



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**IDENTIFICACIÓN DE LAS DEFICIENCIAS EN INSPECCIONES DE  
VERIFICACIÓN SANITARIA EN PLANTAS DE FARMOQUÍMICOS  
UBICADAS EN EL EXTRANJERO APLICANDO LA NOM-164-SSA1-2013**

TESINA PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICA BIÓLOGO**

PRESENTA:

**José Manuel Romero Carrasco**

ASESOR:

**MTA. MARÍA ISABEL GARDUÑO POSADAS**

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2015.





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.

## I. ÍNDICE

<b>I. ÍNDICE .....</b>	<b>2</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>III. TÉRMINOS Y CONCEPTOS.....</b>	<b>5</b>
<b>IV. MARCO TEORICO.....</b>	<b>11</b>
1.    Industria Farmacéutica.....	11
2.    Historia y Desarrollo.....	11
3.    Regulaciones Nacionales e Internacionales .....	12
4.    Documentación:.....	13
5.    Sistema de Gestión de Calidad .....	14
7.    Instalaciones y Equipos .....	16
8.    Validación y Calificación.....	17
9.    Sistemas de Producción.....	20
10.   Laboratorio de Control de Calidad.....	22
11.   Contratistas .....	22
12.   Distribuidores.....	23
13.   Quejas y Retiro de Producto del Mercado.....	23
14.   Fabricación de Fármacos para uso en estudios clínicos.....	24
15.   Destrucción y destino final de residuos. ....	24
16.   Concordancia con normas internacionales y mexicanas.....	24
17.   El desarrollo de la Farmacia en México .....	27
18.   Aplicación de las Buenas Prácticas de Fabricación.....	29
19.   Industria Productora de Principios Activos Farmacéuticos (Fármacos) .....	32
20.   Aspectos relacionados con la regulación en México.....	36
21.   Principio Activo Farmacéutico .....	37
<b>V. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>38</b>
a.    Planteamiento del Problema: .....	38
b.    Importancia del Estudio.....	39
<b>VI. OBJETIVOS .....</b>	<b>39</b>
a.    Objetivo General. ....	39
b.    Objetivos Particulares .....	39

<b>VII. METODOLOGÍA.....</b>	<b>40</b>
a. Diagrama de Flujo.....	40
<b>VIII.RESULTADOS .....</b>	<b>41</b>
<b>IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>60</b>
<b>X. CONCLUSIONES.....</b>	<b>73</b>
<b>XI. LISTA DE REFERENCIAS.....</b>	<b>74</b>
<b>XII. ANEXOS: .....</b>	<b>76</b>

## II. INTRODUCCIÓN.

La regulación sanitaria de los medicamentos es un instrumento necesario e indispensable para lograr su seguridad, eficacia y calidad, con objeto de cumplir con la responsabilidad del Estado de proteger la salud de los mexicanos.

En efecto, la autoridad está facultada para establecer parámetros que deben cumplir los laboratorios a fin de determinar si un medicamento es eficaz al rendir los beneficios derivados del efecto farmacológico de sus componentes y para asegurarse que estos produzcan al consumirse los beneficios demostrados durante el proceso de evaluación para su aprobación.

Así, un medicamento es eficaz cuando sirve para mejorar o curar un padecimiento o enfermedad; es seguro cuando el beneficio terapéutico sobrepasa los efectos adversos y; es de calidad cuando sus atributos físico químicos son homogéneos en la producción y se cumplen constantemente las especificaciones; una inadecuada calidad puede afectar la seguridad y la eficacia de los medicamentos. Es por eso la importancia de que las Plantas de Farmoquímicos tengan implementado un sistema de Gestión de Calidad dentro de los cuales se consideran la aplicación de las Buenas Prácticas de Fabricación en la fabricación de los Principio Activos Farmacéuticos.

El ejercicio de control y regulación sanitarios comprende múltiples disposiciones y acciones que son competencia exclusiva de la COFEPRIS y que conciernen a distintos elementos de cada medicamento: a las materias primas; a su proceso de fabricación; al producto terminado; a su publicidad, comercialización, dispensación y a su uso mediante la aplicación de la NOM-164-SSA1-2013, Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos a través de las Visitas de Verificación Sanitaria a Plantas de Farmoquímicos con el fin de obtener el Certificado de BPF que forma parte del expediente regulatorio para la obtención del Registro Sanitario como lo establece el Artículos 204 y 376 de la Ley General de Salud.

Es por eso que en este trabajo se realizó un estudio de las variables de impacto que afectan al no cumplimiento en procedimiento de Inspecciones de COFEPRIS en la Industria de Farmoquímicos en apego a la NOM-164-SSA1-2013 y a las acciones correctivas con el fin de la obtención del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

### III. TÉRMINOS Y CONCEPTOS

**Acción correctiva**, a las actividades que son planeadas y ejecutadas, con el fin de corregir una desviación o no conformidad.

**Acción preventiva**, a las actividades que son planeadas y ejecutadas, para eliminar la causa de una desviación o no conformidad u otra situación potencialmente indeseable y evitar su recurrencia.

**Acuerdo técnico**, al documento en el que se formalizan las condiciones en que serán llevadas a cabo actividades o servicios prestados entre las partes y en el que se describen claramente las obligaciones y responsabilidades de cada una de ellas.

**Adiestramiento**, a las actividades encaminadas a generar o desarrollar habilidades en el personal.

**Agentes adventicios**, a los microorganismos contaminantes de un cultivo celular y/o de los materiales de partida de origen animal (mycoplasmas-espiroplasmas, rickettsias, virus, priones u otras formas moleculares) que se introducen de manera no intencional dentro del proceso de fabricación y que potencialmente pueden contaminar células procarióticas o eucarióticas usadas en la producción.

**Análisis de riesgo**, al método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y producto.

**Área aséptica**, al área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.

**Área autocontenida**, al área completa y separada en los aspectos de operación, incluyendo flujos de personal y equipos. Esto incluye barreras físicas, así como sistemas de aire independientes, aunque no necesariamente implica dos edificios distintos ni separados.

**Área**, al cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

**Aseguramiento de calidad**, al conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.

**Autocontención**, al conjunto de condiciones físicas y operacionales que evitan la liberación de partículas de alto riesgo al exterior, lo cual incluye barreras físicas, colectores y sistemas de aire independientes y dedicados, así como el tratamiento de efluentes de aire, agua y materiales antes de su disposición final.

**Buenas prácticas de fabricación (BPF)**, al 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.

**Calidad**, al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

**Calificación de desempeño**, a la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.

**Calificación de diseño**, a la evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado.

**Calificación de instalación**, a la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas.

**Calificación de operación**, a la evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas.

**Calificación**, a la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.

**Certificado de análisis**, al resumen de los resultados obtenidos de las determinaciones efectuadas a muestras de productos, materias primas, materiales o cualquier otro insumo, que incluya las referencias de los métodos de análisis o de prueba utilizados y la determinación del cumplimiento a especificaciones previamente establecidas, avalado por la persona autorizada.

**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 las disposiciones jurídicas aplicables.

**COFEPRIS**, Comisión Federal para la Protección contra riesgos Sanitarios.

**Condiciones dinámicas**, a aquellas en donde la instalación se encuentra funcionando en el modo operativo definido y con el número especificado de personal.

**Condiciones estáticas**, a aquellas en las que el sistema de aire se encuentra operando, con el equipo de producción completo e instalado, sin personal presente.

**Conexión de acoplamiento de cilindros**, a la unión roscada de la válvula del cilindro, que acopla y conecta un tubo o manguera flexible o un regulador de presión al cilindro, evitando errores en el intercambio en el uso de gases.

**Contaminación cruzada**, a la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de un proceso o producto diferente.

**Contaminación**, a la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables. Contaminación, a la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

**Contaminante**, a las impurezas indeseables de naturaleza química o microbiológica, o de materia extraña, presentes en un insumo, producto intermedio y/o producto terminado.

**Control en proceso**, a las verificaciones realizadas durante la fabricación para el seguimiento, y de ser necesario, ajuste del proceso.

**Criterios de aceptación**, a las especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas.

**Desviación o no conformidad**, al no cumplimiento de un requisito previamente establecido.

**Envasado**, a la secuencia de operaciones por la cual una forma farmacéutica es colocada en su envase primario.

**Especificación**, a los límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

**Faboterápico**, antiveneno de la tercera generación libre de virus, altamente purificado mediante el proceso de digestión enzimática para eliminar la fracción Fc de las inmunoglobulinas, obteniendo las fracciones F (ab)<sub>2</sub> encargadas de neutralizar las toxinas de los venenos.

**Fabricación**, a las operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de insumos hasta su liberación como producto terminado.

**Fármaco**, a toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica, y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

**Fecha de caducidad**, a la que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento.

**Fecha de reanálisis**, a la fecha límite para utilizar un fármaco o aditivo; para continuar usándolo deberá ser nuevamente muestreado y analizado con la finalidad de confirmar que continúa cumpliendo las especificaciones de calidad establecidas.

**HVAC**, Heating, Ventilation and Air Conditioning (Aire Acondicionado, Ventilación y Calefacción, por su significado en Español). Que engloba el conjunto de métodos y técnicas que estudian y analizan el tratamiento del aire en cuanto a su enfriamiento, calentamiento, (des)humidificación, calidad, movimiento, etc.

**Instalación**, a las áreas, los equipos y los servicios destinados para realizar una operación o proceso específico.

**Insumos**, a todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y productos que se reciben en una planta.

**Liberación de lote**, al dictamen que indica la disposición del producto a partir de una revisión sistemática para asegurar la calidad desde todos los aspectos, particularmente los de las Buenas Prácticas de Fabricación.

**Limpieza**, al proceso para la disminución de partículas no viables a niveles establecidos.

**Manual de calidad**, al documento que describe el sistema de gestión de la calidad de acuerdo con la política y los objetivos de la calidad establecidos.

**Material impreso**, a cualquier etiqueta, inserto o material de acondicionamiento presente en el producto final.

**Muestra de retención**, a la cantidad suficiente de materias primas o producto para llevar a cabo dos análisis completos, excepto prueba de esterilidad y pirógenos.

**Número de lote**, a la combinación numérica o alfanumérica que identifica específicamente un lote.

**Plan maestro de validación (PMV)**, al documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas.

**Procedimiento normalizado de operación o Procedimiento**, al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

**Producción**, a las operaciones involucradas en el procesamiento de insumos para transformarlos en un producto a granel.

**Producto devuelto**, al producto distribuido que se regresa al establecimiento.

**Producto intermedio**, al material obtenido durante etapas de la producción antes de convertirse en un producto a granel.

**Producto semiterminado**, al producto que se encuentra en su envase primario y que será sometido a etapas posteriores para convertirse en producto terminado.

**Producto terminado**, al medicamento en su presentación final.

**Protocolo**, al plan de trabajo escrito que establece los objetivos, procedimientos, métodos y criterios de aceptación, para realizar un estudio.

**Queja**, a toda observación proveniente de un cliente, relacionada con la calidad del producto.

**Registro**, al documento que presenta evidencia de las acciones realizadas para demostrar el cumplimiento de actividades o instrucciones.

**Reporte**, al documento de la realización de operaciones, proyectos o investigaciones específicas, que incluye resultados, conclusiones y recomendaciones.

**Reproceso**, a someter un lote total o parcial, a una etapa previa del proceso validado de fabricación debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.

**Requisito**, a la necesidad o expectativa generalmente implícita u obligatoria.

**Seguridad**, a la valoración del beneficio que produce un medicamento frente a sus posibles riesgos en un momento dado.

**Sistema computarizado/computacional**, a cualquier equipo, proceso u operación que tenga acoplada una o más computadoras y un software asociado o un grupo de componentes de hardware diseñado y ensamblado para realizar un grupo específico de funciones.

**Sistema contenedor cierre**, al conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen a la forma farmacéutica. Incluye tanto al envase primario como al secundario, si este último cumple la función de proporcionar protección adicional al producto.

**Sistema de gestión de calidad**, a la manera como la organización dirige y controla las actividades asociadas con la calidad.

**Sistemas críticos**, a aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos.

**Validación concurrente**, a la que se realiza durante la fabricación rutinaria de productos destinados a la comercialización.

**Validación de limpieza**, a la evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza para las áreas y equipos usados en la fabricación de medicamentos reduce a un nivel preestablecido los residuos del agente de limpieza y producto procesado.

**Validación prospectiva**, a la que se concluye previo a la comercialización de los medicamentos.

**Validación**, a la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez.

## **IV. MARCO TEORICO.**

### **1. Industria Farmacéutica**

La industria farmacéutica se encuentra en el sector de la industria química y es parte de las entidades que se dedican al desarrollo de productos químicos con fines medicinales. Este tipo de industria dedica gran parte de su presupuesto a la investigación y al desarrollo de nuevos productos, que satisfagan la creciente demanda de más y mejores productos.<sup>(1)</sup>

### **2. Historia y Desarrollo**

En la antigüedad la farmacia y la práctica médica estaban unidas y controlada por los sacerdotes, quienes ejercían no solo la función sanadora si no también la elaboración preparados naturales, algunas veces para múltiples funciones curativas.

La fabricación de medicamentos se remonta a épocas muy antiguas se dice que surge en Egipto a principios del siglo IX, desde donde se extiende rápidamente para Europa, es aquí donde surge la alquimia, mezcla de conocimiento, ciencia y superstición la cual sería la base para el surgimiento de la nueva química.

Los alquimistas trataban de descubrir fórmulas mágicas para transmutar los metales en oro, esto los lleva a desarrollar los laboratorios alquimistas en donde tenía gran presencia los elementos naturales, elixires etc.

Paracelso, Médico de origen Suizo (1493-1541) produce una transformación en los conceptos de Galeno al afirmar que la enfermedad se debía a agentes externos, efectuó estudios de mineralogía, lo que le permite combinar estos conocimientos con su práctica médica para así obtener compuestos curativos, ya desarrollaba el concepto de que lo similar cura lo similar, por lo que también sienta las bases de la homeopatía. Con sus estudios y dedicación desarrolla un camino para la investigación de la química y la enfermedad.<sup>(2)</sup>

Hubo un momento en la historia de la farmacéutica en que el médico hacía el diagnóstico de la enfermedad, preparaba el medicamento y determinaba la dosis, no es sino hasta mediados del siglo XIX en el que claramente se produce una separación entre la medicina y la farmacéutica.

Durante largo tiempo en la farmacia se hacían preparados farmacéuticos y se medían las dosis, pero no es sino hasta mediados del siglo XX cuando se produce una verdadera separación entre la farmacia y la industria farmacéutica. Hay muchos hitos históricos que marcaron el paso del desarrollo de la farmacéutica, como podemos ver algunos de ellos enseguida.

Joseph Pelleterier (París, 1788; Clichy-la-Garenne, 1842) farmacéutico francés, fue catedrático de historia natural en la Escuela Superior de Farmacia de París. Descubrió diversos alcaloides, entre ellos la estricnina y la quinina. Logró aislar la narceína y la tebaína del opio.

Corría el año 1820 cuando este químico francés extrae por primera vez un alcaloide, ingrediente activo de la corteza del árbol de quina, el cual llama Quinina y se utiliza para curar la malaria.

En 1930-1940 Se produce una acelerada investigación y desarrollo de productos farmacéuticos como: antibióticos, analgésicos, antiinflamatorios entre otros.<sup>(3)</sup>

### 3. Regulaciones Nacionales e Internacionales

- **Regulaciones Nacionales**

- Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos.

“La salud es un eje fundamental para el bienestar y desarrollo, en este contexto los fármacos son uno de los elementos más importantes en la fabricación de medicamentos, los cuales son esenciales para el cuidado de la salud. La fabricación de fármacos incluye las operaciones que se realizan desde la recepción de los insumos, la producción, empaque, etiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución y cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación es indispensable para asegurar la calidad y pureza de los fármacos”.

Esta norma establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los fármacos o principios activos comercializados en el país o fármacos en desarrollo para uso en investigación clínica.

Como toda norma, esta, es de carácter obligatoria, para todos los establecimientos dedicados a la fabricación de fármacos en desarrollo para su uso en Investigación clínica.

Esta norma abarca los siguientes puntos como puntos críticos para el cumplimiento de las BPF de los cuales se explicaran más adelante de forma breve:

- i. Documentación.
- ii. Sistema de Gestión de Calidad.
- iii. Personal.
- iv. Instalaciones y equipos.
- v. Validación y calificación.
- vi. Sistemas de producción.
- vii. Laboratorio de Control de Calidad.
- viii. Contratistas.
- ix. Distribuidores.
- x. Quejas y Retiro de Producto del Mercado.
- xi. Fabricación de fármacos para uso en estudios clínicos.
- xii. Destrucción y destino final de residuos.
- xiii. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

#### **4. Documentación:**

La Gestión de la Calidad debe estar soportada con un sistema de documentación y éste es esencial para evidenciar el cumplimiento de las BPF, éstos deben estar escritos en idioma español en papel o medios electrónicos.

Todos los tipos de documentos relacionados con el proceso de fabricación de fármacos deben estar definidos en el sistema de documentación de la organización, el objetivo de contar con este sistema es el poder implementar, controlar, supervisar y registrar todas las actividades que impactan la calidad de los fármacos. Se deben implementar los controles

adecuados que aseguren su rastreabilidad, claridad, veracidad, exactitud, integridad, disponibilidad y legibilidad.

Los tipos de Documentos que conforman al sistema de documentación incluyen pero no se limitan a:

- Expediente Maestro del Sitio de Fabricación.
- Orden Maestra de producción.
- Orden de producción.
- Orden de envasado y etiquetado.
- Expediente de lotes y partidas.
- Especificaciones.
- Métodos analíticos.
- Certificados de Análisis.
- Registros de materias primas, intermedios, material de envase, por producto.
- Protocolos y reportes de validación.
- Registros del laboratorio de control de calidad.
- Registros de uso y limpieza del equipo.
- Acuerdos técnicos.
- Procedimientos Normalizados de Operación.
- Protocolos y reportes de estabilidad.
- Elaboración y Control de la documentación.

## **5. Sistema de Gestión de Calidad**

Debe existir un Sistema de Gestión de Calidad que establezca las políticas y objetivos de calidad; su cumplimiento es responsabilidad de la Alta Dirección y requiere la participación y compromiso de cada una de las personas que forman parte de la organización y a todos los niveles de la misma, considerando las BPF y todos los elementos que influyen en la calidad del producto, como proveedores, distribuidores y prestadores de servicios, por lo que el sistema de calidad requiere ser diseñado e implementado en forma integral y debe estar plenamente documentado y ser continuamente evaluado.

Los elementos mínimos que contendrá el Sistema de Gestión de Calidad son:

- Manual de Calidad.

- Auditorías.
- Manejo de producto fuera de especificación o producto no conforme.
- Devoluciones y quejas.
- Acciones Correctivas, Acciones Preventivas (CAPA, por su siglas en Inglés)
- Control de cambios.
- Gestión de riesgos.
- Revisión de la calidad del producto.
- Transferencia de tecnología.
- Plan maestro de validación.
- Debe existir un Manual de Calidad o documento equivalente que describa el sistema de calidad, indicando como mínimo lo siguiente:
  - Política de calidad.
  - Antecedentes de la organización.
  - Estructura organizacional.
  - Responsabilidades.
  - Instalaciones y Procesos.
  - Revisión y evaluación periódica del desempeño del sistema de calidad.
  - Calificación de proveedores de insumos, procesos y actividades subcontratadas que tengan impacto en la calidad del producto.
  - Auditorías.
    - Debe existir un sistema de evaluación del Sistema de Gestión de Calidad y del nivel de cumplimiento en BPF, con la finalidad de detectar, corregir y prevenir desviaciones y mejorar el sistema de calidad.
    - Aplicar auditorías periódicas a proveedores y prestadores de servicios que impacten en la calidad del producto.
    - Debe existir un programa de auditorías periódicas, así como contar con evidencia documental para demostrar cumplimiento al mismo.
    - Para las auditorías internas o autoinspección y auditorías a proveedores, establecer por escrito las listas de verificación que consideren las normas, requisitos y referencias aplicables, el programa de auditorías, la selección, el adiestramiento y calificación de auditores.

- Devoluciones y quejas.

## 6. Personal

En este numeral, los puntos que deben de considerarse para asegurarse que el personal cumpla con la norma y por lo tanto con la calidad del fármaco, son los siguientes:

- Debe existir un sistema de selección y evaluación con el fin de garantizar que el personal cuenta con la formación académica, conocimientos y experiencia necesaria para que desempeñen sus funciones de manera correcta.
- El personal debe de recibir capacitación y evaluación periódica que incluya y que no se limite a:
  - ✓ Buenas Prácticas de Fabricación
  - ✓ En operaciones específicas de su puesto
  - ✓ Higiene y Seguridad
- El responsable de las áreas de Producción y Calidad deben cumplir con sus funciones estrictamente ya que en ellos recae la calidad del fármaco, así como verificar que su personal desarrollen sus funciones en apego a las funciones de cada quien.
- Ambas áreas deben de trabajar muy en conjunto para dar cumplimiento a la NOM-164-SSA1-2013.
- En caso de emplear o contar con consultores, estos deben de comprobar su nivel de preparación que les permita asesorar sobre temas específicos.

## 7. Instalaciones y Equipos

Las instalaciones utilizadas en la fabricación de fármacos incluidas sus intermedios, deben ser localizadas, diseñadas, construidas, instalados y mantenidos en condiciones que permitan su correcta operación, así como su mantenimiento y limpieza.

Dentro de las instalaciones las áreas más críticas que deben ser consideradas para el cumplimiento de las BPF son:

- Áreas de almacenamiento
- Áreas de Control de Calidad

- Áreas auxiliares

Así mismo, los equipos de fabricación deben ser diseñados y localizados para cumplir con el uso propuesto y evitar riesgo de contaminación, deben permitir su desmontaje/montaje, mantenimiento, limpieza y esterilización, cuando aplique.

## 8. Validación y Calificación

Un elemento esencial para el cumplimiento de las BPF es la validación, que nos permite demostrar que la fabricación de los fármacos cumplen las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, para asegurar la pureza y calidad de éstos.

- **Impacto de la validación.**
  - ✓ El fabricante debe determinar el impacto de los elementos de la fabricación en la calidad del fármaco, utilizando la gestión de riesgos como una herramienta para establecer el alcance de la calificación y validación.
- **Calificación y validación.**
  - ✓ Un requisito esencial para la validación es la calificación de todos los elementos involucrados en el proceso, sistema o método a validar.

Para asegurar que se cumplan con las actividades de Validación y de Calificación, debe existir un Plan Maestro de Validación para el desarrollo de estas actividades, el cual debe estar autorizado por el mayor nivel jerárquico de la organización y el Responsable Sanitario, en el que debe quedar establecido el alcance, las responsabilidades y las prioridades de la calificación y validación.

### El PMV debe contener:

- Política de validación.
- Estructura organizacional para las actividades de validación.
- Responsabilidades.
- Comité de validación.
- Listado de las instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar.
- Formatos o referencia cruzada a protocolos y reportes.

- Matriz de capacitación y calificación.
- Control de cambios.
- Referencia a documentos aplicables.
- Métodos analíticos.
- Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto.
- Sistemas críticos.
- Equipo de fabricación.
- Procesos o métodos de limpieza.
- Procesos de fabricación.
- Mantenimiento del estado validado.
- Debe incluir un programa de actividades, el cual deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.
- Para la realización de las calificaciones y Validaciones deben de contar con Protocolos escritos donde especifique como realizaran las actividades y deben de especificar también las etapas críticas e incluir los criterios de aceptación.
- Se debe contar con reportes escritos de la calificación y/o validación que demuestre la rastreabilidad al protocolo correspondiente, éstos deben incluir los resultados obtenidos, las desviaciones observadas, conclusiones y recomendaciones. Cualquier cambio al protocolo durante la ejecución debe documentarse y justificarse.
- La calificación debe efectuarse mediante las siguientes cuatro etapas consecutivas:
  - ✓ Calificación de Diseño
  - ✓ Calificación de Instalación
  - ✓ Calificación de Operación
  - ✓ Calificación de Desempeño
- No se podrá continuar con la siguiente etapa de calificación, sin antes haber concluido satisfactoriamente la precedente.

### **Validación de Procesos.**

Existen diversos enfoques para mostrar evidencia de la validación de procesos:

**La validación prospectiva** se aplica sobre un producto nuevo involucra una fase experimental, se realiza en conjunto con el desarrollo de nuevos productos y procesos. Se hace antes de una fabricación convencional. Se lleva a cabo durante la etapa de desarrollo y es el resultado de un análisis de riesgo en el proceso productivo. También puede realizarse cuando se prevé efectuar cambios en el proceso de fabricación que pueden afectar las características del producto.

**La validación concurrente** es la forma de validación que se lleva a cabo durante la producción normal. Es establecimiento documentado de que un proceso específico cumple con su propósito. Para que este método sea efectivo es necesario que los aspectos críticos hayan sido evaluados en la etapa de desarrollo (validación prospectiva). Los tres primeros lotes de producción deben ser seguidos y controlados. La evaluación de los resultados es empleada para establecer la naturaleza y las especificaciones subsecuentes de los controles del proceso y del producto final. La validación concurrente, combinada con otros análisis, incluyendo la estabilidad, debe efectuarse durante toda la vida en producción del medicamento.

**La validación retrospectiva** consiste en establecer una evidencia documentada de la idoneidad de un producto o proceso basándose en las evaluaciones de los datos históricos acumulados existentes. Es la forma de validación que mira atrás a las experiencias obtenidas durante la producción; se sustenta en la condición de que la composición, los procedimientos y el equipamiento permanezcan sin cambios, y que la experiencia con la instalación y los resultados del control de procesos y del producto final sean evaluados. Se compilan los resultados de los análisis y se determina si el proceso se encuentra dentro de los límites permisibles.

La validación de procesos debe confirmar que el perfil de impurezas del fármaco está dentro de los límites especificados y este perfil debe ser comparable o mejor al histórico de los lotes utilizados en ensayos clínicos o toxicológicos o al establecido durante el desarrollo.

Además, debe de contar con las validaciones de los siguientes:

- Sistema HVAC
- Sistema de Agua
- Métodos analíticos

- Procesos asépticos (cuando aplique)
- Sistema computacionales
- Debe ser revisado periódicamente el estado validado y podrá fundamentarse en una evaluación de análisis de riesgo. Debe incluir una revisión a las instalaciones, sistemas, equipos y procesos.

## 9. Sistemas de Producción

- Generalidades.

Los fármacos o principios activos pueden ser obtenidos por procesos de fabricación tales como la síntesis química, extracción, cultivo celular, fermentación, obtenidos de fuentes naturales, o por combinación de estos procesos.

La fabricación de fármacos o principios activos que se elaboran por los procesos señalados en el numeral anterior deben seguir lo establecido en esta Norma.

El establecimiento que se dedique a la fabricación de intermedios o principios activos, los cuales se incorporen como un fragmento estructural característico de un fármaco; deberá distinguir y justificar técnicamente, la etapa de proceso en la que se define la estructura y propiedades químicas de la molécula

- Control de insumos.

Debe haber procedimientos escritos para realizar la recepción, inspección, muestreo, identificación, almacenamiento, control, liberación y manejo de todos los insumos que se utilizan en la fabricación de los fármacos.

- Control de la producción.

Se debe establecer un sistema para asegurar el control de las etapas críticas del proceso de producción, algunas etapas podrán requerir de supervisión directa para su control

- Control de envasado.

Los materiales del envase primarios de los productos intermedios o el fármaco no deben ser reactivos, aditivos, absorbentes, adsorbentes, de tal manera que puedan afectar la calidad de éstos.

- Control del etiquetado.

Se debe contar con procedimientos y registros para la recepción, identificación, muestreo, inspección, liberación, manejo y almacenamiento de las etiquetas y materiales de acondicionamiento.

- Materiales de acondicionamiento.

Los materiales de acondicionamiento deben proteger al fármaco de la contaminación y el deterioro durante el almacenamiento y la transportación.

Si los envases son reutilizados, éstos deben limpiarse de acuerdo a procedimientos y las etiquetas previas eliminarse.

- Control de etiquetas
- Acondicionamiento y etiquetado
- Almacenamiento y distribución
- Rechazo

Los productos intermedios y fármacos que no cumplan las especificaciones establecidas deben ser identificados y segregados para impedir su utilización indebida.

- Reproceso.

Que se implementen los controles en proceso que aseguren que la etapa del proceso que se repite no afecta la calidad del producto intermedio o fármaco y que éste cumple las especificaciones establecidas.

- Retrabajo.

Se debe asegurar que los lotes de fármaco sometidos a retrabajo cumplen con las especificaciones de calidad establecidas y que su estabilidad no se verá afectada, podrá ser necesario realizar estudios de estabilidad.

- Recuperación de insumos.

Se considera aceptable la recuperación de ciertos insumos utilizados en el proceso de fabricación de intermedios y fármacos, siempre que se asegure que estos insumos

recuperados cumplen con las especificaciones establecidas para su reutilización en un nuevo proceso de producción y no afectan la calidad del producto intermedio o fármaco.

- **Devoluciones.**

Se debe establecer un procedimiento para el manejo de los productos intermedios o fármacos devueltos y determinar el destino final de éstos.

Los productos intermedios o fármacos devueltos no deben ser incorporados a contenedores con productos intermedios o fármacos aprobados.

Cuando exista duda de la calidad de los productos intermedios o fármacos devueltos, éstos deberán reprocesarse, retrabajarse o destruirse.

## **10. Laboratorio de Control de Calidad**

Las unidades de calidad de los fabricantes de fármacos deben tener un laboratorio de control de calidad en correspondencia con el tipo de productos que fabrica. La Unidad de Calidad debe ser independiente y bajo la autoridad de una persona con la apropiada calificación y experiencia.

Deben existir procedimientos para la realización del muestreo, análisis, liberación, registro y resguardo de los datos generados en el laboratorio.

Se deben conservar muestras de retención de los fármacos en cantidad suficiente para la realización de dos análisis completos de acuerdo a la especificación autorizada.

## **11. Contratistas**

Se debe establecer un sistema para la evaluación y calificación de los proveedores que realicen alguna etapa de fabricación del fármaco y de los prestadores de servicios de análisis.

Se debe establecer un contrato escrito, donde se definan claramente las responsabilidades de ambas partes en cuanto al cumplimiento de las BPF y los requisitos de calidad.

No deben realizarse cambios en el proceso, equipos, métodos analíticos o especificaciones, cualquier cambio debe estar previamente evaluado y aprobado por el contratante.

## 12. Distribuidores

Los distribuidores de fármacos deben contar con establecimiento que cumpla con esta Norma, la FEUM, sus suplementos y las disposiciones jurídicas aplicables.

Los distribuidores deben asegurar que se mantiene la rastreabilidad de cada lote del fármaco y deben contar al menos con la siguiente documentación:

- Orden de compra o pedido en original.
- Documentos que demuestren la posesión legal del fármaco para el flete o transporte.
- Factura original.
- Certificado o certificados de análisis originales firmados por el Responsable Sanitario o su equivalente en el extranjero.
- Certificado de BPF de alguna agencia reconocida por COFEPRIS o el emitido por COFEPRIS.
- Documentos de la recepción del fármaco en sus instalaciones.

Además los distribuidores deben de contar con lo siguiente:

- Sistema de Gestión de Calidad
- Con almacenamiento adecuado para los fármacos
- Con un sistema documentado para el reetiquetado
- Con registro de quejas, devoluciones y retiros de producto del mercado.

## 13. Quejas y Retiro de Producto del Mercado

Se debe establecer un procedimiento para el retiro de producto del mercado, que indique en qué casos se tomará esta decisión y su justificación. Este procedimiento debe involucrar a los distribuidores de los fármacos y definir claramente las responsabilidades del fabricante y del distribuidor.

Se debe informar a la Secretaría de la decisión de retirar un producto del mercado, el fármaco a retirar, los motivos, las cantidades, distribuidores involucrados, fechas de distribución y sitio de concentración del producto retirado.

Cuando el motivo de retiro de producto del mercado represente un riesgo a la salud de la población, se debe establecer contacto inmediato con la Secretaría de Salud para determinar las acciones conducentes.

La efectividad del proceso de retiro del producto del mercado debe ser evaluada mediante simulacros, estableciéndose la frecuencia de éstos.

#### **14. Fabricación de Fármacos para uso en estudios clínicos.**

La fabricación de fármacos en investigación para uso en estudios clínicos requiere de requisitos diferenciados en el cumplimiento de las BPF y esto se debe en buena medida a diversos factores como pueden ser información limitada sobre: su actividad y toxicidad, control limitado de operaciones de fabricación, falta de la validación del proceso de fabricación y materiales de envase primarios aun en prueba.

Estos factores sin embargo no son limitantes para asegurar que los fármacos usados en investigación clínica cumplan las BPF y tengan las características de calidad esperadas.

#### **15. Destrucción y destino final de residuos.**

Se debe contar con un sistema documentado en un procedimiento que asegure el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica y sanitaria para el destino final de residuos.

Se debe dar aviso a las autoridades competentes del destino final de los mismos.

#### **16. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.**

La NOM-164-SSA1-2013 tiene como referencia las siguientes normas internacionales con el fin de armonizar las Buenas Prácticas de Fabricación:

- EudraLex. Volume 4, Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, Part II, Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials. February 2010.
- Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Explanatory notes for Pharmaceutical Manufacturers on the Preparation of a Site Master File. January 2011.

- U.S. Foods and Drug Administration. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices. Washington, January 2011.
- ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (November 2000).
- ICH Q9: Quality Risk Management (November 2005).
- ICH Q10: Pharmaceutical Quality System (June 2008). <sup>(12)</sup>

Las Visitas de Verificación Sanitaria que COFERPIS realiza, lo hace con base a la Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas Prácticas de Fabricación para Farmoquímicos, la cual viene acompañada del Acta de Verificación Sanitaria, donde los resultados crudos de las visitas son vaciados acompañados de comentarios complementarios en caso de que los Verificadores hayan encontrado desviaciones durante la Inspección.

El acta comprende de 355 preguntas divididos en 34 puntos, los cuales cada pregunta debe ser calificada al siguiente Tabla:

Calificación:	<b>(2)Cumple totalmente</b>	<b>(1) Cumple parcialmente</b>	<b>(0) No cumple</b>	<b>(--) No aplica</b>
---------------	-----------------------------	--------------------------------	----------------------	-----------------------

Tabla 1: Calificación de cumplimiento de los puntos en el Acta de Verificación

Los 34 Puntos que abarca el Acta de Verificación Sanitaria pueden observarse en el siguiente cuadro:

<b>Documentación</b>	<b>Mezcla de Productos Intermedios o Fármacos</b>
<b>Sistema de Gestión de Calidad</b>	<b>Control de la Contaminación</b>
<b>Personal</b>	<b>Control de Producción de Fármacos Fabricados por Cultivo o Fermentación</b>
<b>Instalaciones</b>	<b>Fermentación</b>
<b>Equipos</b>	<b>Control de Envasado</b>
<b>Validación y Calificación</b>	<b>Control de Etiquetado</b>
<b>Validación de Limpieza</b>	<b>Control de Etiquetas</b>

<b>Validación de Métodos Analíticos</b>	<b>Acondicionado y Etiquetado</b>
<b>Validación del Proceso Aséptico</b>	<b>Control de Almacenamiento y Distribución</b>
<b>Validación de Sistemas Computacionales</b>	<b>Rechazo, Recuperación, Re-Proceso, Re-Trabajo y Devoluciones</b>
<b>Mantenimiento del Estado Validado</b>	<b>Laboratorio de Control de Calidad</b>
<b>Sistemas de Producción</b>	<b>Quejas</b>
<b>Recepción, Inspección e Identificación</b>	<b>Retiro de Producto del Mercado</b>
<b>Muestreo</b>	<b>Destrucción y Disposición Final de Residuos</b>
<b>Almacenamiento de Insumos</b>	<b>Contratistas</b>
<b>Surtido</b>	<b>Distribuidores</b>
<b>Control de la Producción</b>	<b>Fabricación de Fármacos para Uso en Estudios Clínicos</b>

Tabla 2: Puntos del Acta de Verificación Sanitaria.

- **Regulaciones Internacionales**

FDA, siglas en inglés de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de Norteamérica, le permite al gobierno Federal tener una autoridad reguladora y para toma de acciones contra productos alimenticios, farmacéuticos o cosméticos que pudieran estar contaminados.

La FDA en la Sec. 301 de la FD&C Act prohíbe la introducción en el comercio interestatal de cosméticos adulterados, alimentos o productos farmacéuticos (FDA, 2010).

Esta ley fue aprobada en 1938 por el Congreso de EEUU y la primera publicación de sobre Buenas Prácticas de Fabricación (GMP en inglés) fue en 1969. Ha sido revisada en 1977, 1986, y recientemente en 2002, incrementado grandemente su modernización y actualización. A continuación podemos ver en la siguiente tabla una sucesión de hechos importantes correlacionados.<sup>(4)</sup>

<b>Suceso</b>	<b>Acción</b>
Pésimas condiciones de higiene en el	1906 – Creación de la Federal, Food & Drugs

envasado de carnes. (Libro “La Jungla” de U. Sinclair). Suero anti tetánico	Administración (FDA)
Incidente de la sulfanilamida: Intoxicación con ditilenglicol.	1938 – Food, Drug & Cosmetic Act.
Incidente de la Talidomida	1962 – La FDA propone las BPF 1963 – Publicación de las BPF 1967 – La OMS propone las BPF 1969 – Aplicación de BPF en OMS 1970 – Creación de la PIC (Europa)
Contaminantes en parenterales en EUA (1968), UK (1972) y Francia (1977).	1971 – La OMS recomienda la obligatoriedad de las BPF
Falta de homogeneidad en comprimidos	1989 – Publicación del Codex Alimentarius que incluye normas de BPF
	Sucesivas correcciones y ampliaciones hasta la última revisión del año 1992.

Tabla No. 3. Sucesos importantes relacionados con BPF

Fuente: Comentarios de actualidad (2010)

## 17. El desarrollo de la Farmacia en México

Durante el siglo XIX en México, además de la venta de las medicinas, en las boticas se manufacturaban los medicamentos. Éstas estaban abiertas al público de seis de la mañana a diez de la noche.<sup>1</sup> Esta doble actividad, de preparación y de venta de medicamentos, se reflejaba en la estructura de las boticas u oficinas. Generalmente éstas contaban con tres espacios: un obrador, una rebotica y la botica propiamente dicha. La botica era el lugar donde se atendía a los clientes y ésta daba a la calle. En la parte posterior, se encontraban la rebotica y el obrador. Este último era una especie de laboratorio donde se hallaban alambiques, prensas y otros aparatos para la elaboración de los medicamentos. En la rebotica se almacenaban los preparados, producto de las operaciones de extracciones, cocciones y pulverizaciones hechas en el obrador según las prescripciones de la farmacopea. A éstos se les daba el nombre de preparaciones oficinales y tomaban la forma de aceites, aguas, extractos, alcolaturas, pastas, pomadas o polvos.

Cuando llegaba un cliente a la botica, se mezclaban los productos, se preparaban los jarabes, se hacían las píldoras, se separaban los polvos en papeles, etcétera, según las

especificaciones que hubiese dado el médico. A estas preparaciones se les daba el nombre de medicamentos magistrales.<sup>(5)</sup>

Es hasta 1916 que se funda la Escuela de Industrias Químicas que se incorpora a la universidad el 5 de febrero de 1917. Finalmente en 1919 nace la carrera de Químico Farmacéutico incorporada a la Escuela de Química. Los orígenes de la industria químico-farmacéutica en México se remontan al siglo XIX cuando Don Leopoldo Río de la Loza inició la producción industrial de diversos productos químicos. A finales del siglo XIX y principios del XX se generaron grandes descubrimientos para la terapéutica mundial, entre otros las vacunas, la aspirina, las sulfas y la penicilina. La demanda masiva de estos medicamentos propició el desarrollo de la farmacia industrial, apareciendo firmas como Schering, Merck, Bristol, Sterling Drugs, Parke Davis, Hoffman-La Roche, entre otras. Todas estas grandes firmas se establecieron en México, en un inicio importando sus productos, pero hacia mediados del siglo XX iniciaron la producción en nuestro país hasta alcanzar el desarrollo que actualmente tiene el sector, compartido con las grandes firmas farmacéuticas internacionales y las empresas de capital mexicano como Senosiain, Silanes, Liomont, entre otras.

Las políticas públicas en materia de salud en México tienen su antecedente en el Porfiriato (1876-1911), cuando el gobierno federal centralizó las funciones de este rubro a través del Consejo Superior de Salud, dependiente del Ministerio del Interior, e implementó una serie de políticas y programas dirigidos a las zonas urbanas del país. Más tarde, en 1891, el Congreso federal inició la legislación de salud e higiene con la aprobación del Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos.

Pero fue hasta 1934, durante el cardenismo, cuando se sentaron las bases institucionales del actual sistema de salud. En estos años se crearon diversas instituciones de dicho sistema, tales como la Secretaría de la Asistencia Pública y los servicios médicos rurales cooperativos, y se elaboraron los primeros proyectos para la Ley de Seguridad Social. Asimismo, se aprobó un presupuesto creciente para los proyectos de salubridad pública.

La expansión del sistema de salud y el fortalecimiento de las normas jurídicas en la materia tienen que ver con dos factores. En primer lugar, era necesario combatir las condiciones de insalubridad en las que vivía la mayoría de la población en el país. En segundo lugar, la

creación de un sistema institucional de salud también respondió a la lógica de legitimación que caracterizó al sistema político mexicano de los años cuarenta y cincuenta.<sup>(6)</sup>

No fue hasta el 5 de julio de 2001, que 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. Este nuevo órgano se integró por las Direcciones Generales de Medicamentos y Tecnologías para la Salud, Control Sanitario de Productos y Servicios, Salud Ambiental, el Laboratorio Nacional de Salud Pública ya la Dirección de Control Sanitario de la Publicidad, unidades que se encontraban adscritas a la extinta Subsecretaría de Regulación y Fomento Sanitario.

En un inicio, los resultados de la recién creada COFEPRIS fueron modestos, ya que las estructuras programática y funcional eran las mismas con las que venía operando la Subsecretaría de Regulación y Fomento Sanitario, pero con una denominación diferente. De esta forma, las Direcciones Generales continuaron realizando acciones de regulación y control sanitario en sus respectivos ámbitos de competencia, con diferentes criterios y visiones.<sup>(7)</sup>

## **18. Aplicación de las Buenas Prácticas de Fabricación.**

Buenas prácticas de Fabricación: El eslabón inicial en la cadena de la calidad. Una empresa que aspire a competir en los mercados de hoy, deberá tener como objetivo primordial la búsqueda y aplicación de un sistema de aseguramiento de la calidad de sus productos.

Contar con ese sistema, no implica únicamente la obtención de un certificado de registro de calidad, sino que a su vez, forma parte de una filosofía de trabajo que aspire a que la calidad sea un elemento presente en todas sus actividades, en todos sus ámbitos y sea un modo de trabajo y una herramienta indispensable para mantenerse competitiva.

En otras palabras, la búsqueda de la calidad, implica aspirar a una excelencia empresarial.

La gestión de calidad de una empresa está basada en primer lugar, en las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), que asimismo son el punto de partida para la implementación de otros sistemas de aseguramiento de calidad, como el sistema de Análisis de Riesgos y Control de Puntos Críticos (ARCPC ó HACCP) y las Normas de la Serie ISO 9000, como modelos para el aseguramiento de la calidad.

Estos procesos, interrelacionados entre si, son los que aseguran tener bajo control la totalidad del proceso productivo: ingreso de las materias primas, documentación, proceso de elaboración, almacenamiento, transporte y distribución.

El Sistema ARCPC está basado en el análisis de los riesgos potenciales de la cadena de un proceso industrial, localizarlos en el espacio y en el tiempo a lo largo de este proceso, determinar los puntos de mayor riesgo o “puntos críticos” como decisivos para garantizar la seguridad del producto y la aplicación de procedimientos eficaces de control y seguimiento de los mismos. En cuanto a los alimentos, constituye un control eficaz sobre su producción, elaboración, fraccionamiento y distribución, así como una seguridad sobre su calidad higiénico-sanitaria y su salubridad.

En cuanto a las Normas ISO, constituyen modelos para el aseguramiento y gestión de la calidad, que incluyen los requisitos contenidos en la serie ISO 9000/1/2/3/4. Son normas que incluyen una serie de requisitos para implementar un Sistema de Calidad, no aplicables a un producto específico sino a todo tipo de empresa, en la que cada una tendrá que ver cuál de ellas se ajusta a sus necesidades y cuáles serán las adaptaciones que, en su caso, deban efectuarse.

Las BPF de observancia obligatoria, para todos los establecimientos dedicados a la fabricación de fármacos o Principios Activos comercializados en el país o fármacos en desarrollo para su uso en investigación clínica y almacenes de distribución de fármacos o principios activos y constituyen los procesos exigidos en lo que se refiere a:

Establecimientos:

- Instalaciones - Diseño - Construcción
- Zonas de manipulación de alimentos
- Vestuarios

- Abastecimiento de agua
- Iluminación - Ventilación
- Equipos

#### Limpieza y Desinfección:

- Productos
- Precauciones
- Aseo del personal
- Higiene durante la elaboración:
- Requisitos de la materia prima
- Prevención de contaminación
- Empleo del agua
- Operaciones de elaborado y envasado

#### Dirección y Supervisión:

- Juzgar los posibles riesgos
- Vigilancia y supervisión eficaz
- Documentación:
- Requisitos de elaboración, producción y distribución

#### Almacenamiento y Transporte:

- Impedir contaminación y proliferación de microorganismos
- Vehículos autorizados con temperatura adecuada

#### Controles de Laboratorio:

- Métodos analíticos reconocidos. <sup>(8)</sup>

## 19. Industria Productora de Principios Activos Farmacéuticos (Fármacos)

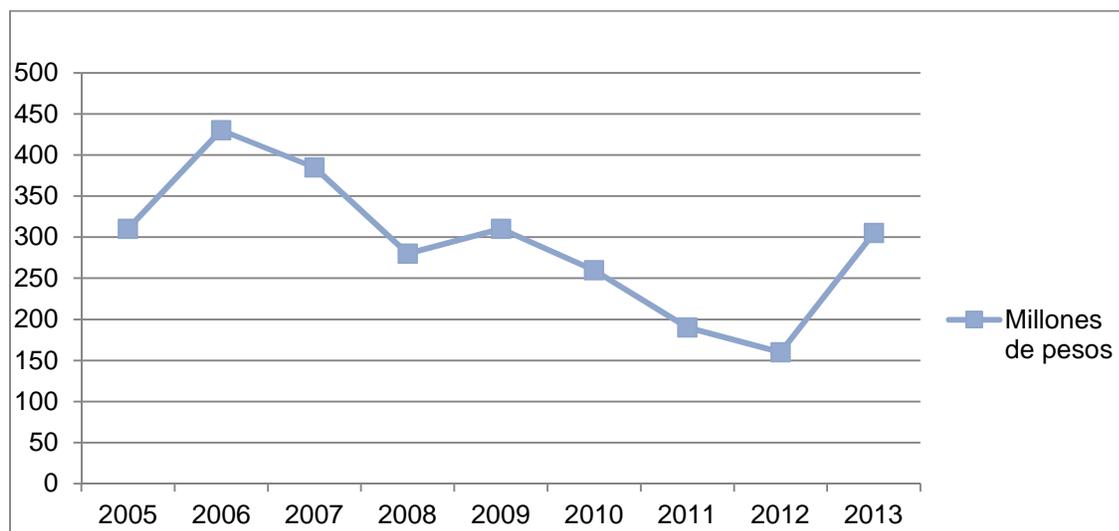
Desde los años 40's se inició en escala industrial la fabricación de farmoquímicos en México. En 1977 se producía el 35% de los principios activos o ingredientes activos farmacéuticos (IAF) necesarios en el país. Los fabricantes de fármacos aumentaron en número y magnitud en forma consistente hasta la primera mitad de los años 80's.

En 1984 el Decreto para el Fomento y la Regulación de la Industria Farmacéutica planteó, como una de sus metas, ampliar la autosuficiencia en fármacos y promover la integración nacional de fármacos y medicamentos. En 1987 existían 94 empresas farmoquímicas que producían en total 259 principios activos y cubrían 67% de las necesidades del país. El sector llegó a tener un superávit anual de 40 millones de dólares. Hasta 1989 en los concursos consolidados de medicamentos del sector salud, se premiaba con un puntaje especial (5%) a los laboratorios que utilizaban fármacos nacionales. En 1986 la incorporación de México al Tratado General Sobre Aranceles Aduaneros y de Comercio por su siglas en Inglés GATT (General Agreement on Tariffs and Trade) acordó la disminución de aranceles de las materias primas y de los IAF de importación y la desgravación paulatina de aquellos que se fabricaban en el país. Además, simultáneamente se eliminó la negativa del permiso de importación si había producción nacional. Como consecuencia muchos insumos se empezaron a adquirir en otros países en los que por diversos motivos era económicamente ventajoso, mientras que ciertas materia primas (productos intermedios) necesarias para la fabricación de IAF siguen teniendo aranceles (0.7 a 5% en fracciones arancelarias 29 y 30) a pesar de que no se elaboran en México.

El resultado de la pérdida de competitividad en el mercado se notó en poco tiempo. En 1994 el número de empresas en operación descendió a 48 que fabricaban 129 principios activos y abastecían 55% del mercado. En 2005 existen solamente 20 agrupadas en CANACINTRA (Sección 89) y algunas en ANIQ (Asociación Nacional de la Industria Química), además de nueve que están integradas desde la fabricación del fármaco hasta la producción del medicamento y al menos dos, que producen biofármacos como parte del proceso de producción del medicamento. En la COFEPRIS estaban registradas en 2003 un total 38

industrias fabricantes de IAF; en 2005 solo se encuentran 26 y no se cuenta con información actualizada acerca de los farmoquímicos que están fabricando ni del volumen total de su producción.

En México se obtienen esteroides, antibióticos de fermentación y semisintéticos, otros antimicrobianos, antiinflamatorios no esteroideos, anti-tumorales, anti-ulcerosos, vitamínicos, biofármacos (faboterápicos, interferones, eritropoyetina) y otros, pero varios grupos terapéuticos no están cubiertos por la producción nacional, la cual ha disminuido en los últimos años.



Gráfica 1. Producción de fármacos en México <sup>(9)</sup>

Las causas del decremento de la industria farmoquímica nacional son múltiples:

- Competencia con fabricantes extranjeros, principalmente asiáticos.
- Costos financieros altos para las inversiones requeridas.
- Disponibilidad limitada de productos químicos intermedios necesarios para la producción de farmoquímicos.
- Desarrollo tecnológico limitado. Convenios de transferencia de tecnología muy rígidos.
- Pobre investigación que lleve a desarrollar tecnología propia.
- Poco interés de los fabricantes de fármacos en buscar nuevos productos.

Esta caída tiene un origen económico, pero también influyó el desarrollo tecnológico y la falta de integración de cadenas productivas. Hay que considerar, además, que a nivel mundial la oferta de fármacos supera a la demanda, por lo que los precios internacionales se mantienen muy bajos, reduciendo el interés de los inversionistas e industriales en nuestro país. En las naciones que han tenido políticas de corto plazo para impulsar ésta área, la comercialización de fármacos y medicamentos representa una importante fuente de divisas. Por lo tanto, el Gobierno mexicano, a través del CONACYT, ofrece apoyo económico para el desarrollo de biofármacos y de la industria farmacéutica<sup>16</sup> destacando así la importancia de este sector estratégico.

Una industria productora de fármacos sana y creciente depende de su integración con la investigación y desarrollo de nuevos productos, la que también deberá impulsarse. Mientras esto ocurre una alternativa es aprovechar los conocimientos disponibles acerca de un gran número de moléculas patentadas en otras partes del mundo, pero no en México, que pudieran ser objeto del desarrollo final y de la producción de un fármaco y un medicamento.

Sin embargo, es preocupante el lento crecimiento en la producción de fármacos nacionales y la dependencia creciente de proveedores extranjeros lo que hace imprescindible impulsar a la industria de principios activos farmacéuticos por lo menos en ciertos nichos. Para lograrlo se requieren diversas acciones (**Tabla 4**) con la participación de otros organismos, además de la SSA y la propia industria.

• Facilitar el acceso a los bancos de información del IMPI de patentes mundiales de fármacos
• Favorecer la importación de materias primas que no se fabriquen en México para la producción de fármacos (aranceles cero)
• Establecer precios competitivos a nivel internacional para los servicios básicos de este sector industrial (gas, petróleo y energía eléctrica)
• Hacer accesibles las fuentes de financiamiento a costos competitivos a nivel internacional
• Promover programas de desarrollo tecnológico y la creación de grupos de alto nivel en áreas definidas

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impulsar convenios con empresas generadoras de nuevos fármacos a fin de fabricar estas moléculas y entre empresas fabricantes de farmoquímicos y consumidoras (desarrollo de proveedores)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reforzar la aplicación de medidas que eviten las prácticas desleales de comercio internacional, incluyendo evitar la triangulación de productos a través de países socios comerciales</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promover la exportación para lograr economías de escala que permitan la competitividad internacional:</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Armonizar las normas de Buenas Prácticas de Fabricación de fármacos (NOM-164) con otros países lo que facilitará el reconocimiento de la calidad de los productos en el extranjero</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verificar periódicamente el cumplimiento de la NOM-164</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Certificar a la COFEPRIS como entidad reguladora en vacunas por la OMS, lo que facilitará las compras de productos nacionales a nivel mundial.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hacer accesible el financiamiento para aquellos que compran</li> </ul>

**Tabla 4:** Acciones que pueden contribuir a reactivar la industria productora de fármacos en México <sup>(9)</sup>.

En la época actual el crecimiento a largo plazo de los países depende en gran proporción de las innovaciones industriales que pueden darse si existen las suficientes capacidades humanas. Promover la industria productora de fármacos puede mejorar el desarrollo humano y el tecnológico, que son necesarios para tener la capacidad de captar nuevos fármacos generados en México o en otros países, ya sea que se fabriquen bajo licencia del titular de una patente, o bien que se registre la patente de un producto nuevo en coordinación con un investigador. En cualquier caso, se generaría un flujo económico favorable en diversos sentidos que junto con otras industrias estratégicas deben sustentar el futuro crecimiento de México.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Propiciar el desarrollo tecnológico y científico del país</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permitir la incorporación de nuevos conocimientos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Favorecer la captación de fármacos innovadores de origen nacional o internacional, a través de licencias o de patentes</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promover la búsqueda y la concentración de acuerdos con investigadores y centros de investigación, así como la industria farmacéutica</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generar abasto nacional de un mayor número de fármacos, a fin de reducir la dependencia externa.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar la capacidad de exportación de productos elaborados de alta tecnología</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejorar la balanza comercial de este sector.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fomentar el crecimiento económico nacional.</li> </ul>

**Tabla 5:** Algunas razones para impulsar la industria productora de fármacos <sup>(9)</sup>.

En resumen, la industria farmacéutica instalada en México es económicamente fuerte, aunque su crecimiento se ha desacelerado en los últimos años y fabrica 86 por ciento de las necesidades de medicamentos del país, principalmente a partir de principios activos provenientes del extranjero. <sup>(9)</sup>

## 20. Aspectos relacionados con la regulación en México

El proceso del registro sanitario de los medicamentos se constituye en una garantía para la salud pública, certificando en cada caso la seguridad, eficacia y calidad de las medicinas comercializadas en el país.

Para lograr lo anterior, en México la autoridad sanitaria requiere que se cumplan las siguientes características:

1. Materia prima, especialmente el principio activo o fármaco, de acuerdo con la norma.
2. Fabricación en instalaciones adecuadas y debidamente autorizadas.
3. Procedimiento de producción validado.
4. Especificaciones de calidad farmacéutica, particularmente la certificación, con corroboración mediante los análisis apropiados que el producto terminado contiene el ingrediente activo propuesto, en la concentración debida y sin impurezas perjudiciales.
5. Demostración de estabilidad, en las condiciones previstas de uso, por el tiempo suficiente.
6. Comprobación, con las investigaciones necesarias, de su eficacia para la terapéutica de determinada enfermedad o padecimiento.

7. Constatación de que es razonablemente seguro, en relación con los beneficios esperados.
8. Mantenimiento de las mismas condiciones de calidad farmacéutica, eficacia y seguridad dentro de un tiempo determinado para su comercialización. <sup>(10)</sup>

## **21. Principio Activo Farmacéutico**

Los medicamentos tienen dos tipos de ingredientes fundamentales: el principio activo, que es la sustancia responsable de la acción terapéutica y los excipientes que le dan la forma farmacéutica y estabilidad al producto. La materia prima incluye a ambos, además de los materiales utilizados en los envases y sustancias que se emplean en la producción pero que ya no se encuentran presentes en el producto terminado.

El principio activo, que es el componente más importante de un medicamento, también se llama ingrediente activo farmacéutico (IAF), principio activo farmacéutico o fármaco; es farmoquímico si es un compuesto químico o biofármaco si se obtiene por procesos biológicos o biotecnológicos; también puede estar en un producto herbolario o en un homeopático.

La calidad de esta materia prima es esencial y se evalúa durante la aprobación del registro sanitario del medicamento con los resultados de los análisis de identidad y pureza del fármaco, así como con los certificados de Buenas Prácticas de Fabricación del Fármaco emitidas por la autoridad sanitaria del país de origen. En el caso de México se deben verificar las buenas prácticas con una revisión en la planta, aplicando la NOM-164, pero en el caso de fármacos extranjeros la evaluación se hacía sólo documental lo que puede no garantizar la calidad de ciertos principios activos fabricados en otros países. Por lo tanto, a partir del 2005 compete a la autoridad sanitaria vigilar la calidad del principio activo con el que se producen los medicamentos, ya sea que provenga de industrias nacionales o del extranjero.

La calidad del producto depende del cuidado que se tiene en su fabricación lo que hace imprescindible que toda operación involucrada en su elaboración siga procedimientos documentados que deben inspeccionarse a fin de obtener fármacos que cumplan con los resultados esperados; estas son las normas de buenas prácticas de fabricación. Así, los fabricantes nacionales tienen que cumplir con la norma de Buenas prácticas de Fabricación

para Fármacos (NOM- 164); los extranjeros también deberán ser evaluados en la misma forma.

Además es frecuente que el fabricante del medicamento cambie de proveedor del ingrediente activo, en cuyo caso la calidad final podría verse afectada. Este riesgo se disminuye si previamente se ha evaluado al nuevo fabricante.

En México solamente existen registrados 26 fabricantes de fármacos, por lo que la mayoría de estos se obtienen de proveedores de diversas partes del mundo. Los productores internacionales de fármacos residen en diversas áreas geográficas, lo que dificulta la verificación oportuna de sus buenas prácticas de fabricación. Actualmente cada país tiene su propia normatividad de evaluación de las buenas prácticas de fabricación pero no siempre los criterios son homologables. Para que pueda aceptarse el cumplimiento de estos requisitos entre los países se necesita que las formas de evaluación sean equivalentes.

En este sentido se ha iniciado la revisión de la norma nacional para armonizarla con la guía de ICH que han adoptado en los Estados Unidos y Canadá a fin de verificar las buenas prácticas de fabricación de fármacos (Q7A Guidance). La autoridad sanitaria mexicana (COFEPRIS) trabaja con Health Canadá y la FDA de los EUA a fin de unir esfuerzos para llegar al reconocimiento mutuo de las verificaciones realizadas a los fabricantes de fármacos por cualquiera de las tres naciones; lo mismo se inició con España, Brasil y Argentina. Este reconocimiento podrá darse también con otros países siempre que la fortaleza de la regulación sanitaria y la verificación de su cumplimiento garanticen la calidad de los fármacos. <sup>(11)</sup>

## **V. Problema de Investigación**

### **a. Planteamiento del Problema:**

La regulación sanitaria de medicamentos es un instrumento necesario e indispensable para lograr la seguridad, eficacia y calidad del mismo, con objeto de proteger la salud de los mexicanos. En efecto, la autoridad está facultada para establecer parámetros que deben cumplir las plantas Farmoquímicas a fin de determinar si un Principio Activo es eficaz al rendir los beneficios derivados del efecto farmacológico y para asegurarse que estos produzcan, al consumirse, los beneficios demostrados durante el proceso de evaluación para su aprobación.

Ante esta necesidad, las Inspecciones de Verificación Sanitaria realizadas por COFEPRIS son una forma de verificar si las empresas farmoquímicas cumplen con lo establecido en la NOM-164-SSA1-2013, dado que debemos asegurar la calidad de los Principios Activos que se importan para la elaboración de medicamentos en México, surge el cuestionamiento para este trabajo.

¿Qué tanto las plantas Farmoquímicas extranjeras cumplen con la normatividad mexicana para asegurar la eficacia y la calidad de los Principios Activos?

### **b. Importancia del Estudio.**

La importancia del presente trabajo es verificar que las Plantas Farmoquímicas cumplan con la normatividad mexicana con respecto a las Buenas Prácticas de Fabricación con el fin de asegurar la calidad de los Principios Activos utilizados en los medicamentos comercializados en México.

## **VI. Objetivos**

### **a. Objetivo General.**

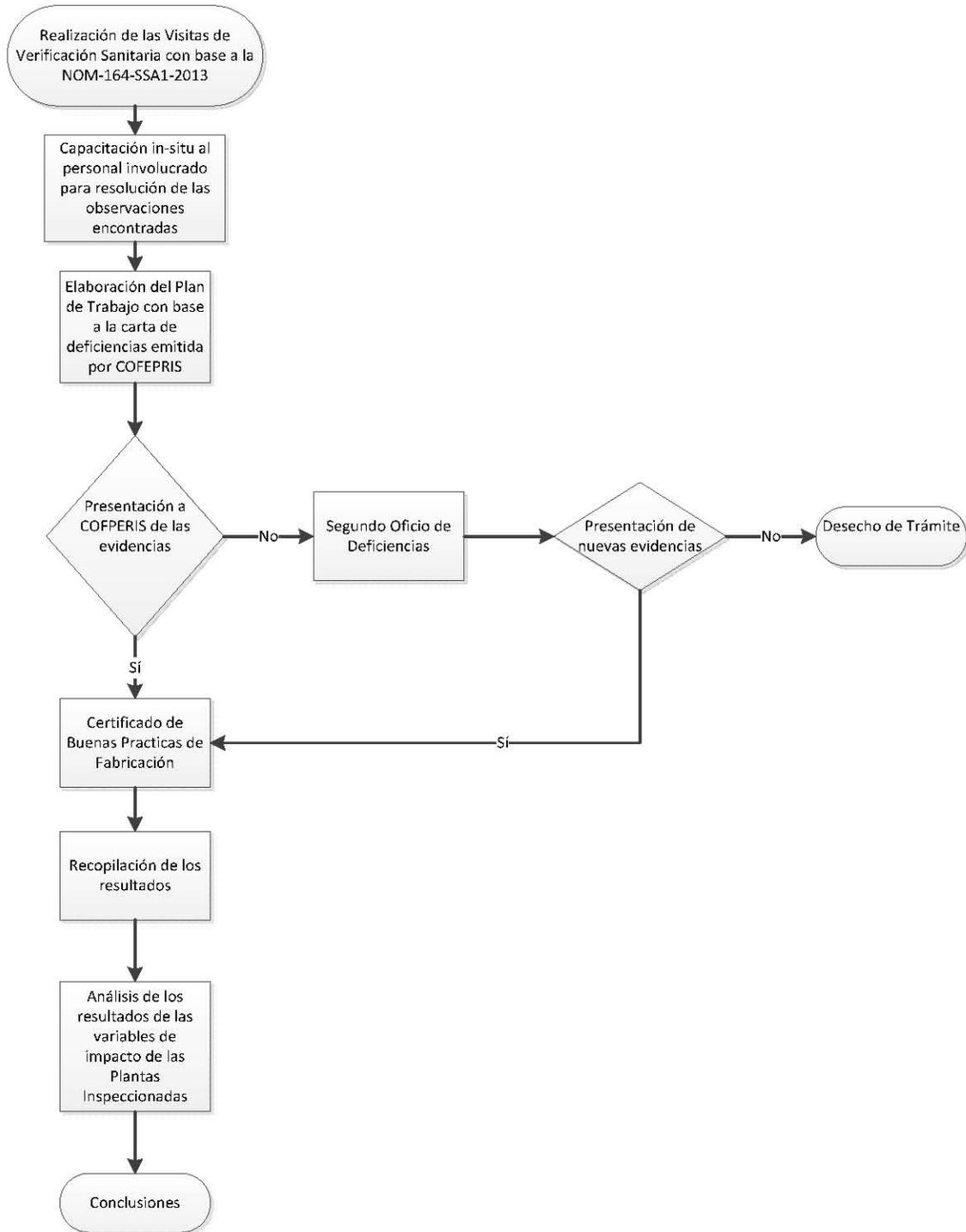
- Identificar las deficiencias más recurrentes en las Inspecciones de Verificación Sanitaria con el fin de implementar acciones correctivas que permitan la obtención del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos importados mediante la aplicación de la NOM-164-SSA1-2013.

### **b. Objetivos Particulares**

- Verificar las Buenas Prácticas de Fabricación de Fármacos en diferentes Plantas de Farmoquímicos ubicadas en el extranjero.
- Detectar las zonas de mejora de las Plantas Farmoquímicas
- Elaborar un programa de CAPA para las desviaciones encontradas durante las Inspecciones de Verificación Sanitaria a Plantas Farmoquímicas ubicadas en el extranjero.
- Establecer un plan de acción, (correctivo o preventivo) con base en las variables de impacto determinadas.

## VII. Metodología

### a. Diagrama de Flujo



## VIII. RESULTADOS

La información que a continuación se presenta es una recopilación de las Visitas de Verificación Sanitarias realizadas a lo largo de 13 meses a diferentes plantas de Farmoquímicos ubicadas en los siguientes países India, Taiwán, Corea del Sur y China, realizadas por Verificadores representantes de COFERPIS acompañados por un servidor durante las visitas.

Cabe mencionar que de acuerdo a políticas de confidencialidad de la empresa no mencionaran nombres ni ubicaciones de las plantas Inspeccionadas.

A partir de Febrero de 2013 se inició un proyecto bastante ambicioso por parte de la empresa, el cual constaba en solicitar a COFEPRIS y llevar a cabo Visitas de Verificación Sanitaria a las Plantas Farmoquímicas en el extranjero con el objetivo primordial de obtener el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación con la finalidad de poder importar el Principio Activo a nuestros clientes con la documentación completa y así a su vez que nuestros clientes cumplan con los requisitos documentales que COFERPIS demanda para la elaboración del paquete regulatorio para la obtención del Registro Sanitario como lo establecen los artículos 204 y 376 de la Ley General de Salud.

Hasta el momento, se han realizado 21 Visitas de Verificación Sanitaria a los países antes mencionados de los cuales se han verificado Principios Activos Farmacéuticos que entre los que destacan las siguientes áreas terapéuticas:

<b>Áreas Terapéuticas</b>	
Antirretrovirales	Antiepilépticos
Analgésicos	Antibióticos
Antidepresivos	Antifúngicos
Antiácidos	Oncológicos (No biotecnológicos)

**Tabla 6.** Áreas Terapéuticas más comunes que se verifican durante las Visitas de Verificación Sanitarias.

De las 21 Plantas Verificadas entre 2013 y 2014 solo tomaremos en cuenta el resultado compilado de 10 Plantas, ya que por la extensión de los resultados, el trabajo se extendería mucho.

Cabe destacar que en ninguna de las Plantas de Farmoquímicos Inspeccionadas, fueron necesarias áreas asépticas, ninguno de los Fármacos Verificados son para el uso en Estudios Clínicos.

Los resultados de las Visitas fueron compilados de tal manera que se realizó un estudio de los puntos o desviaciones críticas que se presentaron con mayor incidencia en las Inspecciones.

Las Visitas de Verificación Sanitaria que COFEPRIS realiza, lo hace con base a la Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas Prácticas de Fabricación para Farmoquímicos, la cual viene acompañada del Acta de Verificación Sanitaria (ver Anexo No. 1), Instrumento donde los resultados crudos de las visitas son vaciados acompañados de comentarios complementarios en caso de que los Verificadores hayan encontrado desviaciones durante la Inspección.

Como se mencionó anteriormente el acta comprende de 355 preguntas divididos en 34 puntos.

Los siguientes resultados fueron extraídos de las Actas utilizadas durante las Visitas de Verificación a las plantas ubicadas en los países antes mencionados.

Cabe destacar que solo fueron considerados los resultados de acuerdo a:

- La critico de las deficiencias
- Las deficiencias de mayor incidencia

Los resultados utilizados fueron basados en las deficiencias de cada planta.

Después de cada visita de verificación sanitaria, los Verificadores entregan el acta de verificación al departamento de dictamen, el cual se encargara de revisar a fondo al acta de verificación sanitaria para posteriormente emitir un dictamen que, en caso de no encontrar ninguna observación, La Comisión de Autorización Sanitaria emitirá el Certificado de BPF y en caso de encontrar deficiencias se emitirá un oficio de prevención (ver Anexo No. 2) solicitando subsanar todas las deficiencias mediante la presentación de evidencia

documental, evidencia fotográfica o cualquier tipo de documentación que compruebe la implementación de acciones correctivas y que estas estén dando resultado con la finalidad de poder comprobar que se trabajan bajo BPF. Con fundamento al artículo No. 223 del **Reglamento de Insumos para la Salud**, que se lee: *“se otorga un plazo de hasta 180 días naturales a partir de la notificación del oficio de deficiencias para subsanar estos puntos que ampare la realización de las aclaraciones o acciones correctivas solicitadas o de lo contrario su trámite se desechará”*. Una vez que la planta subsana todos los puntos y si COFEPRIS a su criterio, está de acuerdo con las acciones correctivas e implementación de las acciones correctivas antes del término del tiempo establecido por la ley, la Comisión de Autorizaciones Sanitaria expedirá el Oficio de Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (ver Anexo No. 4).

#### **Documentación:**

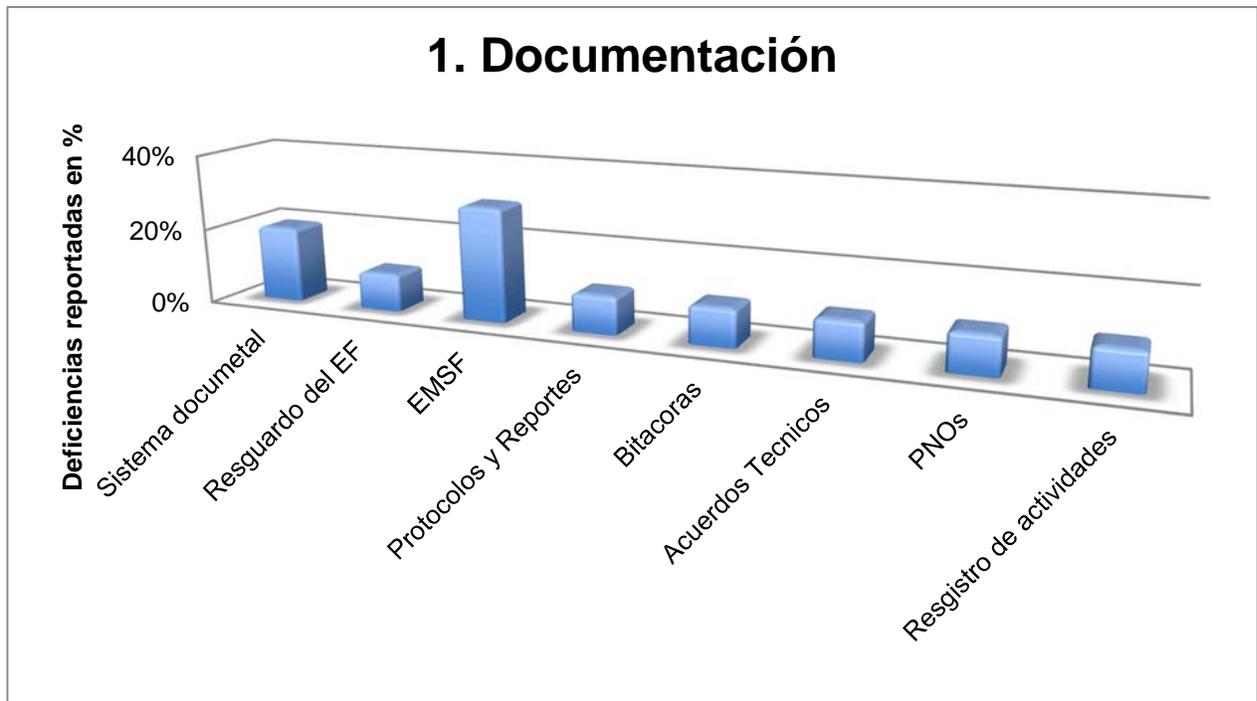
Corresponde al primer punto marcado en el Acta de Verificación Sanitaria. En este punto abarca los siguientes puntos:

- Sistema documental
- Expediente del Sitio Maestro de Fabricación
- Orden Maestra de Producción
- Procedimientos Normalizados de Operación
- Documentación Legal

Para este punto y como se puede observar en la siguiente tabla No. 7 Las deficiencias consideradas para este punto fueron los siguientes:

1. Documentación	Resultados
Sistema documental	20%
Resguardo de la EF	10%
EMSF (Expediente Maestro del Sitio de Fabricación)	30%
Protocolos y Reportes	10%
Bitácoras de uso	10%
Acuerdos Técnicos	10%
PNOs	10%
Registro de actividades	10%

**Tabla 7.** Deficiencias encontradas para el punto de Documentación



**Gráfica 2.** Resultados obtenidos de las deficiencias encontradas en el punto de Documentación.

Se puede observar en esta gráfica que solo el 20% de las plantas tienen deficiencia en el sistema documental el cual no permite evidenciar el cumplimiento de las BPF mediante la rastreabilidad, claridad, veracidad, exactitud, integridad, disponibilidad y legibilidad de los documentos. Mientras que el 10% de las plantas se le encontraron deficiencias con el tiempo del resguardo de los Expedientes de Fabricación (EF) que la **NOM-164-SSA1-2013** en el numeral **5.4.2** establece lo siguiente:

*“Debe mantenerse en resguardo el expediente de fabricación de lotes y partidas de cada lote fabricado al menos un año después de su fecha de caducidad o cinco años después de que el lote fue liberado por el Responsable Sanitario. En este caso se debe conservar por el periodo que sea más largo”.*

La tercera Deficiencia encontrada es en relación al Expediente Maestro del Sitio de Fabricación (EMSF) en donde el 30% de las Plantas tuvieron observaciones debido a que no están en apego a los requisitos que la NOM-164-SSA1-2013 establece para la realización de este documento.

Para las observaciones con respecto a Protocolos y Reportes, Bitácoras, Acuerdos Técnicos, PNOs y el Registro de Actividades solo el 10% de las plantas Inspeccionadas tuvieron observaciones en las cuales no estaban bien definidos estos puntos, por ejemplo en una planta se observó que los protocolos y los reportes de Validación y Calificación no estaban bien definidos ya que se encontró la evidencia de que estaban combinados, es decir, solo realizaban un “check list” en el cual el personal comentó que se trataban de sus protocolos y de sus reportes en un solo documento, lo cual la **NOM-164-SSA1-2013** es muy clara con la elaboración de Protocolos y Reportes como lo menciona en el numeral **9.5**.

Otra observación encontrada es la falta de bitácoras de uso de áreas y equipos, la cual no se contaron con las mismas, esta observación se encontró en el área de muestreo y de dispensado, donde ni las áreas ni los equipos de estas áreas contaban con bitácoras, esta observación va ligada al punto de registro de actividades, mismas que deben ser registradas en la bitácora de uso, por ejemplo cuando un área es utilizada debe ser registrada la fecha, hora, producto, Número de lote, etc.

Referente a los acuerdos técnicos, significa que cuando la empresa requiere de algún servicio externo, ya sea para la fabricación de un intermediario o para la calibración de algún equipo, deben existir acuerdos técnicos con respecto a las obligaciones que deben de tener

cada parte, en este caso la Planta Farmoquímica como la empresa prestadora de servicios, con el fin de garantizar la calidad del producto en caso de algún percance.

El siguiente punto corresponde a los PNO, en este punto se encontró de que el 10% de las plantas tenían un problema en la codificación de sus procedimientos, es decir, no había una codificación lógica en sus procedimientos.

### **Personal:**

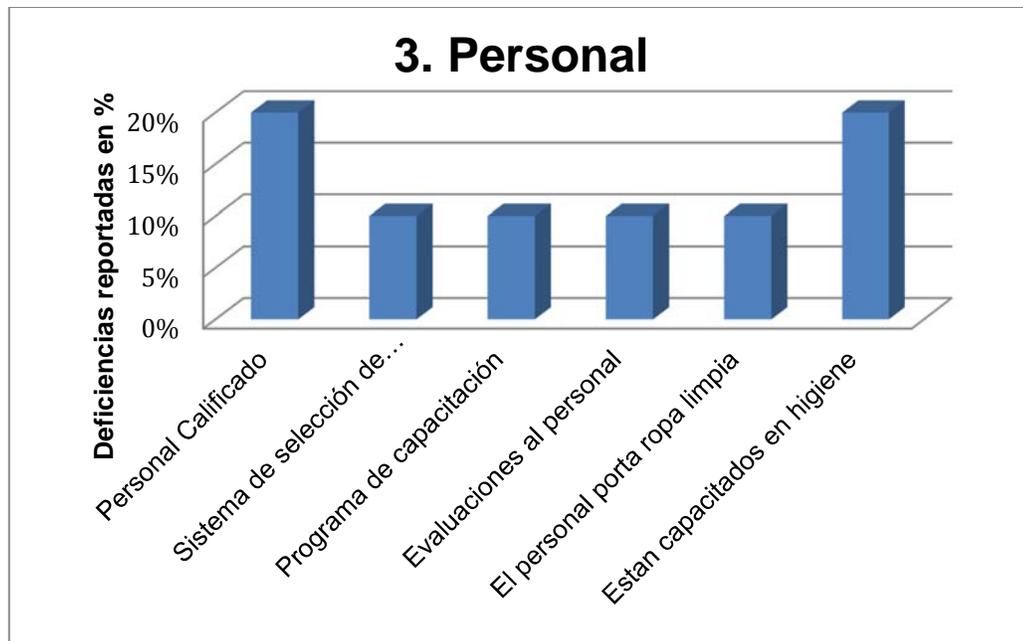
Este punto corresponde al tercero del Acta de Verificación en el cual establece los requisitos que debe cumplir la planta con respecto al personal que labora, este punto se consideró como crítico ya que de no contar con personal altamente calificado, estaría en juego la calidad del producto y eso pondría en riesgo la liberación del mismo. Este numeral incluye entre otros puntos, los siguientes:

- Que cuenten con un organigrama que establezca los niveles de autoridad.
- Que cuenten con la descripción del perfil de cada puesto.
- Que cuenten con personal calificado.
- Que cuenten con un programa anual de capacitación donde se incluyan las BPF.
- Que el personal reciba inducción y capacitación periódicamente.

La siguiente tabla No. 8 nos muestran los resultados obtenidos de este punto de con referente al personal.

<b>3. Personal</b>	<b>Resultados</b>
Personal Calificado	20%
Sistema de selección de personal	10%
Programa de capacitación	10%
Evaluaciones al personal	10%
El personal porta ropa limpia	10%
Están capacitados en higiene y seguridad	20%

**Tabla 8.** Deficiencias encontradas para el punto de Personal.



**Gráfica 3.** Resultados obtenidos de las deficiencias encontradas en el punto de Personal.

En la sección de personal del acta de Verificación, solo el 20% de las plantas tienen deficiencias en los siguientes puntos; Personal Calificado y que el personal este calificado en higiene y seguridad.

El primer punto es un punto bastante crítico ya que si el personal no se encuentra 100% calificado, la calidad de los fármacos estaría en riesgo, dentro de la **NOM-164-SSA1-2013**, en el número **7.1.1** establece lo siguiente:

*“Es responsabilidad del fabricante contar con el número suficiente de personal calificado para llevar a cabo todas las actividades requeridas para la fabricación de fármacos. El personal debe recibir inducción en BPF desde su contratación, estar entrenado en las actividades que va a realizar y continuamente capacitado”*

Con lo encontrado dentro de las plantas que tienen esta deficiencia es debido a que no contaban con procedimientos definidos de entrenamiento para el personal, por tal motivo se reportó la deficiencia.

Con respecto a la otra observación donde el 20% de las plantas tienen deficiencia es con respecto a que el personal esté capacitado en Higiene y Seguridad, específicamente no se encontró evidencia de que el personal tiene prohibido la ingesta de alimentos, el beber, fumar, masticar chicle dentro de las áreas de producción. Esto puede contaminar al producto que se encuentre bajo producción.

El 10% de las plantas Inspeccionadas no cumplen completamente con los siguientes puntos referentes a la parte de Personal:

- a) **Sistema de Selección de Personal;** no se encontró evidencia clara sobre como este 10% de las plantas hacen la selección de su personal al momento de contratarlas. No contaban con un Sistema definido y claro para realizar esta selección.
- b) **Programa de capacitación;** de igual manera, no se encontró evidencia documental definida para un programa de capacitación, en este 10% de las plantas, una vez que se emitía un nuevo PNO o se veían en la necesidad de capacitar, lo hacían, sin embargo por norma, debe de existir un programa (lo más común es anual) de capacitación, el cual debe de estar aprobado por el gerente de Aseguramiento de Calidad y donde deben de incluir mandatoriamente entrenamiento de BPF.
- c) **Sistema de evaluación de personal;** aquí no hubo evidencia clara de que la planta evaluara a su personal después de cada entrenamiento, por BPF, el personal debe ser evaluado para garantizar que hubo una buena comprensión del entrenamiento dado.
- d) **El personal porta ropa limpia;** la observación detectada en este punto es en relación que el personal que labora en reactores (área abierta) no contaba con un uniforme completo con el fin de proteger al personal, solo portaban una bata de manga corta sobre su ropa personal, lo cual no es lo más correcto, es por tal razón que se levanta esta observación.

Todas estas observaciones pueden fundamentarse desde el numeral **7.1.11** al **7.1.13** de la **NOM-164-SSA1-2013**.

#### **Instalaciones:**

Este punto también debe de considerarse como crítico, ya que no teniendo unas instalaciones adecuadas, no se podría asegurar una calidad aceptable para los Fármacos fabricados. En este punto el Acta de Verificación Sanitaria dedica muchas preguntas con el fin de asegurar que las instalaciones donde se fabrican los fármacos cumplan con las BPF, algunos de los puntos que se verifican durante una Visita de Verificación son los siguientes:

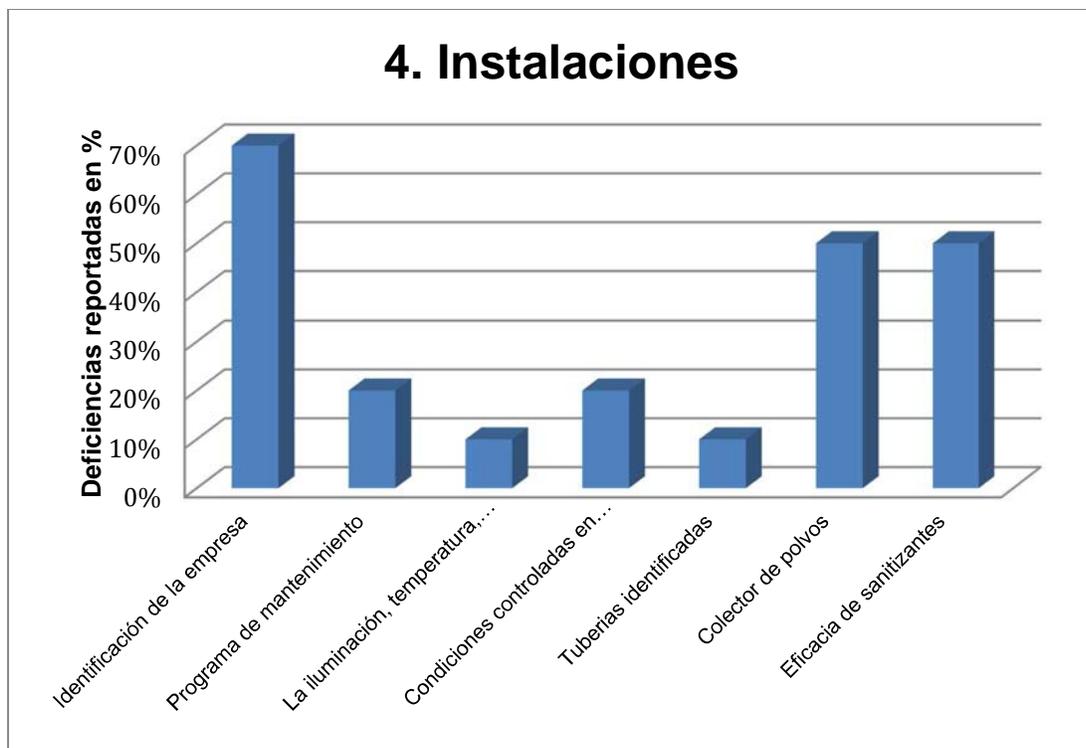
- Identificación de la planta en el exterior de esta.

- Que las instalaciones estén diseñadas de tal manera que asegure la calidad del producto.
- Que las actividades de mantenimiento se realicen bajo un programa
- Que tengan adecuada ventilación, iluminación, temperatura y humedad sean las adecuadas.
- Que las áreas de producción que necesiten condiciones controladas estén en base al apéndice “A” de la **NOM-164-SSA1-2013**.
- Que cuenten con un colector de polvos en donde haya generación de polvo (muestreo, pesado, mezclado, envasado u otro proceso).
- Que realicen la prueba de la eficiencia de sanitizantes.

Los resultados obtenidos durante las visitas de Verificación se pueden mostrar en la siguiente tabla No. 9.

4. Instalaciones	Resultados
Identificación de la empresa	70%
Programa de mantenimiento	20%
La iluminación, temperatura, humedad y ventilación	10%
Condiciones controladas en producción	20%
Tuberías identificadas	10%
Colector de polvos	50%
Eficacia de sanitizantes	50%

**Tabla 9.** Deficiencias encontradas para el punto de Instalaciones



**Gráfica 4.** Resultados obtenidos de las deficiencias encontradas en el punto de Instalaciones.

Se puede observar en la tabla No. 9 que el 70% de las plantas Inspeccionadas no cuentan con lo establecido en el numeral **8.1.1.1** de la **NOM-164-SSA1-2013** lo siguiente:

*“Debe colocarse en la entrada de la empresa en un lugar visible, un rótulo donde se indique el nombre y clasificación del establecimiento, el nombre del Responsable Sanitario, el número de la cédula profesional, su horario de asistencia y el nombre de la institución superior que expidió el título profesional”.*

Esto es debido a que en los países donde se ubican las Plantas Farmoquímicas no es un requisito obligatorio que deban de tener debido a que en India, Taiwán, Corea del Sur y China, no existe una figura de Responsable Sanitario como existe en México. A pesar de que el 70% de las plantas no cumplen con lo establecido, este sería el único punto en el que no se considera crítico, debido a que durante la Inspección, el Gerente de Aseguramiento de Calidad en la persona encargada de resolver, firmar y “dar la cara” ante las Autoridades Sanitarias de cada País.

El 20% de las plantas Inspeccionadas se les detectó que no cuentan con un programa de Mantenimiento definido, debido a que el mantenimiento de los edificios era poco notable, lo

cual mostraban ventanas estrelladas, paredes exteriores sucias y llenas de humedad, puertas sin cerradura, pisos sucios y deteriorados, las paredes en las áreas clasificadas se podían observar que la pintura epóxica se desprendía sin realizar ningún mantenimiento preventivo.

El otro 20% encontrado con deficiencias es con respecto a las condiciones ambientales controladas en áreas clasificadas fue porque durante las inspecciones los fabricantes se encontró que por ejemplo en el almacén de materiales de partida, no se contaba con temperatura y humedad relativa adecuada, ya que existían registros de temperatura y humedad en verano de hasta 42° C con 95% de H.R. y aunque el fabricante al que se le encontró esta observación se justificaba que la materia prima debía almacenarse bajo temperatura ambiente sin evidenciar y justificar cual es la temperatura y humedad ambiente para ese País. Por esta razón es la que se levanta esta observación.

Con el 10% de las Plantas Inspeccionadas, se encontraron que no contaban con buena iluminación, temperatura, humedad y ventilación y esto debido a que la planta Inspeccionadas contaban con lámparas fundidas, o como el ejemplo anterior, que no tenían con temperatura adecuada las materias primas. Así mismo, otro 10% de las plantas no contaban con una identificación plena de las tuberías de servicio, por ejemplo las tuberías de descargo de disolventes.

Un punto bastante crítico para COFERPIS y que se observa con bastante frecuencia es la de la falta de colectores de polvo en áreas donde se generan polvos por ejemplo en las áreas de muestreo y de dispensado.

En los resultados obtenidos se puede apreciar que el 50% de las plantas Inspeccionadas no cuentan con colectores de polvo lo cual representa un gran problema para el personal que realiza estas actividades, es por eso que este punto es uno de los más críticos por parte de los Verificadores.

Otra observación muy común, con un 50% de plantas con esta deficiencia, es que no realizan la eficacia de los Sanitizantes, estas plantas no mostraron un estudio comparativo donde ponían a “prueba” la eficacia de los Sanitizantes y solo los utilizaban sin ningún fundamento, esta problemática puede ocasionar una resistencia en posibles microorganismos hallados en las áreas de producción y provocar una cuenta alta de partículas viables y por ende una

contaminación al Fármaco en producción y poner en riesgo la calidad. Esta problemática afectaría de manera directa a la Validación de limpieza del área.

### **Sistema de Generación de Agua Purificada:**

El sistema de generación de agua purificada es parte del punto de Instalaciones, y así mismo es una parte bastante crítica dentro del proceso de fabricación de fármacos. El sistema de generación de agua purificada debe estar bajo un monitoreo constante, sin embargo y debido al avance de la tecnología y de la necesidad de realizar este monitoreo de manera muy cercana, existen hoy en día sistemas automatizados que en el primer instante que hubiera un parámetro fuera de especificación el sistema se detendría de inmediato y automáticamente el agua se descartaría y se enviaría directamente a desechos. Dentro de los parámetros que son monitoreados en el mismo sistema es el pH, conductividad, temperatura, entre otros, aunque se deben realizar análisis Físicoquímico para asegurar la calidad del agua bajo un programa establecido abarcando todos los puntos de uso y de muestreo. El sistema de generación de agua purificada se inicia desde que el agua “municipal” ya sea que sea transportada por tubería o por pipas hasta que es utilizada durante los procesos.

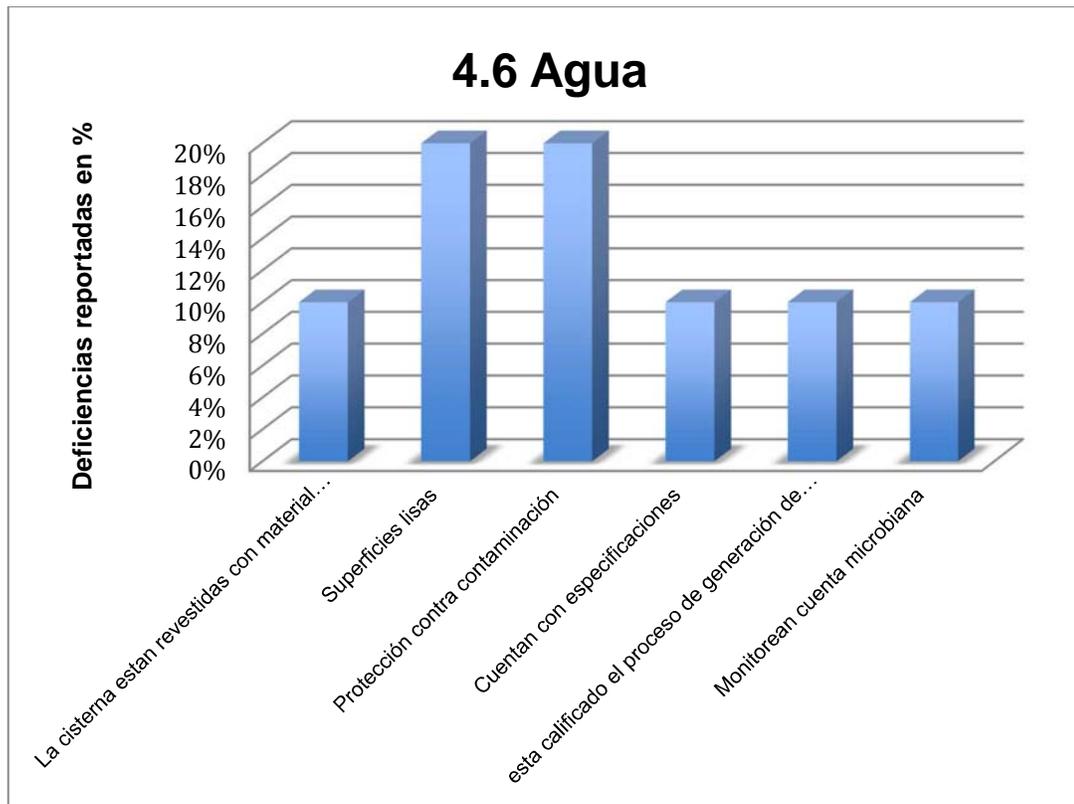
Entre los puntos que se evalúan durante la Visita de Verificación son los siguientes:

- Los depósitos de agua están revestidos de material impermeable e inocuo
- Están provistos de tapas
- Que cuenten con especificaciones químicas y microbiológicas si el tipo de agua que utiliza lo requiere.
- El agua empleada para los pasos finales de aislamiento y purificación de fármacos no estériles se monitorea y controla mediante cuenta microbiana total, microorganismos patógenos y endotoxinas.

Los resultados obtenidos durante las Visitas de Verificación Sanitaria encontrados para el sistema de agua, se pueden apreciar en la siguiente tabla No. 10

4.6 Agua	Resultados
La cisterna con material impermeable	10%
Superficies lisas	20%
Protección contra contaminación	20%
Cuentan con especificaciones	10%
esta calificado el proceso de agua purificada	10%
Monitorean cuenta microbiana	10%

**Tabla 10.** Deficiencias encontradas en el sistema de agua purificada



**Gráfica 5.** Resultados obtenidos de las deficiencias encontradas en el sistema de agua purificada.

En la gráfica No. 5 se puede observar el porcentaje de las deficiencias encontradas en el sistema de generación de agua potable, considerando que es un punto bastante crítico, hubo aun así plantas que tuvieron deficiencias en diferentes puntos.

El 10% de estas tuvieron deficiencias en que la cisterna almacenadora de agua no contaba con material impermeable e inocuo, es decir, solo tenían paredes de cemento, que incluso se llegó a percibir acumulación de moho y coloración turbia del agua almacenada.

El 20% de las plantas inspeccionadas no contaban con superficies lisas dentro de la cisterna, se pudo observar que dentro de la cisterna, las paredes estaban revestidas con mosaicos y entre las uniones se apreciaba moho o en otro caso se observaban cuarteaduras paredes rugosas, dando pie a la formación de microorganismos y contaminar el agua almacenada.

Por ende el mismo 20% de las plantas no cuentan con una protección contra contaminación adecuada, siendo que las tapas de las cisternas no cubrían de tal manera que se evitara una contaminación y la prueba que se obtuvo al abrir la tapa es que se encontraban hojas de árboles, presencia de polvo e incluso el ingreso de hormigas y de insectos.

Con respecto a que cuentan con especificaciones químicas, microbiológicas y de cuenta de organismos patógenos en agua, solo el 10% de las plantas tenían deficiencia y no precisamente que no contaran con estas, si no que no tenían bien definidas las pruebas a realizar para garantizar la calidad del agua purificada.

La calificación del sistema de agua es muy importante que se realice, ya que con ella se podrá verificar que el sistema está funcionando de manera perfecta y así asegurar que la calidad de agua empleada durante los procesos es óptima y que no habría ningún problema de contaminación. Solo el 10% de las plantas verificadas tuvieron este problema y fue debido a que dentro de su calificación no contaban con protocolos y reportes bien definidos, empleaban un sistema de "checklist" como protocolo y reporte en un solo documento además que no realizaban correctamente las 3 fases de la calificación del sistema de agua, lo cual por BPF y de un buen sistema de documentación esto no es aceptable, además que no cubrían con pruebas suficientes y no tenían especificaciones bien definidas el cual dificultaría la realización de la validación.

Este mismo problema de que no cubrían con todas las pruebas y especificaciones, en particular es con la prueba de monitoreo de cuenta microbiana, el mismo 10% de las plantas no tenía bien definido la realización de esta prueba considerándose una de las más críticas para el sistema de agua.

## **Validación y Calificación.**

Este punto sería uno de los más críticos dentro del proceso de fabricación de fármacos ya que es un elemento esencial para el cumplimiento de las BPF ya que nos permite demostrar que la fabricación de los fármacos cumplen las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, para asegurar la pureza y calidad de éstos.

Un requisito esencial para la validación es la calificación de todos los elementos involucrados en el proceso, sistema o método a validar.

Se debe contar con protocolos escritos donde se especifique cómo se realizará la calificación y validación, éste debe especificar las etapas críticas e incluir los criterios de aceptación y además Se debe contar con reportes escritos de la calificación y/o validación que demuestre la rastreabilidad al protocolo correspondiente, éstos deben incluir los resultados obtenidos, las desviaciones observadas, conclusiones y recomendaciones. Cualquier cambio al protocolo durante la ejecución debe documentarse y justificarse.

Algunos ejemplos de puntos que deben considerar dentro de la validación y calificación son los siguientes:

- Que se cuente con un Plan Maestro de Validación
- Que cuenten con protocolos y reportes bien definidos
- Que cuenten con las cuatro etapas de calificación consecutivas como la Calificación de Diseño (DQ), Calificación de Instalación (IQ), Calificación de Operación (OQ) y Calificación de Desempeño (PQ).
- Validación de Procesos
- Validación de Limpieza
- Validación de Métodos Analíticos
- Validación de Sistemas Computacionales
- Mantenimiento del Estado Validado.

En la siguiente tabla No. 11 se pueden observar las principales deficiencias encontradas dentro del punto de validación y calificación:

6. Validación y Calificación	Resultados
Validation Master plan	40%
Cuentan con protocolos y reportes	10%
Validación Prospectiva	90%
Validación Concurrente	60%
Vaidación retrospectiva	20%
Validación de limpieza	40%
Validación de Sistemas computacionales	10%
Mantenimiento del estado validado	30%

**Tabla 11.** Deficiencias encontradas en el punto de validación y calificación



**Gráfica 6.** Resultados obtenidos de las deficiencias encontradas en el punto de validación y calificación.

De acuerdo con la **NOM-164-SSA1-2013**, en el numeral **9.4.2** la planta debe contar con un Plan Maestro de Validación, siendo que el 100% de las plantas contaban con este documento, sin embargo el 40% de las plantas no tienen su PMV acorde como lo solicita norma como se puede observar en la gráfica No. 6.

Solamente el 10% de las planta verificadas tenían un problema con tener protocolos y reportes bien definidos, ya que este 10% tenían una clase de protocolo-reporte-checklist, es decir tenían un solo documento donde solo a manera de checklist a completaban con resultados, siendo esto una deficiencia a la norma, donde en el numeral **9.5** especifica claramente que se deben tener protocolos y reportes bien definidos tanto para Validación como para Calificación.

Para las validaciones Prospectivas, Concurrentes y Retrospectivas, estas validaciones son muy importantes ya que se refieren a la Validación de cualquier Proceso que esté involucrada en la fabricación de los productos, cuentan con un porcentaje del 90, 60 y 20 por ciento respectivamente, esto se puede entender a que las plantas que realizan Validación Prospectiva (la más común de las validaciones a realizar) con un 90% dentro de las plantas que la realizan solo, el 20% de estas tenían deficiencias tales como si la validación Prospectiva se llevó a cabo previa su distribución y comercialización y la otra de deficiencia es la de que no contaban con protocolo, reporte y conclusiones de esta validación satisfactorias.

Para la Validación Concurrente, solo el 60% de las plantas realizan este tipo de validación, afortunadamente de este porcentaje ninguna de las planta no se encontraron observaciones dando un 100% de cumplimiento a este tipo de validación.

Para la Validación Retrospectiva, solo un 20% de las plantas la realizan, este tipo de validación no es muy recomendable y hasta no sería aceptado como una validación de proceso ya que los datos reportados podrían ser alterados por el fabricante con facilidad mencionando que sus procesos están validados, aún así, en la Norma 164 es mencionada en el numeral **9.7.3** donde se lee lo siguiente:

**9.7.3.1** *Sólo será aceptada como excepción para procesos bien definidos donde no se hayan observado variaciones significativas en la calidad del fármaco por cambios en las materias primas, equipos, sistemas, instalaciones o proceso de producción.*

**9.7.3.2** *Sólo podrá utilizarse la validación retrospectiva cuando:*

**9.7.3.2.1** *Estén adecuadamente identificados los atributos de calidad y los parámetros críticos del proceso.*

**9.7.3.2.2** *Estén establecidos los criterios de aceptación y controles en proceso.*

**9.7.3.2.3** *No exista en la revisión del historial del producto cambios significativos al proceso, fallas en el producto atribuibles a otras causas que no sean errores del operador o fallas en el equipo sin relación a la adecuabilidad del equipo.*

**9.7.3.2.4** *Esté establecido el perfil de impurezas del fármaco.*

Otro punto mencionado en la gráfica No. 6 y que de igual manera es muy crítico es la Validación de limpieza y esta aplica a todos los equipos, áreas, utensilios, y todo aquello que este en contacto con el producto, en este caso y desafortunadamente el 40% de las plantas verificadas presentaron deficiencias, siendo una de ellas la más crítica ya que no contaba con una validación de limpieza tal cual, solo con métodos de limpieza lo cual no es aceptable con respecto a la norma, ya que los métodos de limpieza se obtienen a partir de los resultados de la misma validación. Otras de las deficiencias que presentan estas plantas son las que no establecen la vigencia de limpieza de los equipos de fabricación, accesorios, utensilios y tuberías, mismas que la validación establecería la vigencia de limpieza. Y por último, otra de las deficiencias dentro de la validación de limpieza es la que cuentan con protocolos y reportes incluyendo todos los procedimientos de los métodos bien detallados, niveles de limpieza aceptables, parámetros a controlar, métodos analíticos, técnicas de muestreo e identificación de las muestras.

Otro punto a validar son los sistemas computacionales, en la actualidad no todas las plantas cuentan con un software que impacte la calidad del producto, el nombre del software que las plantas utilizan es "SAP", este software es capaz de mantener un control muy estricto desde las materias primas hasta el producto terminado, controlando desde el almacenaje, fecha de fabricación, fechas de re análisis o de caducidad del producto, por lo cual debe ser validado, en la gráfica No. 6 se puede observar en este caso que el 60% de las plantas lo utilizan y solo se presentó una deficiencia en una de las plantas siendo esta que no contaban con un sistema de protección y respaldo confiable en caso de alguna falla.

Ahora vamos con la última columna de nuestra gráfica de Validación y Calificación y se refiere al punto del mantenimiento del sistema validado y en ¿qué consiste esto? Que dentro

del Plan Maestro de Validación deben hacer referencia al mantenimiento al estado validado que consiste en una revisión profunda fundamentada en un análisis de riesgo y que deben de incluir a las instalaciones, sistemas, equipos y procesos y que cuando exista un cambio significativo que afecte a la calidad del producto o características del producto, debe realizarse una nueva validación, el 30% de las plantas verificadas no realizan un estudio tan profundo o no lo hacen en base a un análisis de riesgo.

## **IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.**

Después de haber recolectado los resultados obtenidos de las visitas de verificación sanitaria a las 10 plantas farmoquímicas, y también después de haber recibido el dictamen para cada planta por parte de COFERPIS, a cada una se les notifica y se les solicita un programa CAPA, el cual consiste en un sistema para la implementación de las acciones correctivas y preventivas resultantes de las observaciones encontradas. Con fines de ejecutar el programa CAPA, debe ser establecida una metodología para la investigación de desviaciones u observaciones encontradas, que podrá incluir el uso de herramientas técnicas y estadísticas, para determinar la causa raíz, la definición de responsables y fechas compromiso. Se debe dar seguimiento y verificar la efectividad de las acciones preventivas y correctivas establecidas, dado que una vez todas estas observaciones sean subsanadas, el área definida como la Comisión de Autorización Sanitaria (COS), dentro de COFEPRIS, evaluará las acciones correctivas y al final dictaminará si la planta objeto de la Visita de Verificación Sanitaria cumple o no con las Buenas Prácticas de Fabricación y así otorgársele el Certificado.

### **Documentación.**

Este punto es crítico ya que en el Sistema documental se establecerán “las reglas del juego” en el cual se puede dar trazabilidad a todas las actividades realizadas y que en el cual se puede evidenciar el cumplimiento de las BPF.

En el sistema documental comprendería todo lo observado en la gráfica No. 2 debe ser un sistema robusto, claro y trazable.

Para el resguardo del Expediente de Fabricación, la norma establece que debe ser almacenado por lo menos un año después de la fecha de caducidad o cinco años después de que el lote fue liberado, esto, con el fin de que en caso de que durante este periodo haya o se encuentre un problema relacionado con estos lotes se proceda a la inmediata investigación y así proceder con las acciones correctivas pertinentes con el fin de salvaguardar la calidad del producto.

El EMSF, este documento es bastante importante para el sistema de calidad, se puede decir que sería como la biografía completa de la planta, el cual contiene la historia, dirección, que tipos de productos se fabrican, en fin es una radiografía de la misma, la resolución de las deficiencias encontradas dentro de este documento debe realizarse mediante un control

de cambios. Debe existir un sistema documentado de control de cambios que incluya la evaluación e impacto del cambio propuesto sobre los insumos, procesos, sistemas críticos, sistemas computacionales, áreas, servicios, equipos, métodos analíticos, especificaciones, documentación, disposiciones regulatorias y calidad del producto. Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades. Debe conformarse un Comité o Grupo Técnico integrado por representantes de las áreas involucradas y por el responsable de la Unidad de Calidad, quienes revisarán, evaluarán y aprobarán el cambio propuesto. Deberán dar seguimiento a la implementación de los cambios aprobados y asegurar su cierre de acuerdo a lo previamente establecido.

La siguiente observación es con referente a protocolos y reportes, esta observación también aplicaría para el punto de Validación y Calificación.

Dentro del punto No. 9.5 (Protocolo de Validación y calificación) de esta norma, la planta debe tener definidos la realización de estos protocolos, donde deba establecerse explícitamente el procedimiento a realizar incluyendo todos los puntos a realizar incluyendo los puntos críticos. De igual manera, los reportes deben de contener los resultados obtenidos después de haber realizado las actividades mencionadas en el protocolo, estos resultados pueden ir acompañados de los datos crudos como anexos con el fin de comprobar y de la trazabilidad de estos resultados y más dada la importancia debido que en estos documentos se reflejan que los procesos, métodos, áreas, equipos se encuentran debidamente validados y calificados con el fin de mantener la calidad del producto y así mismo mantener el estado validado del cual hablaremos más adelante.

Otro punto dentro de los cuales se encuentran a menudo en las Visitas de Verificación Sanitaria son el uso y llenado de las bitácoras de uso y limpieza o de registro de temperaturas y humedad relativa, etc., estas consisten en que los operadores dejan espacios en blanco, al momento de algún error tipográfico así mismo, no hay un buen registro de las actividades dentro de las bitácoras, no se corrige de manera adecuada siguiendo la Buenas Prácticas de Documentación y esto es debido a que el personal no tiene un buen entrenamiento desde la inducción del empleado desde su contratación y que no se manejan programas de capacitación adecuadas. Para subsanar esta observación se le sugiere a la planta que tenga

un buen sistema de capacitación desde que el empleado es contratado y hasta tener un programa de capacitación continuo con el fin de evitar este tipo de errores.

Otra observación donde el 10 % de las plantas que fueron verificadas, son con el que no cuentan con acuerdos técnicos robustos, es decir, no se especifican claramente la responsabilidad de la planta y de la empresa contratante, así como detallar todos los servicios contratados. Se recomienda que se actualice el PNO correspondiente a los acuerdos técnicos o al PNO correspondiente al de selección de proveedores, esto va a depender al sistema de Calidad que cada planta tenga implementado, esto debe ser prioritario ya que dentro de sus especificaciones certificados de análisis de su productos intermedios o producto terminado, deben de especificar qué tipo de análisis son llevados a cabo por empresas externas con el fin de tener una trazabilidad de sus datos, que esto a su vez habla bastante bien de una buena implementación de un sistema de gestión de calidad, la cual también es evaluada dentro del reporte que los Verificadores Sanitarios emiten durante la Inspección.

### **Personal.**

No obstante, el tener un excelente personal calificado y entrenados dentro de una planta de farmoquímicos es de gran vitalidad ya que cada departamento tiene un rol muy importante dentro de las plantas, en este caso nos enfocaremos como lo hemos estado haciendo a lo largo de este trabajo solo a las observaciones de más incidencia dentro de estas inspecciones.

Con un 20 % de incidencias en las plantas seleccionadas, se encontró que hay deficiencia en el personal calificado, y esto no solo que el personal no tenga el nivel de estudios necesario para realizar sus funciones si no a una serie de cuestiones y de una desorganización dentro de las plantas en la cual no hay un buen seguimiento en la capacitación continua del personal contratado, desde su inducción al ser contratado hasta su tren de capacitación periódico. Una vez detectada esta deficiencia, a la planta se le recomienda actualizar sus procedimientos relacionados a su personal, en cuanto al sistema de selección de personal, al procedimiento de capacitación y evaluación continua, con el fin de reducir las observaciones dentro de este rubro.

Otro 20 % de deficiencias encontradas en el punto de personal, es que el personal no está capacitado adecuadamente en el rubro de higiene y es que durante los recorridos a las áreas de producción, en especial a las áreas limpias (áreas farma), el personal se observó que portaban accesorios (anillos, pulseras) y a el supervisor se le observo sin usar guantes, el cual esto no es permitido por las Buenas Prácticas de Fabricación. Para subsanar esta observación al personal de aseguramiento de calidad se le recomendó actualizar sus procedimientos relacionados con higiene y personal, procedimientos de entrada y salida a áreas de producción, otra buena recomendación y muy bien aceptada por COFEPRIS, es el de colocar ayudas visuales en las entradas de las áreas, describiendo mediante imágenes la correcta indumentaria y además que se encuentre limpia y de usar de manera adecuada el equipo de seguridad.

Como se mencionó anteriormente en el numeral 7.1 de esta norma 164, que describe ampliamente que la planta es totalmente responsable de su personal desde tener un buen sistema de selección, capacitación y evaluación hasta cuidar la higiene y seguridad.

### **Instalaciones.**

Para tener un producto de alta calidad ya hablamos de que debe de haber un personal calificado y capacitado adecuadamente, sin embargo para mantener la calidad el principio activo, deben de existir instalaciones utilizadas en la fabricación de fármacos incluidos sus intermedios, deben ser localizados, diseñados, construidos, instalados y mantenidos en condiciones que permitan su correcta operación, así como su mantenimiento y limpieza, así como lo describe el numeral 8.1.1 de la norma 164.

La observación de más incidencia (70 %) fue en el que en las entradas de las plantas deben de colocar el nombre del establecimiento así como el nombre del responsable sanitario, número de cédula y que institución fue la que la otorgo, sin embargo en todas las plantas verificadas, la regulación de cada país no lo exige con requisito en su legislación, sin embargo los verificadores califican esta observación como **“No Aplica”**.

Otras dos observaciones encontradas con alta incidencia con un 50 % cada una, es que las plantas de farmoquímicos no elaboran un estudio llamado reto de sanitizantes, esta es un labor por parte del laboratorio de control de calidad (laboratorio de microbiología) con el fin de comprobar que las sustancias que utilizan como desinfectantes son realmente útiles en

la eliminación de los microorganismos comunes del lugar de origen. El personal responsable explica que no lo realiza debido a que siguen al pie de la letra la concentración recomendada por el fabricante del desinfectante, sin embargo como parte de la regulación mexicana, es imprescindible realizar este estudio con dos o más desinfectantes a diferentes concentraciones con el fin de demostrar la eficacia de cada uno de los desinfectantes utilizados. Se les recomienda que mediante un protocolo se elabore el estudio del reto desinfectantes y reportando los resultados utilizando cepas conocidas y a microorganismos nativos del país donde se realiza el estudio, cabe destacar que además de con este estudio se debe de demostrar además el rol de los mismos desinfectantes con el fin de que las cepas se hagan resistentes a estas mismas sustancias. Este protocolo y reporte debe der aprobado por el líder de Aseguramiento de Calidad. La otra observación con un 50 % de incidencias es de que las plantas verificadas en sus áreas de manejo de polvos (muestreo, dispensado, secado, tamizado, molienda, mezclado y empacado) no cuentan con un colector de polvos, este equipo debe de estar separado de las manejadoras de aire del sistema HVAC. Estos equipos pueden ser instalados individualmente en cada área o pueden ser móviles, siempre y cuando haya los suficientes en caso de que dos o más áreas estén bajo operación. Cabe destacar que estos equipos deben de contar con las 4 etapas de calificación (diseño, instalación, operación y desempeño, esta última debe ser realizada en condiciones dinámicas, es decir bajo la operación de alguna de las actividades con el fin de demostrar la eficiencia del equipo así como la eficacia de los filtros) antes de ser utilizados. Muchas de las plantas instalan en sus áreas de muestreo y dispensado Campanas de flujo reverso, argumentando el personal de la planta que este tipo de tecnología evita que el producto este en contacto con el personal que desarrolla la actividad, evitando a su vez que el producto se contamine y también que el persona entre en contacto con el producto asegurando la salud del mismo operador, sin embargo COFEPRIS se reserva la aprobación de este tipo de campanas por lo que siempre solicita mediante los oficios de prevención la instalación de colectores de polvos.

Con un 20 % son las condiciones controladas en las áreas de producción, en las áreas limpias deben de tener temperatura y humedad relativas controladas mediante manejadoras e aire, además el de tener controladas las presiones diferenciales de cada cuarto con respecto al adyacente, teniendo presión negativa en cada una de las áreas donde se

manejen polvos, es decir teniendo menor presión a comparación con el pasillo, normalmente todas las áreas limpias son clase ISO-8 (clase 100,000) de acuerdo con la ISO-14644-1 (Clasificación de áreas limpias) y siguiendo el apéndice Normativo A de la **NOM-164-SSA1-2013** se especifican las clasificaciones de cada área así como la frecuencia del monitoreo ambiental para partículas no viables (monitoreo cada 6 meses) y Viables (monitoreo mensual) en condiciones estáticas y dinámicas. Así mismo con otro 20 % de incidencia fue referente al programa de mantenimiento de las instalaciones ya que en este 20 % de las plantas verificadas, se observó deterioro en las fachadas de las instalaciones con pintura cayéndose, sin estar comprometida la calidad del producto, sin embargo esto representa una deficiencia ya que el departamento de mantenimiento debe de contar con un programa frecuente de mantenimiento preventivo y un plan de contingencia en caso de mantenimiento correctivo, ya sea en instalaciones o en equipos. Con un 10 % dentro de mantenimiento, se observaron lámparas fundidas, el que no hubiera una buena ventilación (en este caso en el almacén de reactivos químicos líquidos.) Se les enfatizó a las plantas a actualizar sus procedimientos de mantenimiento preventivo y correctivo.

Con otro 10 % en deficiencias de instalaciones, en una planta se observó que en el área dedicada a los tanques almacenadores de solventes, no contaba con un código de colores para cada uno, siendo que se corre el riesgo de que cuando el personal (camiones contenedores) que se encarga de llenar cada uno de los tanques hubiera una confusión y se presentara una contaminación en los solventes. Como medida precautoria, al personal responsable (higiene y seguridad e ingeniería) se les comentó que deben de tener una codificación de colores y mangueras dedicadas para el llenado adecuado de los tanques almacenadores de solventes.

### **Sistema de generación de agua purificada.**

Como parte de los numerales de instalaciones, se encuentra el sistema de generación de agua purificada.

Como es bien sabido, el agua purificada juega un papel crítico dentro de la industria farmacéutica/farmoquímica, y en esta ocasión no es la excepción, durante las visitas de verificación sanitarias que se llevaron a cabo, hubieron observaciones sobre esta misma.

Con el 10 % se observó que la cisternas de almacenamiento de agua purificada no contaban con paredes lisas y/o con recubrimiento epóxico, lo cual sin esta protección, puede haber crecimiento de microorganismos contaminando toda el agua almacenada en la cisterna, una de las soluciones que se proponen en esta observación es que las plantas deben de recubrir sus cisternas con pintura epóxica y darles una sanitización y un mantenimiento preventivo regular con el fin de evitar cualquier tipo de contaminación.

Otra de las observaciones encontradas en una incidencia del 20 %, fue que las mismas cisternas no contaban con una adecuada protección en las tapas de las mismas, observándose que el polvo, insectos e incluso roedores podrían ingresar a la cisterna de manera fácil, por lo que se les recomendó que la entrada de la cisterna debe de estar a unos centímetros por encima del suelo y con una tapa en excelentes condiciones con el fin de evitar la entrada de insectos y roedores, además que la tapa debe de estar bajo llave y solo personal autorizado debe tener acceso a esta.

Otras incidencias con el 10 % fueron las siguientes: Cuentan con especificaciones, se encuentra calificado del sistema de agua, monitorean cuenta microbiana. El que no cuenten con especificaciones es de manera crítica, debido a esto es como analizarán la calidad de agua, estas especificaciones son físicas, químicas y microbiológicas, este 10 % de plantas con este problema se debió primordialmente a que no se tenían bien definidas las especificaciones del análisis de agua por lo que no se realizaba de manera correcta cuestionando la calidad de agua utilizada en la fabricación de estos APIs, por lo que se les sugirió que implementaran de manera inmediata acciones correctivas y que se apegaran a la normatividad para establecer las especificaciones de análisis de agua y con esto, tener más control y confiabilidad en la misma. La siguiente incidencia es la de no se encontraba calificado el sistema de agua, esta incidencia es bastante crítica, debido a que la validación del sistema de agua es primordial para el buen funcionamiento y ofrecer agua purificada de excelente calidad, según la FEUM, la validación del sistema de agua debe de llevarse a cabo en 3 fases las cuales son:

- Fase 1: 15 días consecutivos. Frecuencia diaria.
- Fase 2: 15 días consecutivos en días alternos

- Fase 3: Duración de 1 año. Frecuencia: 3 veces a la semana los puntos del local de sistemas críticos y 2 veces a la semana los puntos de uso, con una distribución tal que todos los días se controla la calidad del agua para inyección.

Adicionalmente que la planta no tenía definidos los conceptos de protocolos y reportes, por lo que se les instruyó en la diferencia entre ambos documentos y se les solicitó que para la calificación del sistema de agua implementaran los protocolos para realizar sus pruebas y que emitieran reportes para condensar sus resultados obtenidos. La última incidencia encontrada es que no monitoreaban el conteo microbiano en el agua purificada, esto es parte de la falta de especificaciones que se mencionaron anteriormente, donde deberían de haber especificaciones físicas, químicas y microbiológicas.

### **Validación y Calificación.**

Como se ha mencionado anteriormente la validación y la calificación dentro de la fabricación de fármacos es crítica y primordial para el cumplimiento de las BPF.

El 100 % de las plantas inspeccionadas cumplían con el requisito de tener un Plan Maestro de Validación pero solo un 40 % de estas no cumplían con lo establecido en la **NOM-164-SSA1-2013**, esto a que es muy clara la norma con lo que debe de contener este documento considerado como uno de los más importantes documentos ya que en él se establece la política de validación y calificación, el programa de validación, su filosofía, en fin es parte fundamental de los procesos. A este 40 % que no contaban con un PMV completo se les instruyó en cómo deberían de elaborarlo apegándose a la norma 164 con el fin de cumplir con este requisito para este documento primordial. El 10 % de las planta inspeccionadas tenían un serio problema de la diferencia entre un protocolo y un reporte de validación/calificación debido a que solo contaban con un “checklist” como protocolo y reporte el cual con esto no incluían las pruebas críticas, ni especificaban especificaciones, no se contaba con el procedimiento claro de las actividades que se deben de llevar a cabo, y todos sus datos crudos no los recopilaban dentro de un reporte bien elaborado, para este

10 % sus datos crudos era como su reporte, para subsanar esta observación se les entrenó en la elaboración del protocolos y reportes apegándose a las normas internacionales como ICH, EMEA, FDA y sobre todo a la NOM-164, y documentando que el personal que recibió este entrenamiento comprendió las necesidades de elaborar documentos por separado, y guardando sus datos crudos para dar una trazabilidad al reporte generado. La siguiente incidencia se refiere al tipo de validaciones se lleva a cabo en cada planta (Prospectiva, Concurrente y Retrospectiva), se observó que del 100 % de las plantas inspeccionadas, 90 % realizan validaciones Prospectivas y de este 90 % que realizan este tipo de validación, solo el 20 % no cumplían con los requisitos que la **NOM-164-SSA1-2013** establece en su numeral No. **9.7.1** que son:

*9.7.1.1 La validación del proceso de la fabricación de fármacos debe realizarse previo a su distribución y comercialización.*

*9.7.1.2 La validación debe realizarse en lotes a escala industrial en al menos 3 lotes consecutivos en un periodo de tiempo definido, que aporte la cantidad suficiente de datos para demostrar que el proceso es capaz y consistente.*

*9.7.1.2.1 El número de lotes podrá variar dependiendo de la complejidad del proceso.*

*9.7.1.3 Los lotes producidos con fines de validación de proceso podrán ser comercializados para su uso en la fabricación de medicamentos si éstos cumplen con todos los requisitos de las BPF, los criterios de aceptación establecidos en el protocolo de validación, conclusiones del reporte de validación satisfactorio y las especificaciones de liberación del fármaco previamente establecidas.*

Para el 60 % de las plantas inspeccionadas, todas cumplían con lo establecido en la norma 164 para la Validación Concurrente en la cual se menciona el numeral No. **9.7.2** que menciona lo siguiente:

*9.7.2.1 La validación concurrente es aceptable en casos tales como: demanda limitada, vidas medias cortas, modificación de un proceso ya validado, por emergencia sanitaria, entre otros; esta decisión deberá ser previamente justificada y aprobada por el responsable sanitario o persona autorizada. Los requisitos de documentación deben ser los mismos que para la validación prospectiva.*

**9.7.2.2** *Los lotes producidos bajo este enfoque, podrán ser comercializados para uso en la fabricación de medicamentos si éstos cumplen con: todos los requisitos de las BPF, los criterios de aceptación establecidos en el protocolo de validación, conclusiones del reporte de validación satisfactorio de cada lote y las especificaciones de liberación previamente establecidas.*

**9.7.2.3** *Debe establecerse un sistema de verificación continua de procesos que considere el monitoreo y evaluación de los atributos críticos de calidad, los parámetros críticos de procesos y las tendencias.*

**9.7.2.4** *La validación debe realizarse en lotes a escala industrial en al menos 3 lotes consecutivos en un periodo de tiempo definido, que aporte la cantidad suficiente de datos para demostrar que el proceso es capaz y consistente.*

**9.7.2.4.1** *El número de lotes podrá variar dependiendo de la complejidad del proceso.*

A criterio de los inspectores, no es muy recomendable realizar este tipo de validaciones y solo aplicaría en caso de que se cumpla con lo establecido en la norma. Para las plantas que la llevan a cabo, a pesar de cumplir con lo establecido en la norma, se les sugirió que no la lleven a cabo a menos que se elabore un análisis de riesgos el cual el resultado de este les arroje que es necesario realizarla.

Por último, la validación retrospectiva, solo el 20 % de las plantas inspeccionadas realizan este tipo de validación y aunque es mencionada en la Norma 164, durante las inspecciones, los verificadores la toman como una mala práctica y no es aceptada como una validación aceptada ya que con lleva muchos riesgos y para el fabricante es fácil poder modificar los datos y presentar resultados satisfactorios, esta sería una discrepancia entre el trabajo día a día de las inspecciones y lo establecido en la Norma 164. Los puntos que abarca una validación retrospectiva ya fueron mencionados en la sección de Resultados de este trabajo.

Validación de limpieza, otra parte fundamental de la fabricación de APIs, ya que como se mencionó, es de suma importancia realizarla adecuadamente con el fin de evitar una contaminación y así mantener la calidad y pureza del producto. En este punto, el 40 % de las plantas inspeccionadas presentaron deficiencias, en la cual como se menciona en los resultados una de las plantas no contaba con una validación de limpieza per se solo contaban con Procedimientos de limpieza sin ningún tipo de estudio previo que les amparara la

realización de estos procedimientos, las acciones correctivas que se les aplicó fue la de capacitarlos en la realización de validación de limpieza, entrando a fondo que deben de realizar una matriz del peor caso, así como realizar pruebas de solubilidad, aplicar el estudio de Remanente máximo permisible, MACO por sus siglas en Ingles, donde Los fabricantes necesitan realizar la selección de niveles de aceptación de residuos potenciales cuando realizan estudios de validación de limpieza, donde estos niveles se determinan de acuerdo al potencial farmacológico, seguridad, toxicidad, estabilidad y efectos de contaminación sobre el siguiente producto fabricado con la misma superficie o equipo. Se tienen que establecer niveles de muestreo, realizar pruebas de enjuague, validar los métodos analíticos de limpieza, en fin, realizar pruebas con diferentes solventes, detergentes, de acuerdo con la solubilidad, pH, concentraciones de uso, tipo de preparación del producto. Se deben de cumplir los criterios de la validación, como son en tres corridas consecutivas y con resultados satisfactorios para concluir que la validación está completa y una vez que se tiene concluida, se deben de establecer los periodos de vigencia de limpieza de los equipos, utensilios, accesorios, etc. Y también una vez concluida la validación de limpieza, se procederá a elaborar los procedimientos de limpieza por equipo, accesorio, utensilio, etc. El resto de las plantas que presentaron deficiencia en cuanto a validación de limpieza fue porque no establecían tiempos de vigencia de limpieza en equipos, accesorios, utensilios, etc. Y otra deficiencia es que no contaban con protocolos y reportes por separado aunque mostraron evidencia de una validación bien realizada. A estas plantas solo se les hizo hincapié en que deben de cumplir con lo establecido en la **NOM-164-SSA1-2013** sin ser estas deficiencias críticas.

Otra deficiencia con recurrencia en cuestión de validación es la validación de sistemas computacionales, cabe destacar que el total de las plantas inspeccionadas cuentan con software para realizar alguna actividad, comúnmente son utilizados software para el uso de equipos en el laboratorios de Control de Calidad, tales como HPLC, GC, tituladores Karl Fisher, etc., el cual el proveedor de estos servicios se encargan de validar dichos programas mostrando cada planta que contaban con dicha validación. La deficiencia real que se encontró en este punto es la de que el 60 % de las plantas inspeccionadas utilizan un software que impacta con la calidad del producto, este programa es nombrado "SAP" lo cual es un software bastante robusto de administración de actividades el cual tiene varias

interfaces y puede llevar el inventario del almacén, se puede programar la fabricación de los APIs, imprimir la etiquetas necesarias, ya sea para materia prima, intermediarios y producto terminado, le da la clasificación a los materiales, ya sea en cuarentena, muestreado, bajo análisis o producto aprobado, por lo que es de vital importancia que este software se encuentre validado. Aunque no es un requisito contar con este tipo de programas, solo el 60 % de las plantas inspeccionadas cuentan con este software y solo una de estas plantas tenía irregularidades de que no contaban con un sistema de protección y respaldo en caso de alguna falla en hardware o de una falla eléctrica. Se le oriento a esta planta para que contratara algún tipo de protección para evitar cualquier tipo de perdida y afecte la calidad del producto.

La última deficiencia encontrada fue la del mantenimiento del estado validado, solo el 30 % de las plantas inspeccionadas no hacen un mantenimiento al estado validado como lo menciona la Norma 164 en el numeral: **9.14**, como se lee a continuación:

***9.14.1** Debe ser revisado periódicamente el estado validado y podrá fundamentarse en una evaluación de análisis de riesgo. Debe incluir una revisión a las instalaciones, sistemas, equipos y procesos.*

***9.14.2** Cuando un cambio significativo afecte la calidad o características del fármaco, debe llevarse a cabo una nueva validación.*

Con respecto a la calificación de equipos no es mencionado ya que para que existan resultados satisfactorios en las validaciones, los equipos deben de estar calificados mediante un calendario periódico, lo más recomendable esta calificación se realice cada 5 años o cada vez que el equipo presente un cambio o modificación mayor

Estos resultados presentados son los que más comúnmente se presentan dentro de las Visitas de Verificación Sanitaria realizadas por COFEPRIS, pero no todo son observaciones o deficiencias, la mayoría de las plantas trabajan acorde a las normas internacionales ya sea ICH, FDA, OMS, o sus propias normas respecto a las Buenas Prácticas de Fabricación, esto solamente fue una visión general de las deficiencias presentadas en las plantas inspeccionadas.

Una vez que se analizan estas deficiencias y en sitio se les orienta a la planta de cómo resolver estas, se espera una resolución por parte de COFEPRIS, la cual emite un oficio de

deficiencias enlistando las observaciones encontradas durante la Visita de Inspección. Por mi parte, se elabora un plan de trabajo con todos los puntos del oficio de deficiencias traducidos al inglés para mejor entendimiento de la planta y se les indica los documentos y evidencias mínimas a entregar para subsanar estos puntos, colocados en la columna de acciones correctivas del distribuidor, en la siguiente columna donde la planta, coloca sus acciones correctivas, comentarios y avances sobre la resolución de las deficiencias, en la siguiente columna, se designa al departamento encargado de resolver el punto, las siguientes columnas son los tiempos en los que comienzan a trabajar y la fecha en la que terminaran de resolver el punto en cuestión, la siguiente columna es la que indica el estatus del punto y por último una columna de comentarios (ver Anexo No. 3).

## X. CONCLUSIONES

Con base a los objetivos establecidos en este trabajo y después de analizar los resultados obtenidos se concluye que se logró cumplir la identificación las deficiencias con mayor incidencia, capacitando al personal de la planta en cada una de las observaciones encontradas y sugiriendo acciones correctivas a pegadas a su sistema de calidad con el fin implementar estas acciones y así cumplir con la normatividad sanitaria mexicana en materia de Buenas Prácticas de Fabricación de Fármacos para plantas farmoquímicas ubicadas en el extranjero para la obtención el Certificado mismo, sin ser el idioma un problema de comunicación para la capacitación del personal de cada planta, dado que un servidor, así como el equipo de trabajo de la empresa para cual laboré habla el idioma Inglés, siendo este el segundo idioma oficial en los países visitados, todos los gastos fueron cubiertos al 100 % por cada una de las plantas farmoquímicas, tampoco siendo este un limitante para capacitar al personal.

## XI. LISTA DE REFERENCIAS

1. Folgar, Oscar F. GMP – HACCP. Ediciones Macchi. Buenos Aires, 2000. pp 34.
2. Kremers, Edwards; Sonnedecker, Glenn. Kremers and Urdang's, History of Pharmacy. American Inst. History of Pharmacy. USA, 1986. pp 17.
3. Giral, Francisco. Ciencia Española en el Exilio (1939 – 1989). El exilio de los científicos españoles. Editorial Anthrophos. 1994. pp 20 – 40.
4. Syed, Haider. Pharmaceutical Master Validation: The Ultimate guide to FDA, GMP and GLP Compliance. St. Lucie Press. USA, 2002. pp. 70 – 85.
5. Hinke, Nina. Entre arte y ciencia: La farmacia en México a fines del siglo XIX. Universidad de la Sorbona. Paris, 2001. pp 51 – 54.
6. Pérez, Valentín; Sánchez, Juan. Breve Historia de la farmacia en México y en el Mundo. Asociación Farmacéutica Mexicana. México, 1992. pp 118.
7. Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios. Historia: La creación y desarrollo de la COFEPRIS [Internet]. México, 2014 [Consultado en Enero 2014]. Disponible en: [www.cofepris.gob.mx/cofepris/Paginas/Historia.aspx](http://www.cofepris.gob.mx/cofepris/Paginas/Historia.aspx)
8. Madrid, Ivette. Reforma del Sector Farmacéutico y del Sector en las Américas: una perspectiva económica. OPS. Washington, D.C., 1998. pp 25 – 48.
9. Enríquez, Ernesto; et-al. Hacia una Política Farmacéutica Integral para México. Secretaría de Salud. México, 2010. pp 39 – 48.
10. Plascencia, Maricela. La industria farmacéutica en México. Biol. Soc. Quim. Méx. México, 2009. pp 30 – 31.
11. Sales, Francisco. Situación del Sector Farmacéutico en México. Centro de Estudios Sociales y de Opinión Pública. México, 2010. pp 27 – 36.
12. Fourman, G; Mullen, M; Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operation. Pharma Tech. Londres, 1993. V. 4. pp. 189-195.
13. CECMED. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación 16. Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. Cuba, 2006.

14. EudraLex. Volume 4, Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, Part II, Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials. February 2010.
15. Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Explanatory notes for Pharmaceutical Manufacturers on the Preparation of a Site Master File. January 2011.
16. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices. Washington, January 2011.
17. ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (November 2000).
18. ICH Q9: Quality Risk Management (November 2005).
19. ICH Q10: Pharmaceutical Quality System (June 2008).
20. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013. Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos. COFERPIS, México, 2013. pp 1 – 42.

## XII. ANEXOS:

### Anexo No. 1: Acta de Verificación Sanitaria actual.



Acta de Verificación Sanitaria No. \_\_\_\_\_

#### COMISIÓN DE OPERACIÓN SANITARIA ACTA DE VERIFICACIÓN SANITARIA DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA FÁRMACOS

En \_\_\_\_\_ siendo las \_\_\_\_\_ horas del día \_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, en cumplimiento a la orden de visita de verificación número \_\_\_\_ de fecha \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, emitida por \_\_\_\_\_, en su carácter de \_\_\_\_\_, los verificadores \_\_\_\_\_ adscritos a la Comisión de Operación Sanitaria, quienes se identifican con credenciales números \_\_\_\_\_, respectivamente, con fotografía, vigentes al \_\_\_\_ expedidas el \_\_\_\_\_, por el \_\_\_\_\_, en su carácter de \_\_\_\_\_, que nos acreditan como verificadores sanitarios. Constituidos en el establecimiento denominado \_\_\_\_\_, con giro o actividades de \_\_\_\_\_, ubicado en \_\_\_\_\_ a solicitud de la empresa \_\_\_\_\_, con RFC \_\_\_\_\_, ubicado \_\_\_\_\_, correo electrónico \_\_\_\_\_, teléfono \_\_\_\_\_, fax \_\_\_\_\_ circunstancias que constatamos visualmente y solicitando la presencia del propietario o representante legal, responsable, encargado u ocupante, quien atiende la diligencia, dijo llamarse \_\_\_\_\_, y se identifica con \_\_\_\_\_, con domicilio en \_\_\_\_\_ y manifiesta ser el \_\_\_\_\_ del establecimiento, quien recibe original de la orden de visita en términos del artículo 399 de La Ley General de Salud, se le exhorta para que corrobore que las fotografías que aparecen en dichas credenciales concuerdan con los rasgos fisonómicos de los que actúan. Acto seguido se le hace saber el derecho que tiene para nombrar a dos testigos de asistencia, y en caso de no hacerlo, éstos serán designados por los propios verificadores, quedando nombrados como testigos por parte del \_\_\_\_\_, el C. \_\_\_\_\_ quien se identifica con \_\_\_\_\_, con domicilio en \_\_\_\_\_ y el C. \_\_\_\_\_ quien se identifica con \_\_\_\_\_, con domicilio en \_\_\_\_\_.

Acto seguido y habiéndose identificado plenamente los participantes en esta diligencia, en presencia de los testigos se le hace saber el objeto y alcance de la visita que se indica en la orden de verificación descrita anteriormente, y visto el contenido se procede a practicar la diligencia de verificación sanitaria en el establecimiento en los términos siguientes:

Objeto y alcance de la orden de visita sanitaria.

Verificar la documentación legal y técnica; áreas de recepción de materiales, almacén, muestreo, surtido, producción y acondicionamiento, laboratorio de control de calidad, sistemas críticos, áreas de empaque y embarque, áreas de devoluciones y rechazos; así como, verificar los procesos que se realicen en el momento de la visita, revisar la validación del proceso de fabricación, validación de métodos analíticos, estudios de estabilidad y documentación relacionada a la revisión anual del principio activo \_\_\_\_\_, por trámite de Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación por solicitud de la empresa Helm de México, S.A. de C.V., con número de entrada \_\_\_\_\_ de fecha \_\_\_\_\_. La visita se llevará a cabo en \_\_\_\_\_, ubicada en: \_\_\_\_\_.

Instrucciones:

Se deberán anotar los valores dentro del cuadro en blanco que conforman la columna denominada "Valor", de acuerdo a la calificación que amerite cada inciso según corresponda.

<b>CALIFICACIÓN:</b>	<b>(2) Cumple Totalmente</b>	<b>(1) Cumple Parcialmente</b>	<b>(0) No cumple</b>	<b>(--) No aplica</b>
----------------------	------------------------------	--------------------------------	----------------------	-----------------------

DESCRIBIR GIRO O ACTIVIDAD DE LA EMPRESA:

I. DOCUMENTACIÓN	VALOR
1. ¿Cuentan con un sistema de documentación que permita evidenciar el cumplimiento de las BPF, la rastreabilidad, claridad, veracidad, exactitud, integridad, disponibilidad y legibilidad de los mismos?	
2. ¿El sistema de documentación permite implementar, controlar, supervisar y registrar todas las actividades que impactan la calidad de los fármacos?	
3. ¿Tienen definido el lugar y tiempo de resguardo de la documentación relacionada a la fabricación de los fármacos de acuerdo al tipo de documento que se trate?. ¿Aseguran y evalúan la integridad de los documentos durante todo el periodo de resguardo?	
4. ¿Mantienen en resguardo el expediente de fabricación de cada lote fabricado, al menos un año después de su fecha de caducidad o 5 años después de que el lote fue liberado?	
5. Cuentan con los siguientes documentos:	

## Anexo No. 2: Oficio de deficiencias.



OFICIO No. 123300129X0135

México, D.F. a 10 de abril de 2013

[Redacted]  
Por conducto de su Representante legal o Apoderado legal  
o quien legalmente represente sus derechos.

### PRESENTE

Con fundamento en los Artículos 4 párrafo cuarto, 8 y 14 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 39, fracciones XIII, XV y XXI de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1, 3 y 16 fracción X; 3 fracciones XXIV y XXVI, 4 fracción III, 17 bis fracción V, 194, 197, 267, 368, 389 fracción V y 392 de la Ley General de Salud; 1 y 2 inciso c fracción X del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1, 3 fracciones 3 inciso b y VI, 4ª fracción II inciso c y 14 fracción IX del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; 1, 167 fracción VI, 170 fracción II, 190 bis 1 fracción VI, 190 bis 2 fracción III, 190 bis 3 fracción VI, 190 bis 4 fracción II, 208, 209 del Reglamento de Insumos para la Salud modificado el 02 de enero de 2008, así como los relativos y aplicable del Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria publicado el 28 de enero de 2011 en el Diario Oficial de la Federación; Vigésimo Tercero del Acuerdo por el que se modifica el diverso por el que se delegan las facultades que se señalan, en los órganos administrativos que en él mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de abril de 2010 y el 23 de marzo de 2012; NOM 164-SSA1-1998 de Buenas Prácticas de Fabricación de Fármacos y, en relación a la Solicitud No. 123300129X0135 de fecha 19 de octubre de 2012 por tramite de Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación y, derivado de la visita de verificación sanitaria con acta No. 13-MF-3315-01301-MP, concluida el día 13 de marzo de 2013, en la empresa denominada [Redacted] ubicada en Unit 3, Plot No. 35, 36, 38, 40, 48, 50 y 51 Phase-IV, IDA, Jeedimeda, Hyderabad 500055, Andhra Pradesh India, se le informa que presentan las siguientes anomalías:

1. El mantenimiento es deficiente en paredes y techos de las áreas no clasificadas.
2. El mantenimiento preventivo es deficiente en la sistema de agua potable, se observó sedimentos de óxidos en las paredes, así como partículas tipo rata en la superficie de la misma. Además las tapas de las cisternas no cuentan con un sistema de protección, no sellan adecuadamente y se observó ingreso de hormigas.
3. No tienen colector de polvos en el área donde llevan a cabo el fraccionamiento de producto terminado.

Por lo anterior, se le da un plazo de hasta 180 días naturales a partir de la notificación del presente oficio para que presenten la evidencia documental (copias, fotografías y/o CD), sobre la corrección de las anomalías antes citadas con base al Artículo 223 del Reglamento de Insumos para la Salud, de lo contrario su trámite será desechado.

SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN.  
GERENTE DE FARMACOS Y MEDICAMENTOS.

IVAN VALENTIN CRUZ BARRERA

En atención de la facultad investigadora al artículo vigésimo tercero del Acuerdo, por el que se modifica el diverso por el que se delegan las facultades que se señalan, en los órganos administrativos así en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.  
Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de abril de 2010 y el 23 de marzo de 2012.

C. d. g.  
10/04/2013  
Deposito de la Comisión de Arbitraje y Conciliación. # p. p. p.  
Atq. No. 123300129X0135 CBT



## Anexo No. 4: Oficio de Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

		
<b>ESTADOS UNIDOS MEXICANOS</b> <b>COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS</b> <b>COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA</b> <b>SUBDIRECCIÓN EJECUTIVA DE LICENCIAS SANITARIAS</b>		
<b>CERTIFICADO No. 143300516A0537</b>		
México, D.F. a 05 de Junio de 2014		
<p>Plot No. 35, 36, 38, 40, 49, 50 y 51, Phase-IV, IDA Jeedimetla, Hyderabad 500055 Andhra Pradesh, India</p>		
<b>PRESENTE</b>		
<p>Con fundamento en los Artículos 4 párrafo cuarto, 8 y 14 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 2, fracción I, 14, 17, 26, 39, fracciones XXI, XIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1, 2, 3, 15, 16 fracciones IV y X, 17 y 17A de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, 1, 3 fracciones XXII y XXVIII, 13 apartado A fracciones IX y X, 17 bis IV y XIII, 194 fracción III, 194 bis, 195, 197, 204, 388, 389 fracción V y 392 de la Ley General de Salud; 1 y 2 inciso e fracción X, 15, 36 y 37 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1, 3 fracciones I inciso b, V, VII, XIII, 4 fracción II inciso c y 11 fracciones VI y XI, y 14 fracciones I y XIV del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios; 1, 167 fracción VI párrafo tercero y 208 del Reglamento de Insumos para la Salud, así como Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria publicado en el Diario Oficial de la Federación el 28 de enero de 2011 y modificado el 22 de junio de 2011, 10 de mayo, 18 de julio y 23 de octubre de 2012, así como 7 de julio de 2013 en el Diario Oficial de la Federación y por medio de presente se hace constar que la empresa citada al rubro, cumple con las Buenas Prácticas de Fabricación exigidas por las Autoridades Sanitarias en México, conforme a la Legislación Sanitaria Vigente en la materia para los principios activos, obtenidos por síntesis química denominados:</p>		
<p>Se extiende el presente Certificado a petición del interesado para los fines legales a que haya lugar, el cual es vigente hasta el día 13 de septiembre de 2015, pero al modificar las condiciones en que fue autorizado o presentar desviaciones el Certificado queda cancelado.</p>		
<b>SUBDIRECTOR EJECUTIVO DE LICENCIAS SANITARIAS</b>		
 <b>MARCOS LAUREANO SOLIS LEYVA</b>		
<small>En ejercicio de la facultad delegada en el artículo Vigésimo Primer del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se detallan en los registros administrativos que en el mismo se indican, de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, emitido en el Diario Oficial de la Federación el 07 de abril de 2010 y el 04 de octubre de 2011.</small>		
 <b>SECRETARÍA DE SALUD</b> <b>COMISIÓN FEDERAL DE PROTECCIÓN</b> <b>CONTRA RIESGOS SANITARIOS</b> <b>SUBDIRECCIÓN EJECUTIVA DE</b> <b>LICENCIAS SANITARIAS</b>		
<p>cep. Expediente de la Comisión de Autorización Sanitaria, 1° Piso.</p>		
MES/IVCB/ERRV	04-JUNIO-2014	CBPF-FIN