventos de	Para ser revisado durante la evaluación en el sitio de la inspección.

	capacitación (Círculos de expertos, Programa de visitas conjuntas, etc.), así como a participar en la (re) evaluación de las autoridades.	
Adicional	¿Posibilidad de pagar la cuota anual PIC/S?	Para ser revisado durante la evaluación en el sitio de la inspección.

**Tabla 4.** PIC/S Requisitos específicos. <sup>[16]</sup>

#### **4.8. COFEPRIS en PIC/S**

El 1 de enero de 2018 la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) inició su participación formal como miembro pleno del Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S), que agrupa a las agencias reguladoras más importantes del mundo.

Lo anterior, es un reconocimiento a las tareas de regulación sanitaria, las cuales son diseñadas, implementadas y monitoreadas a través de la COFEPRIS, y cumplen con las mejores prácticas internacionales para mejorar la salud pública. Se trata de un reconocimiento internacional al trabajo realizado por la Secretaría de Salud del Gobierno de la República en temas de regulación sanitaria.

La adhesión de COFEPRIS a PIC/S se traduce en calidad, seguridad, buenas prácticas, acceso y disponibilidad de productos farmacéuticos.

El esquema PIC/S, como se mencionó anteriormente, es un mecanismo internacional de cooperación que agrupa a diferentes agencias regulatorias del mundo; para facilitar el intercambio de cBPF en beneficio de la salud y la economía de los pacientes. <sup>[6]</sup>

## **CAPITULO V**

# **Cambios en la Normatividad y la Regulación Mexicana.**

### **5.1. Evolución en la Normatividad y Regulación Mexicana una vez en PIC/S**

A partir del 2011, COFEPRIS se ha dirigido principalmente a impulsar el acceso de la población a productos para la salud que sean seguros, eficaces y de calidad. Uno de los principales ejes para alcanzar este objetivo ha sido avanzar en la homologación regulatoria hacia las mejores prácticas internacionales. Para ello, se inició una revisión y actualización del marco normativo vigente, buscando eliminar barreras de entrada innecesarias y desarrollando mecanismos de cooperación internacional con otras agencias sanitarias y con organismos internacionales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de Salud (OMS), entre otros. <sup>[10]</sup>

La cooperación formal con la OPS se inició a mitad del año 2011 con un ambicioso programa de modernización regulatoria que culminó en junio de 2012 cuando la COFEPRIS recibe una auditoría formal de este organismo como parte del proceso de evaluación para lograr la certificación de los procesos regulatorios y reconocer a COFEPRIS como una agencia reguladora de referencia regional de la OPS. Esta evaluación incluyó una estricta revisión de las áreas fundamentales del sistema regulatorio:

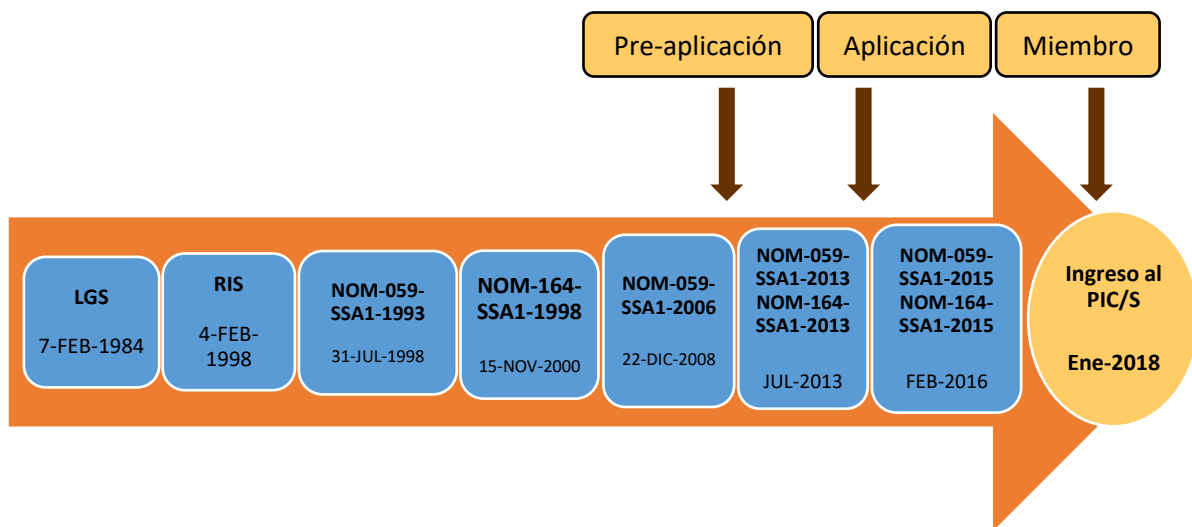
1. Sistema de Registro Sanitario.
2. Proceso de Licenciamiento de Productores.
3. Sistema de Vigilancia de Mercado.
4. Sistema de Farmacovigilancia.

5. Procedimientos de ensayos clínicos.
6. Procedimientos de inspección y fiscalización.
7. Operación del laboratorio nacional de control.
8. Procedimientos de liberación de lotes. [10]

La Secretaría de Salud alineó con las mejores prácticas internacionales las Normas Oficiales Mexicanas relacionadas con la fabricación de medicamentos y principios activos, a fin de que México ingrese al denominado esquema PIC/S. [17]

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) al ingresar en 2016 a este selecto grupo, ajustó las NOMs 059 y 164 y fue sometida a una rigurosa evaluación de su sistema de gestión de calidad, por parte de expertos de España, Italia, Estados Unidos y Alemania. [17]

Evolución de la regulación en Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos



**Figura 3.** Evolución de la regulación en BPF de Medicamentos. [20]



En el periodo 2011 – 2013 hubo un proceso de redefinición de los instrumentos regulatorios (Normas Oficiales Mexicanas, Farmacopea y suplementos) con el objetivo de mejorar y actualizar el marco regulatorio de medicamentos. [20]

## **5.2. Estrategia**

### **5.2.1. Normatividad**

- a. NOM ´s: Para facilitar su comprensión y actualización, su contenido debía enfocarse a los “qué”.
  - NOM-059-SSA1-2015
  - NOM-164-SSA1-2015
  - NOM-073-SSA1-2015
- b. FEUM: Maximización del uso de los capítulos generales.
  - Monografías
  - Capítulos generales: Validación o verificación de métodos analíticos.
  - Requisitos de productos biológicos (plasma humano).
  - Gases medicinales.
- c. Suplementos: Utilidad para plasmar los “cómo” y su flexibilidad para mejora y actualización.
  - Almacenes y farmacias
  - Sistemas críticos: Agua grado farmacéutico, HVAC, esterilización.
  - Procesamiento aséptico. [20]

### **5.2.2. Procesos**

- Reconocer de manera unilateral los cBPF
- Trabajar con cada agencia para el intercambio de reportes y de información
- Actualización constante en la regulación

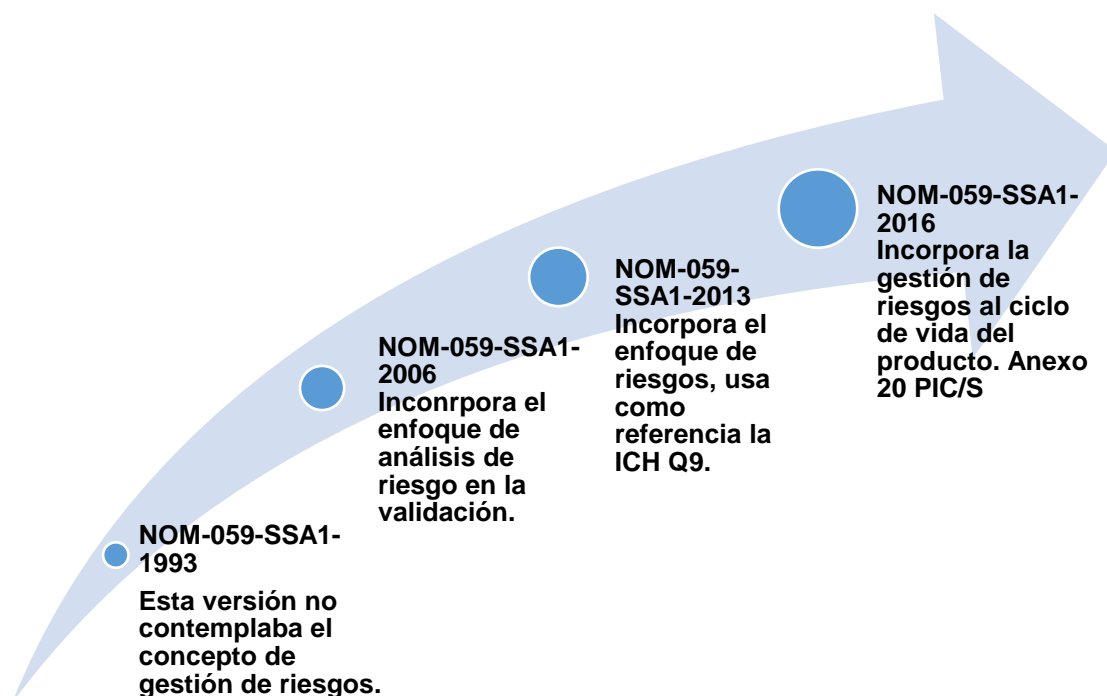
El documento "Lineamientos que establecen los requisitos que se deben cumplir para la acreditación de los certificados de Buenas Prácticas de Fabricación para la solicitud de modificaciones, prórrogas y registros sanitarios de medicamentos", fue emitido en su 1ª versión el 18 de julio de 2016 como consecuencia de la modificación del proceso de inspección por solicitud de acceso al PIC/S.

Tenía como objetivo disminuir la carga regulatoria para los solicitantes de registros nuevos, prórrogas o modificaciones.

Hacer eficiente el proceso de inspección con un modelo basado en riesgos, enfocando el uso de los recursos destinados a las inspecciones en el extranjero y a inspecciones de fabricantes locales. [17] Tomando como referencia el anexo 20 de la Guía de PIC/S Gestión de Riesgos de Calidad. [19]

### 5.3. Sistema de gestión de riesgos

Evolución de la gestión de riesgos en el marco regulatorio.



**Figura 4.** Evolución de la gestión de riesgos en el marco regulatorio. [20]

El anexo 20 de la guía de Buenas Prácticas de PIC/S es equivalente a la guía ICH Q9 sobre Gestión de Riesgos de Calidad.

Aunque hay algunos ejemplos del uso de la gestión de riesgos de calidad en la industria farmacéutica de hoy, son limitadas y no representan los aportes completos que la gestión de riesgos tiene para ofrecer.

En relación con los productos farmacéuticos, aunque hay una gran variedad de grupos de interés, incluidos los pacientes y los médicos, así como el gobierno y la industria, la protección del paciente mediante la gestión del riesgo para la calidad debe considerarse de importancia primordial.

## **5.4. Visitas de Verificación**

### ***5.4.1. Antes de aplicación en PIC/S***

La inspección se realizaba siguiendo la guía de aplicación del acta para la verificación del cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Conforme se revisa la información solicitada se va llenando el acta de verificación (check list) asignando las calificaciones 0, 1 y 2 a cada requisito. <sup>[20]</sup>

El Modelo de Inspección comprendía las siguientes etapas:

- I. Solicitud de inspección (Vigilancia Regular / Licenciamiento / Certificación)
- II. Designación del equipo de inspección
  - a. Determinación de objeto y alcance de la inspección
  - b. Emisión de orden de inspección (documento legal)
- III. Inspección
  - a. Instrumentos de inspección
- IV. Dictamen por CAS. (Comisión de Autorización Sanitaria de la COFEPRIS) <sup>[20]</sup>



# CAPITULO VI

## DISCUSIÓN

La evolución es un término que puede ser aplicado en diversas situaciones, pues es bien sabido que conforme el tiempo pasa todo va sufriendo modificaciones, un ejemplo claro de ello es la tecnología, hace años las personas no tenían los medios de comunicación como los que se tienen ahora; así mismo, En el ser humano, a través de la combinación genética que se realiza al momento de replicación del ADN puede generar modificaciones debido a las pequeñas mutaciones que se presentan, siendo algunas de éstas benéficas y otras no tanto.

Siguiendo la analogía también podemos hablar de evolución dentro de la diversidad de enfermedades que existen. Podemos observar cómo algunas de ellas llegan con complicaciones por lo que suelen ser más catastróficas para la persona y otras enfermedades que no conocíamos, se desatan por primera vez, aumentando así el número de padecimientos a los que un individuo se encuentra propenso. Así pues, las enfermedades tienen sus propios ritmos que se han modificado a lo largo de los siglos.

[18]

### 6.1 Acceso oportuno a medicamentos innovadores

Ahora bien, poner un enfoque en la importación de medicamentos de otros países a México es de suma importancia para poder atender las enfermedades que tienen mayor complejidad y por lo tanto requieren tratamientos más avanzados con medicinas cada vez más innovadoras, que, desafortunadamente muchas veces no se puede encontrar dentro del país.

Cuando se habla de innovación en el ámbito de la salud, nos referimos a medicamentos que sean más específicos, que produzcan menos reacciones secundarias y, sobre todo, que existan para las nuevas enfermedades que han aparecido; y para ello es necesario realizar un intercambio de medicamentos a nivel internacional.

Para alcanzar este objetivo se requiere pasar por un determinado proceso en nuestro país, el cual incluye realizar una serie de trámites con el fin de obtener la aprobación del medicamento en México, además de haber sido aprobado en su país de origen. Este proceso se realiza ante la Autoridad Reguladora Nacional, que como se mencionó previamente, en México es la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) la cual otorga el oficio de Registro Sanitario, y este documento abrirá paso a la comercialización de un medicamento extranjero dentro nuestro país.

Para poder obtener dicho registro la autoridad solicita ciertos requisitos, los cuáles son: documentos legales, información técnica del medicamento, información clínica e información preclínica, que serán la evidencia de la calidad, eficacia y seguridad del medicamento; dentro de los documentos legales se encuentra el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (cBPF), siendo éste un requerimiento esencial para garantizar la calidad del producto que será destinado a los pacientes. Cabe mencionar que, una de las principales causas por la que las industrias farmacéuticas que pretenden registrar un medicamento en México obtienen una prevención en su trámite, es debido a problemas con este documento. Algunos ejemplos, por mencionar son: que no se presenta el cBPF, no es emitido por alguna agencia reconocida o bien está próximo a vencer.

La importancia que tiene este documento radica en que, el cBPF es emitido como resultado de una auditoría y, como se describió en el

capítulo 2, existen tres tipos de auditorías dentro del giro farmacéutico, las auditorías internas son de revisión por parte de la propia empresa y así mismo un seguimiento a las auditorías de certificación; las auditorías externas, según las Normas NOM-059-SSA1-2015 y NOM-164-SSA1-2015, son la evaluación a proveedores asegurando de esta manera que los aditivos utilizados en la producción de medicamentos cuentan con la misma calidad que la propia del medicamento; y finalmente las auditorías de certificación llamadas Visitas de Verificación, que otorgan el cBPF de Medicamentos. Siendo así las auditorías una parte fundamental para vigilar la correcta implementación de las Buenas Prácticas de Fabricación, avalando que cada uno de los pasos garantice la ejecución adecuada de los procedimientos involucrados en la fabricación de medicamentos y en su defecto, poder detectar anomalías en éstos. Cabe señalar que, en una visita de verificación cuando se encuentra una irregularidad grave que ponga en peligro la salud de la población, se procede al resguardo de los productos riesgosos y/o a la suspensión de las actividades del establecimiento, considerando esto, un paso muy importante en el cual la COFEPRIS abate inmediatamente un riesgo sanitario.

Así pues, se demuestra que el sistema de auditorías que exige la NOM-059-SSA1-2015 y la NOM-164-SSA1-2015, es aún más riguroso que el sistema de auditorías en el panorama general que se encuentra en cualquier literatura y se aplica en todos los giros empresariales (ver capítulo 1). Por ello es correcto decir que la vigilancia farmacéutica es un acto realizado con conciencia y gran responsabilidad.

Ahora bien, la certificación de una planta de manufactura de medicamentos, debe ser realizada por una entidad legalmente reconocida, de manera que sea altamente responsable de todas sus actividades de certificación, es por eso que la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios es la única entidad en México que

puede llevar a cabo las visitas de verificación, que trae como consecuencia la saturación de este trabajo, debido a que se cada año se otorga un gran número de Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación a fabricantes de API's y a fabricantes de PT's tanto nacionales como internacionales, por ello se enfatiza que es necesario aumentar la firma de acuerdos por los cuales la COFEPRIS pueda reconocer los cBPF emitidos por agencias reguladoras de otros países.

Con todo esto, uno de los propósitos del PIC/S, es fortalecer los canales de confianza entre los diferentes países que cuenten con una ARN competente y poder filtrar información relevante, formal y útil, y de esta manera, disminuir el número de visitas de verificación, que no sólo se centra en la reducción de recursos, si no también, en la disminución de tiempos para que las plantas de fabricación de API's y de PT's obtengan su cBPF y por ende se reduzca el tiempo de otorgamiento del registro sanitario, que traerá como consecuencia un acceso más rápido a una gran gama de medicamentos, sean de alta especialidad, sean genéricos más económicas, biotecnológicos más específicos, huérfanos para enfermedades poco comunes, etc.

Y al hablar de un intercambio de información, se considera el riesgo de la no homologación de criterios a nivel internacional, sin embargo es bien sabido que, al tratarse de un tema de salud, se encuentra la protección de la vida de miles de personas y además al ser un derecho humano, la responsabilidad de atenderla recae en los gobiernos de cada país y por esto, es evidente que todas la Agencias Reguladoras deben exigir a los demás países altos estándares de calidad para poder importar dentro de su territorio. Y no cabe duda de que COFEPRIS comprende esa responsabilidad tan grande, y por esta razón las auditorías son una gran herramienta de suma importancia para la estricta vigilancia de los medicamentos.



Por consiguiente, la calidad de una auditoría depende de la capacitación y la experiencia del auditor. Una de las ventajas de pertenecer al PIC/S, es que, se emiten diferentes guías armonizadas que incluyen información para la preparación de los auditores, seminarios y así mismo, gran variedad de entrenamientos para ellos, asegurando que se homologue el criterio de los auditores.

Es importante mencionar que para lograr el ingreso a este esquema fue necesario actualizar la NOM-059-SSA1, donde se añadió el uso de uno de los anexos emitidos por dicho esquema, el cual está enfocado a la Gestión de Riesgos de Calidad (Anexo 20), y es una directriz de la ICH Q9, que proporciona orientación sobre un enfoque sistemático para la gestión de riesgos de calidad que facilite el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación. Incluye principios que se utilizarán y opciones para procesos, así mismo métodos y herramientas que se pueden usar cuando se aplica la gestión de riesgos de calidad.

Además, la importancia de pertenecer a PIC/S y otros esquemas en materia de regulación sanitaria se refleja en el prestigio que se obtiene a nivel internacional y sobre todo en el fomento de confianza a nuestra Regulación Sanitaria y a la COFEPRIS que ejerce la supervisión de que la Ley, las Normas y demás documentos legalmente válidos se apliquen de manera adecuada sobre los productos que se encuentran en el mercado nacional. Cabe mencionar que esta participación a nivel internacional permite conocer las exigencias de otros países y las expectativas de cualquier medicamento importado a su territorio, y de esta manera se puedan mejorar las Leyes para cumplir con tales perspectivas y homologada con cualquier otra Agencia Regulatoria; adicionalmente y punto primordial, es beneficiar a la población mexicana ofreciendo productos de calidad, que no solo cumplan estándares nacionales, si no también internacionales, basados en la supervisión de grandes potencias

como es FDA y la EMA, pertenecientes a los Estados Unidos de América y la Unión Europea, respectivamente.

Sin embargo, a pesar de que se tienen acuerdos de equivalencia para el reconocimiento de los requisitos en la obtención del registro sanitario con las autoridades más renombradas internacionalmente: FDA, EMA, Health Canada, Administración de Productos Terapéuticos de Australia y Agencia Suiza para Productos Terapéuticos-Sissmedic, una de las propuestas es, revisar paulatinamente la legislación de las agencias internacionales y realizar un análisis de materia de las Buenas Prácticas de Fabricación, de Distribución y de Almacenamiento para continuar estableciendo acuerdos con otros países que tengan mayor alcance, ya que, por ejemplo, con Japón solo se tiene acuerdo de equivalencia en materia de Dispositivos Médicos, y es necesario contemplar el hecho de poder intercambiar además los requisitos documentales de los medicamentos. Se propone que, al realizar este análisis y localizar los puntos estratégicos para homologar los criterios legales, se pueda actualizar la regulación mexicana a fin de seguir incrementando la firma de acuerdos de equivalencia.

Por otra parte, pertenecer a los esquemas internacionales, representa un aumento muy significativo en la oferta de medicamentos. Y es una gran oportunidad para establecer comunicación entre personal perteneciente a las Agencias Internacionales y proponer conjuntamente cambios de manera global y finalmente todos tengan la certeza de que hay una conformidad por parte de todos los participantes y a su vez estén comprometidos a que los procesos de verificación se van a realizar de manera homóloga.

## 6.2. Visitas de verificación.

Continuando con el tema de Visitas de Verificación, la industria y los verificadores han señalado que las inspecciones consumen recursos. En comparación con las ARN, las empresas inspeccionadas necesitan invertir 10 veces más recursos para la preparación, la realización y el seguimiento de las inspecciones; como resultado de esta planeación el factor que mayormente se ve afectado es el tiempo de emisión del cBPF, ya que, si no se cuenta con este documento al momento de la solicitud del registro sanitario, aquel medicamento de origen extranjero que se pretende registrar en México tendrá una evaluación prolongada que se va a reflejar en varios meses para la obtención de la autorización.

Así pues, se observa una saturación en la realización de las visitas de verificación por parte de COFEPRIS, debido a que ésta será la encargada de llevar a cabo la visita de verificación de al menos 2 sitios diferentes: la planta manufacturera del API y la del PT, al contrario que si se reconocen los cBPF's, el tiempo de estas visitas será omitido, por lo que la espera de la obtención de registro será menor y así se evitará la duplicación de información en dichas visitas.

Cabe mencionar que, una gran ventaja es que, si un medicamento se registra mediante algún acuerdo de equivalencia, el tiempo se reduce una cuarta parte, puesto que, con base al Reglamento de Insumos para la Salud, el tiempo normal de evaluación del trámite por parte de COFEPRIS es de 240 días hábiles, que se vuelven 60 días hábiles para aquellas agencias con las cuales se tienen tratados firmados.

Por otro lado, la importancia de que nuestra agencia reguladora fue nombrada Agencia Reguladora Nacional nivel IV por la OPS, ha sido un paso crítico para COFEPRIS, puesto que para recibir tal reconocimiento y ser aceptada por diferentes organizaciones y esquemas, incluyendo

PIC/S, significa que se tiene el potencial en la regulación, siendo nuestra normatividad la base de estos resultados. Y así mismo, al ser ARN de nivel IV, provee a los productores la certeza de que la agencia tiene procesos armonizados con las mejores prácticas internacionales de regulación para analizar los insumos para la salud. También sirve para que otras agencias reconozcan los procesos de la COFEPRIS, así como su fortaleza regulatoria, y aprovechen la capacidad regulatoria de esta institución para incrementar la oferta de medicamentos seguros y eficaces para la población.

El Esquema de Cooperación para la Inspección de Productos Farmacéuticos (PIC/S) para la planificación de las inspecciones en el entorno cBPF se basa en el riesgo. Por lo que las autoridades reguladoras deben dar prioridad a garantizar que los fabricantes y las filiales en su propio territorio cumplan con la supervisión local adecuada. Las inspecciones extranjeras se deben realizar solo si se considera necesario. En primer lugar, tales inspecciones pueden facilitarse mediante la aplicación del principio de confianza mutua entre los participantes del esquema.

Este enfoque puede dar lugar a oportunidades para reducir la cantidad de inspecciones redundantes al confiar en inspecciones realizadas previamente por otros miembros que mantienen estándares armonizados.

A largo plazo, los informes de inspección junto con las respuestas de seguimiento de la empresa inspeccionada podrían llegar a compartirse en una base de datos de inspección internacional, siempre que se aborden y respeten los problemas de confidencialidad.

La eficiencia de la inspección se puede mejorar mediante la armonización de estándares y procesos regulatorios, incluyendo:

- ✓ Proceso de certificación de las inspecciones regulatorias.

- ✓ Enfoque basado en el riesgo para la planificación y programación de la inspección.
- ✓ Terminología estándar para la categorización y clasificación de observaciones, y plantilla de informe estándar.
- ✓ Formato de certificado BPF aceptado globalmente para documentar el cumplimiento de una base de datos global inspeccionada del sitio para sitios aprobados por inspecciones certificadas.

Se propone que los resultados de inspección compartidos puedan evitar la duplicación de esfuerzos y ayudar a facilitar el acceso temprano a los mercados, y la industria se beneficiaría de una guía armonizada para que las inspecciones definan documentos para ser enviados a una inspección en papel antes de una inspección en el sitio. La industria entiende que PIC/S no tiene la obligación legal de compartir información, pero la membresía de PIC/S sí tiene la oportunidad de aumentar la confianza mutua.

La industria farmacéutica se ha vuelto cada vez más global y han surgido nuevos riesgos, como la falsificación de medicamentos. Aunque se ha observado una mayor cooperación entre las agencias reguladoras, todavía hay una duplicación significativa de la supervisión de la inspección en los sitios de fabricación. Evitar esta duplicación de las inspecciones permitiría que los recursos se dirijan hacia áreas de mayor riesgo de la cadena de suministro.

PIC / S, a través de sus diferentes grupos de trabajo, círculos de expertos y foros de capacitación, ha evolucionado como una organización que realiza una contribución significativa en la capacitación de inspectores en BPF al mantener el nivel más alto de competencia técnica de las inspecciones. Si bien las 43 autoridades miembros de PIC/S son

responsables de tener su propia capacitación local, PIC/S facilita la capacitación técnica internacional sobre temas relevantes de interés.

La expansión de la misión PIC/S ilustra qué tan exitosa es la organización y cómo se ha podido adaptar a un entorno en constante cambio, en particular, la globalización. La creciente globalización de los problemas de salud pública y la multiplicación de actores involucrados, tanto en la industria como entre las autoridades regulatorias, ha hecho necesario aumentar los esfuerzos de armonización para establecer los requisitos reglamentarios, inspeccionar y evaluar el cumplimiento de BPF, otorgar licencias a los sitios de fabricación, asegurar lotes defectuosos y el intercambio de información. La filosofía de PIC/S se basa en la cooperación, la comunicación y la confianza.

COFEPRIS debe crecer y evolucionar en armonía con el mundo, proyectando a futuro un mercado muy amplio y diverso para toda enfermedad que afecte a la población mexicana. Pero para esto, es necesario seguir participando en esquemas internacionales y como responsables de la salud pública darle la importancia a este sector aprovechando los recursos que nos ofrecen dichos esquemas que, como ya se mencionó anteriormente, la capacitación de los inspectores es relevante para llevar a cabo una auditoría exitosa. Una iniciativa que puede beneficiar a las Agencias Regulatoras es la ejecución de auditorías de manera combinada, en donde los inspectores sean originarios de diferentes países y por lo tanto de diferentes agencias, esto permitiría una verificación más rigurosa y así mismo se puede evitar la duplicación de información.

## **CONCLUSIONES**

El Esquema de Cooperación para la Inspección Farmacéutica (PIC/S) propone un complejo sistema de documentación para las autoridades reguladoras, así como la capacitación a los verificadores de cada país con el fin de ejecutar una robusta visita de verificación y emitir un Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación que sea reconocido por los países que pertenecen a este esquema.

Las visitas de verificación son una herramienta sumamente esencial para la emisión de certificados de Buenas Prácticas Fabricación.

La participación de COFEPRIS en PIC/S y otros esquemas internacionales en materia de regulación sanitaria son de alta importancia para lograr el reconocimiento del cBPF local, además de establecer acuerdos con otros países y aumentar el acceso a medicamentos más innovadores.

## REFERENCIAS

- [1] Secretaría de Gobernación. (2016). NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Diario Oficial de la Federación.
- [2] Secretaría de Gobernación. (2016). NORMA Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos. Diario Oficial de la Federación.
- [3] Arter, D. R. (2003). *Auditorías de la Calidad para mejorar su comportamiento*. España: Díaz de Santos.
- [4] Sandoval, H. (2012). *Introducción a la Auditoría*. Estado de México: Red Tercer Milenio.
- [5] AEC. (2018). *Auditoría*. Enero 27, 2019, de Asociación Española para la Calidad Sitio web: <https://www.aec.es/web/guest/centro-conocimiento/auditoria>
- [6] COFEPRIS. (2018) *¿Cómo llegamos a ser una agencia sanitaria con reconocimiento internacional?* Enero 27, 2019, de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Sitio web: <https://www.gob.mx/cofepris>
- [7] OPS. (2016). *Sistema de Evaluación de Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos*. Enero 27, 2019, de Pan American Health Organization. Sitio web: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=es)
- [8] Cervantes, D., Ramírez, C. & Hernández, A. (2018). *Ventaja de los acuerdos de equivalencia*. Enero 27, 2019, de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios Sitio web: <https://www.gob.mx/cofepris>



- [9] COFEPRIS. (2016). *Coalición internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos*. Enero 27, 2019, de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Sitio web: <https://www.gob.mx/cofepris>
- [10] Dirección General de Asuntos Internacionales. (2016). *Estrategia Internacional*. Enero 27, 2019, de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios Sitio web: <https://www.gob.mx/cofepris>
- [11] Dirección Ejecutiva de Operación Internacional. (2017). *Mecanismos de Cooperación Internacional*. Enero 29, 2019, de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios Sitio web: <https://www.gob.mx/cofepris>
- [12] Dirección Ejecutiva de Operación Internacional. (2018). *La COFEPRIS como Agencia Reguladora Nacional de Referencia*. Enero 29, 2019, de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios Sitio web: <https://www.gob.mx/cofepris>
- [13] Pérez, Á. & Gaytán, S. (2015). *Vigilancia Sanitaria*. Enero 29, 2019, de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios Sitio web: <https://www.gob.mx/cofepris>
- [14] Código F. (2016). *Agenda Internacional de COFEPRIS*. Enero 29, 2019, de Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica Sitio web: [https://codigof.mx/agenda-internacional-cofepris/?fbclid=IwAR0BEPdMqiBxIFZhyTm\\_oilJ1WY8OLn8S1L7y99ccbDMKTrBTuYtVxSABFs](https://codigof.mx/agenda-internacional-cofepris/?fbclid=IwAR0BEPdMqiBxIFZhyTm_oilJ1WY8OLn8S1L7y99ccbDMKTrBTuYtVxSABFs)
- [15] PIC/S. (2011). *Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme*. Noviembre 25, 2018, de PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME Sitio web: <https://www.picscheme.org/>
- [16] PIC/S. (2014). *PIC/S Assessment & Joint Reassessment Programme REVISED PIC/S AUDIT CHECKLIST*. Noviembre 25, 2018, de PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME Sitio web: <https://www.picscheme.org/>

- [17] COFEPRIS. (2018). *COFEPRIS Global: Reconocimiento PIC/S y OPS*. Enero 29, 2019, de Comisión Federal de Protección contra los Riesgos Sanitarios Sitio web: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-global-reconocimiento-pic-s-y-ops>
- [18] Goberna, J. (2004). La Enfermedad a lo largo de la historia. UN PUNTO DE MIRA ENTRE LA BIOLOGÍA Y LA SIMBOLOGÍA. Mayo 03, 2019., de Index Enfermería. Sitio web: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1132-12962004000300011](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962004000300011)
- [19] Rönninger, S., Berberich, J., Davoust, V., Kitz, P. & Pfenninger, A. (2017). The GMP/GDP Inspections Landscape—Part II: Considerations and Opportunities. Abril 28, 2019, de PharmaTech. Sitio web: <http://www.pharmtech.com/gmpgdp-inspections-landscape-part-ii-considerations-and-opportunities>
- [20] Sitio oficial de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgo Santarios. Sitio web: <https://www.gob.mx/cofepris>