



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“PROCESO DE CERTIFICACIÓN DE SITIOS DE FABRICACIÓN  
DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS EN EL EXTRANJERO,  
REALIZADO POR LA AUTORIDAD  
SANITARIA COFEPRIS”.**

**TESINA**

**Que para obtener el título de  
Química Farmacéutica Bióloga**

**PRESENTA**

**Paulina Fabiola Álvarez Ramírez**

**ASESOR DE TESIS**

**M. en F. Luis Jesús García Aguirre**



**Ciudad Universitaria, Cd.Mx., 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:            Profesor: Luis Jesús García Aguirre**

**VOCAL:                    Profesor: Elsa Flores Marroquín**

**SECRETARIO:            Profesor: Carlos Jasso Martínez**

**1er. SUPLENTE:        Profesor: David Bravo Leal**

**2° SUPLENTE:            Profesor: Dinora Fabiola González Esquivel**

**ASESOR DEL TEMA:        M. en F. Luis Jesús García Aguirre**

**SUSTENTANTE:            Paulina Fabiola Álvarez Ramírez**

<b>ÍNDICE DE CONTENIDOS</b>	<b>Pág.</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	5
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	6
<b>GLOSARIO</b>	7
<b>CAPÍTULO 1</b>	
<b>Introducción</b>	9
<b>CAPÍTULO 2</b>	
<b>Antecedentes</b>	13
2.1 Guías de Buenas Prácticas de Fabricación	15
2.2 BPF´s de la Organización Mundial de la Salud	17
<b>CAPÍTULO 3</b>	
<b>Información General</b>	27
3.1 Marco jurídico para la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación	27
3.2 Situación actual de las Buenas Prácticas de Fabricación	31
<b>CAPÍTULO 4</b>	
<b>Procedimiento para la certificación de sitios de fabricación de fármacos y medicamentos en el extranjero, realizado por la autoridad sanitaria COFEPRIS.</b>	34
4.1 Trámite de solicitud de visita de verificación sanitaria	34
4.1.1 Requisitos documentales	34
4.1.2 Compilación de documentación y sometimiento ante la autoridad sanitaria	37
4.1.3 Revisión de la documentación ingresada por parte de la autoridad sanitaria	37
4.1.4 Entrega de pago por presentación de servicios fuera de la población	

donde radica la autoridad que los proporciona y confirmación de verificadores	38
4.1.5 Ejecución de la visita de verificación sanitaria	39
4.1.6 Acta de verificación sanitaria de buenas prácticas de fabricación	39
4.1.6.1 Acta de verificación sanitaria de buenas prácticas de fabricación para fármacos	41
4.1.6.2 Acta de verificación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos	42
4.1.6.3 Resolución de la visita de verificación sanitaria a solicitud de Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación	43
4.1.6.4 Emisión del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación	44
<b>CAPÍTULO 5</b>	
<b>Resultados y Discusión</b>	
5.1 Visitas de verificación sanitaria para la certificación de buenas prácticas de fabricación de sitios de fabricación de fármacos y medicamentos ubicados en el extranjero, realizadas en el año 2015	46
5.2 Impacto regulatorio de la certificación de BPF de los sitios de fabricación auditados	86
<b>Conclusiones</b>	90
<b>Bibliografía</b>	95

<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Sucesos importantes relacionados con las BPF.	16
<b>Tabla 2.</b> Sitios de fabricación de la empresa farmacéutica ubicada en India e inspeccionados por COFEPRIS con fines de obtención del certificado de BPF.	19
<b>Tabla 3.</b> Duración del trámite desde el ingreso de la solicitud hasta la obtención de la fecha de auditoría.	48
<b>Tabla 4.</b> Número de productos a certificar en cada sitio de fabricación.	51
<b>Tabla 5.</b> Costo del trámite de visita de verificación sanitaria para la certificación de BPF de los sitios de fabricación de fármacos y medicamentos.	53
<b>Tabla 6.</b> Calificaciones obtenidas en las visitas de verificación sanitaria en el año 2015 para la certificación de los sitios de fabricación Labs-I, Drug Labs-I y Labs-V.	63
<b>Tabla 7.</b> Deficiencias reportadas en las actas sanitarias abiertas utilizadas en las visitas de certificación de los sitios de fabricación Sylabs, Drug Labs-IX y Labs-VI.	68
<b>Tabla 8.</b> Ciclo de Prevenciones de CAS y Respuestas del sitio de fabricación para la emisión del cBPF.	72
<b>Tabla 9.</b> cBPF expedidos a favor de los sitios de fabricación involucrados en el trámite de certificación.	77
<b>Tabla 10.</b> Resumen del proceso de certificación de los sitios de fabricación en el año 2015.	79

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Infantes con deformaciones inducidas por Talidomida	13
<b>Figura 2.</b> Pirámide de Jerarquía de las disposiciones jurídicas	27
<b>Figura 3.</b> Gráfica nivel de cumplimiento de BPF de los sitios de fabricación evaluados con acta de verificación cerrada.	64
<b>Figura 4.</b> Gráfica de deficiencias reportadas en los sitios Sylabs, Drug Labs-IX y Labs-VI.	68
<b>Figura 5.</b> Gráfica de la duración del proceso de certificación de los sitios de fabricación en el año 2015.	80

## **GLOSARIO**

<b>ANVISA</b>	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
<b>API</b>	Active Pharmaceutical Ingredient
<b>BPF</b>	Buenas Prácticas de Fabricación
<b>CAS</b>	Comisión de Autorización Sanitaria
<b>CAPA</b>	Corrective and Preventive Action
<b>CBPF</b>	Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación
<b>cBPF</b>	Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación
<b>COFEPRIS</b>	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
<b>COS</b>	Comisión de Operación Sanitaria
<b>CPP</b>	Certificado de Producto Farmacéutico
<b>DOF</b>	Diario Oficial de la Federación
<b>DRA</b>	Departamento de Asuntos Regulatorios
<b>EFTA</b>	Asociación Europea de Libre Comercio
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EUA</b>	Estados Unidos de América
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HVAC</b>	Sistema de Aire Acondicionado y Calefacción
<b>ICH</b>	Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano
<b>ISO</b>	Organización Internacional para la Estandarización
<b>LGS</b>	Ley General de Salud
<b>MCC</b>	Medicines Control Council
<b>MFDS</b>	Ministry of Food and Drug Safety of the Republic of Korea
<b>MHLW</b>	Ministry of Health, Labour and Welfare
<b>NOM</b>	Norma Oficial Mexicana
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud



<b>OPS</b>	Organización Panamericana de la Salud
<b>PIC</b>	Convención de Inspección Farmacéutica
<b>PICS</b>	Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme
<b>PT</b>	Producto Terminado
<b>RAP</b>	Revisión Anual de Producto
<b>RIS</b>	Reglamento de Insumos para la Salud
<b>PNO</b>	Procedimiento Normalizado de Operación
<b>SSA</b>	Secretaría de Salud
<b>TGA</b>	Therapeutic Goods Administration
<b>UE</b>	Unión Europea

# CAPÍTULO 1

## INTRODUCCIÓN

Actualmente la industria farmacéutica se rige a través de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) las cuales como definición son un conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los principios activos y medicamentos elaborados tengan y mantengan las características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad requeridas para su uso<sup>1</sup>.

La base de las operaciones de la industria farmacéutica son las Buenas Prácticas de Fabricación para garantizar la calidad y eficacia de sus productos, generalmente la industria antes mencionada también se controla a través de los SOP's (standard operation procedure) o procedimientos de operación estándar, los cuales efectivamente exceden los requerimientos mínimos de las BPF<sup>2</sup>.

Estas prácticas son diseñadas con el fin de minimizar riesgos en la calidad y constituyen un fuerte impulso cuando se busca crecer en la industria farmacéutica dado que las oportunidades de exportación de fármacos y medicamentos dependen en gran medida de que se cumplan estas BPF, puesto que la mayoría de los países aceptan solamente la importación y venta de medicamentos que han sido fabricados con base en estas.

En la actualidad los gobiernos que buscan promover la exportación de productos farmacéuticos lo hacen en buena medida promoviendo la obligatoriedad de producir bajo BPF para toda la industria farmacéutica. En ello radica la importancia de contar con los certificados de BPF emitidos por autoridades sanitarias reconocidas internacionalmente y en el caso de México, con aquellas autoridades establecidas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), específicamente en los lineamientos CAS/1/1833/2013 publicados en la página oficial de la Autoridad Sanitaria [www.cofepris.gob.mx](http://www.cofepris.gob.mx) que describe al calce lo siguiente:

---

<sup>1</sup> NOM-164-SSA1-2015. Buenas prácticas de fabricación de fármacos. México, Diario Oficial de la Federación, 4 Feb 2016.

<sup>2</sup> [http://www.tec.url.edu.gt/boletin/URL\\_20\\_IND01\\_BPM.pdf](http://www.tec.url.edu.gt/boletin/URL_20_IND01_BPM.pdf) [Consultada el 29 de Febrero 2016]

“Serán aceptados los cBPF que provengan de las autoridades extranjeras reconocidas por esta Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, que son, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil, European Medicines Agency (EMA) de la Unión Europea, Pharmaceutical and Safety Bureau de Japón, y la Therapeutic Goods Administration (TGA) de Australia, así como los Certificados de Productos Farmacéuticos (CPP) que provengan de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América (FDA) y la Health Canada de Canadá”, las cuales avalan que los sitios de fabricación cumplen con los requisitos mínimos necesarios para su proceso y así asegurar que se cuenten con principios activos y medicamentos seguros y de calidad al consumidor. Posterior a la emisión de dichos lineamientos publicados en la página oficial de la COFEPRIS, surgió la necesidad de la industria farmacéutica de certificar los sitios de fabricación de su interés a través de alguna de las anteriores agencias mencionadas o directamente con la Comisión para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

De acuerdo al giro del sitio de fabricación que deba certificarse bajo las BPF la normativa aplicable es distinta, para fines del presente proyecto las normas involucradas para las visitas de verificación sanitarias realizadas por COFEPRIS con el fin de obtener el cBPF son la NOM-164-SSA1 para BPF de principios activos y la NOM-059-SSA1 para BPF de medicamentos.

En el caso de México, la Secretaría de Salud a través de la COFEPRIS sólo concede la autorización correspondiente a los fármacos y/o medicamentos, cuando se demuestre que estos, sus procesos de producción y las sustancias utilizadas reúnan las características de seguridad, eficacia y calidad exigidas, mismas que derivarán en el otorgamiento de un registro sanitario<sup>3</sup>.

El solicitante de cualquier trámite relacionado con el registro sanitario de medicamentos alopáticos y sus modificaciones, así como para las prórrogas deberá contar con un Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del Fármaco y Medicamento, vigente y emitido por:

---

<sup>3</sup> Oficio Circular No. CAS/1/1833/2013 [Documento en línea]. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México 2013. <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Oficios%20CAS/Lineamientos%20validaci%C3%B3n%20de%20BPF.%20CAS-1-1833-2013.pdf> [Consultada el 25 de Febrero 2016]

- 1) La COFEPRIS
- 2) Alguna de las Autoridades sanitarias extranjeras reconocidas por COFEPRIS o;
- 3) La autoridad sanitaria de su país de origen.

En el último escenario, donde el solicitante presenta un Certificado de Buenas Prácticas emitido por la autoridad sanitaria de su país de origen y esta no sea una de las Autoridades sanitarias extranjeras reconocidas por COFEPRIS, se llevará a cabo un análisis con enfoque de riesgos que permita determinar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación<sup>2</sup>. Ya que COFEPRIS apegándose al plan de liberación de medicamentos genéricos, ha permitido el registro condicionado de medicamentos que presentan un cBPF emitido por la autoridad local del sitio de fabricación del fármaco o medicamento, en el caso de que estas autoridades no sean reconocidas internacionalmente, a través del mecanismo dispuesto en los lineamientos CAS/1/1833/2013.

Por lo anterior, si se presenta un certificado de buenas prácticas de fabricación de la autoridad competente del país de origen para obtener un registro condicionado y este provenga de países con los cuales la Secretaría de Salud no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en la materia, dicha Secretaría a petición del interesado deberá verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación mediante la constatación de las mismas a través de verificación *in situ*, donde la Secretaría de Salud podrá expedir certificados con base a la información y comprobación de hechos<sup>3</sup>, considerando que esta certificación realizada por la autoridad será fundamental para la conservación de los Registros Sanitarios de los medicamentos que hayan sido aprobados bajo el citado condicionamiento.

Por lo anterior, resulta de gran importancia para la industria farmacéutica, contar con certificaciones de cumplimiento a las buenas prácticas de fabricación, ya que para cualquier solicitud, prórroga y/o modificación de un registro sanitario es un requisito legal obligatorio, sin el cual no es posible obtener la autorización de dicho registro, lo cual tiene como resultado la no comercialización de medicamentos y/o

<sup>2</sup> [http://www.tec.url.edu.gt/boletin/URL\\_20\\_IND01\\_BPM.pdf](http://www.tec.url.edu.gt/boletin/URL_20_IND01_BPM.pdf) [Consultada el 29 de Febrero 2016]

<sup>3</sup> Oficio Circular No. CAS/1/1833/2013 [Documento en línea]. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México 2013. <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Oficios%20CAS/Lineamientos%20validaci%C3%B3n%20de%20BPF.%20CAS-1-1833-2013.pdf> [Consultada el 25 de Febrero 2016]

fármacos. Este proceso, es responsabilidad del área de asuntos regulatorios en conjunto con el área de Aseguramiento de Calidad.

**Objetivos particulares:** A lo largo del presente trabajo, se verá descrito el proceso detallado para solicitar, gestionar y obtener la certificación de Buenas Prácticas de Fabricación de establecimientos de la Industria Farmacéutica ubicados en el extranjero, dedicados a la fabricación de Principios activos y Medicamentos, así como se evidenciará la implementación de la normatividad aplicable durante los procesos de verificación sanitaria realizados durante el año 2015.

El proyecto de certificación contempló la ejecución de las visitas de verificación sanitaria a los sitios de fabricación en el año 2015 con la implementación de las normas para Fármacos (NOM-164-SSA1-2013) y para Medicamentos (NOM-059-SSA1-2013) actualizadas en ese mismo año, donde la obtención del cBPF no es inmediata para todos los sitios de fabricación, sino que derivado de anomalías detectadas o requerimientos durante las auditorías, el interesado recibe una prevención o solicitud de información complementaria para dar total cumplimiento a lo estipulado en las normas mexicanas y a esta petición se deben presentar las pruebas documentales de que el sitio de fabricación verificado da respuesta a lo solicitado por la Autoridad Sanitaria. Este proceso resumido en términos generales culmina con la emisión del cBPF si la COFEPRIS, al evaluar las propuestas o acciones presentadas por el sitio a certificar, cumple con lo estipulado en las Normas oficiales.

Finalmente, se hará mención de soluciones factibles para llevar a buen término un proceso de Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación para insumos de la salud con origen en el extranjero y que se pretendan comercializar en México con el fin de ingresar a uno de los mercados más regulados y competitivos en la Industria Farmacéutica.

## CAPÍTULO 2

### ANTECEDENTES

La regulación en la industria farmacéutica surgió en el mundo, en respuesta a problemas de salud pública (por lo general, empujado por desastres con medicamentos que requirieron cambios inmediatos y fortalecimiento de medidas de seguridad). Con la globalización de mercados farmacéuticos, algunos aspectos de la regulación, especialmente los correspondientes a la calidad, seguridad y eficacia, fueron tomados a nivel internacional<sup>4</sup>.

Los primeros esfuerzos por regular la industria fueron realizados en Inglaterra y Suiza a finales de los años 20's y 90's. En el año 1906 se estableció la primera agencia regulatoria gubernamental conocida hoy como la FDA (Food and Drug Administration). Los mecanismos de control de calidad y seguridad fueron introducidos por las autoridades regulatorias nacionales en respuesta a catástrofes de salud tales como el elixir de sulfanilamida, jarabe tóxico para la tos que mató a 107 personas en 1938 o la talidomida a principios de 1960, la cual era comercializada en Europa como una píldora para dormir y también prescrita para mujeres embarazadas para tratar las náuseas matutinas, y que a pesar de ser segura en adultos, era tóxica para los fetos<sup>5</sup> (más de 10,000 bebés nacieron con deformaciones debido a efectos teratogénicos consistentes en focomelia, Figura 1).



Figura 1. Infantes con deformaciones inducidas por Talidomida<sup>6</sup>.

<sup>4</sup> Damson, P.M. and Eiffel, E.L. "Regulation of the pharmaceutical industry," [Artículo en línea]. NBER Conference on Regulation September 2005. <http://www.health.ed.ac.uk/CIPHP/ourresearch/DFIDESRCtraps.htm> [Consultado el 27 de Febrero 2016]

<sup>5</sup> Braithwaite, J. And Drano's, P. "Global business regulation" [Artículo en línea]. Cambridge University Press, 2000. [http://books.google.com.mx/books/about/Global\\_Business\\_Regulation.html?id=XXII-9NpvAgC&redir\\_esc=y](http://books.google.com.mx/books/about/Global_Business_Regulation.html?id=XXII-9NpvAgC&redir_esc=y) [Consultado el 27 de Febrero 2016]

<sup>6</sup> Rose Eveleth. "Thalidomide Manufacturer Finally Apologized for Birth Defects, Survivors Say It's not Enough" [Artículo de Revista en línea]. Smithsonian 2012 03 Sep, Science Section. <http://www.smithsonianmag.com/smart-news/thalidomide-manufacturer-finally-apologizes-for-birth-defects-survivors-say-its-not-enough-24085623/> [Consultado el 25 de Febrero 2016]

EUA introdujo los primeros estándares de seguridad para la industria farmacéutica en 1938, posterior a la tragedia de la Talidomida, e introdujo procedimientos más estrictos de aprobación solicitando una prueba de eficacia y seguridad antes de comercializar productos farmacéuticos. La comunidad Europea y muchos otros países siguieron este ejemplo trabajando hacia requerimientos regulatorios, fortaleciendo y adicionando mecanismos de control y haciendo obligatoria la existencia de documentación de varios procesos y resultados de análisis. El 4 de julio de 1962 sucedió la creación de la primera guía de BPF cuando se identificaron los efectos secundarios de los medicamentos. En este mismo año, Estados Unidos reformó la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, para obligar a los fabricantes de medicamentos a proporcionar pruebas sobre la eficacia y seguridad de los productos<sup>7</sup>.

El primer esfuerzo para globalizar la regulación farmacéutica fue realizado por la Organización Mundial de la Salud a través del “Esquema de Certificación en la Calidad de Productos Farmacéuticos moviéndose en el Comercio Internacional” en 1975. En el Esquema de Certificación, países exportadores certificaban compañías farmacéuticas locales como fabricantes de fármacos o medicamentos que contaban con autorización para el mercado local y con fábricas de producción verificadas regularmente para el cumplimiento del acta de BPF de la OMS.

En paralelo, la Asociación Europea de Libre Comercio, (EFTA, por sus siglas en inglés), introdujo la Convención de Inspección Farmacéutica (PIC) en 1970. Miembros de la PIC (países que pertenecen a la EFTA y países fuera de dicha Asociación) “reconocen recíprocamente inspecciones de fábricas de producción farmacéutica con el intercambio de reportes de inspección para asegurar la credibilidad, la cual incluye el cumplimiento con las Regulaciones de las BPF’s de la OMS”.

Este movimiento convirtió a la Unión Europea en el líder de procesos de armonización de regulación regulatoria. Una extensión adicional del mercado farmacéutico Europeo fue realizado a través de acuerdos bilaterales con EUA, y

---

<sup>7</sup> Brhlikova, P. and Harpetm, I. *et al.* Good Manufacturing Practice in the Pharmaceutical Industry [Revista en línea] 2007. [http://www.csas.ed.ac.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0011/38828/GMPinPharmaIndustry.pdf](http://www.csas.ed.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0011/38828/GMPinPharmaIndustry.pdf) [Consultado el 27 de Febrero 2016]

Japón y para 1999, a través de la armonización internacional de la regulación farmacéutica (International Conference on Harmonization, ICH)<sup>5</sup>.

Hasta la fecha, un gran número de normas y estándares han sido armonizadas vía la ICH, lo cual conlleva a grandes ventajas como normas uniformes, acuerdos de reconocimiento mutuo, eliminando la duplicación de pruebas y documentación antes de comercializar en diferentes países, trayendo beneficios en salud pública, disminución en costos de regulación y acelerando el proceso de aprobación<sup>8</sup>.

## 2.1 Guías de Buenas Prácticas de Fabricación

Las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) establecen los requisitos que se deben cumplir durante el proceso de fabricación de los fármacos y medicamentos, a fin de garantizar la calidad de los mismos. Por lo cual no existe una etapa del proceso que no esté regulada y documentada; en este sentido cabe destacar que las BPF cubren todos los aspectos de la producción: materias primas, instalaciones, equipo, documentación y registros, producción y controles en proceso, validación, empaçado, etiquetado, entrenamiento e higiene del personal, almacenamiento y distribución, quejas, retiros, laboratorios de control, detallando el procedimiento para cada proceso que podría afectar la calidad del producto final<sup>9</sup>. Es la parte de aseguramiento de calidad la que asegura que el producto es fabricado consistentemente y controlado con los estándares de calidad apropiados para su uso y como es requerido por su registro sanitario.

La primera versión de los lineamientos de BPF para fabricación, proceso, y empaçado de producto terminado fue introducida por la FDA en EUA en 1963<sup>9</sup>. Cuatro años después, la versión de BPF de la OMS fue preparada por un grupo de asesores a petición de la Veinteava Asamblea Mundial de Salud<sup>8</sup>. La primera publicación de las Buenas Prácticas de Fabricación fue en 1969<sup>2</sup>. A partir de entonces, existieron algunas enmiendas y extensiones de los lineamientos y

---

<sup>2</sup> [http://www.tec.url.edu.gt/boletin/URL\\_20\\_IND01\\_BPM.pdf](http://www.tec.url.edu.gt/boletin/URL_20_IND01_BPM.pdf) [Consultada el 29 de Febrero 2016]

<sup>5</sup> Braithwaite, J. And Drano's, P. "Global business regulation" [Artículo en línea]. Cambridge University Press, 2000. [http://books.google.com.mx/books/about/Global\\_Business\\_Regulation.html?id=XXII-9NpvAgC&redir\\_esc=y](http://books.google.com.mx/books/about/Global_Business_Regulation.html?id=XXII-9NpvAgC&redir_esc=y) [Consultado el 27 de Febrero 2016]

<sup>8</sup> "WHO good manufacturing practices: main principles for pharmaceutical products," in: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Thirty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 2003. Annex 4 (WHO Technical Report Series, N0. 908). [http://whglbdoc.who.int/publications/2004/9241546190\\_part1.pdf](http://whglbdoc.who.int/publications/2004/9241546190_part1.pdf) [Consultado el 26 de Febrero 2016]

<sup>9</sup> Impel, B. "A brief history of the GMPs", [Revista en línea]. *Regulatory Compliance Newsletter*, Winter 2005. <http://gmpnews.ru/wp-content/uploads/2010/05/History-gmp.pdf> [Consultado el 28 de Febrero 2016]



muchos países desarrollaron sus propios lineamientos de BPF los cuales están basados en los lineamientos de la OMS:

- Los lineamientos de BPF de la OMS son principalmente utilizados por organismos reguladores en países de desarrollo y estos son menos estrictos que los estándares de BPF de EUA o Europa.
- Conferencia Internacional de Armonización ICH-BPF's;
- BPF's- UE;
- BPF's-FDA;
- Estándares de BPF en otros países tales como Australia, Canadá, Japón, Singapur, Rusia;
- International organization for standardization (ISO);
- Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PICS) y
- Prácticas comunes dentro de la industria, revisión de licencias, y crisis en la gestión de calidad también son fuentes de BPF's<sup>10</sup>.

En 1999, la ICH (International Conference on Harmonization), un proyecto común de la UE, Japón y de EUA, condujeron las BPF's para Principios Activos (ICH Q7A), los cuales aplicaron en países signatarios, es decir la UE, Japón y también en otros países (por ejemplo: Australia, Canadá, Singapur)<sup>11</sup>.

Tabla No. 1 Sucesos importantes relacionados con las BPF<sup>2</sup>.

Suceso	Acción
<b>Pésimas condiciones de higiene en el envasado de carnes. Suero antitetánico causó difteria.</b>	1906- Creación de la FDA (Food & Drugs Administration).
<b>Incidente de la sulfanilamida: Intoxicación con dietilenglicol.</b>	1938- Food Drug & Cosmetic Act.
<b>Incidente de la Talidomida</b>	1962- La FDA propone las BPM. 1963- Publicación de las BPM. 1967- La OMS propone las BPM. 1969- Aplicación de BPM en OMS 1970 – Creación de la PIC (Europa)
<b>Contaminantes en parenterales en EUA (1968), UK (1972) y Francia (1977).</b>	1971- La OMS recomienda la obligatoriedad de las BPM.
<b>Falta de homogeneidad en comprimidos</b>	1999- ICH-Q7A (BPF's para Principios Activos)

<sup>2</sup> [http://www.tec.url.edu.gt/boletin/URL\\_20\\_IND01\\_BPM.pdf](http://www.tec.url.edu.gt/boletin/URL_20_IND01_BPM.pdf) [Consultada el 29 de Febrero 2016]

<sup>10</sup> Garza, J.G. and Earl, D.S. "EU and FDA GMP Regulations: Overview and Comparison", [Artículo en línea]. *Quality Assurance Journal*. 1997; 2:55-60. [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)10991786\(199706\)2:2%3C55::AID-QAJ35%3E3.0.CO;2-X/epdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)10991786(199706)2:2%3C55::AID-QAJ35%3E3.0.CO;2-X/epdf) [Consultado el 26 de Febrero 2016]

<sup>11</sup> International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH, 2007. <http://www.ich.org> [Consultada el 27 de Febrero 2016]

Cabe mencionar que las autoridades regulatorias nacionales son las que implementan, monitorean y refuerzan el cumplimiento de estos estándares. Las BPF no son un ejercicio de bajo costo, ni para las compañías farmacéuticas, ni para los gobiernos ya que deben desarrollar la capacidad de implementar y reforzar la regulación ya que la aplicación de dichas prácticas recae en los estados individuales y las respectivas agencias regulatorias. En EUA la responsabilidad es con la FDA; en Australia, con la Therapeutical Goods Administration<sup>7</sup>; en India, con el Ministerio de Salud y en México con la COFEPRIS.

## **2.2 BPF's de la Organización Mundial de la Salud**

Los estándares de Buenas Prácticas de Fabricación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y procedimientos de inspección que son principalmente utilizados en países en desarrollo, están ligados a la obtención de registros sanitarios, por lo que la OMS no concede autorizaciones a fármacos o medicamentos que no cuenten con un certificado de BPF. De igual manera, la OMS aboga para la implementación de sistemas de adquisición pública de medicamentos que están contruidos en base al control de calidad cumpliendo con el requerimiento de certificados de BPF en países emergentes<sup>8</sup>. Estos lineamientos están comúnmente representando un subconjunto más detallado de sistemas de aseguramiento de calidad y seguridad. Aún en países en desarrollo, estas son ajustadas a condiciones locales y a su implementación, inspección de instalaciones de fabricación, otorgamiento de licencias, y la aplicación es con organismos gubernamentales<sup>7</sup>.

La OMS recomienda diferentes tipos de inspecciones a las instalaciones de fabricación para verificar el cumplimiento con las BPF. Estas inspecciones son ajustadas a situaciones específicas. Para todas las compañías estos controles deben ser regulares y de acuerdo con las instrucciones de la OMS, idealmente cada año. Para compañías grandes, los controles deben estar divididos en pequeñas verificaciones durante un período mayor, tal como la vigencia de la licencia de fabricación o el certificado de BPF<sup>8</sup>.

---

<sup>7</sup> Brhlikova, P. and Harpetm, I. *et al.* Good Manufacturing Practice in the Pharmaceutical Industry [Revista en línea] 2007. [http://www.csas.ed.ac.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0011/38828/GMPinPharmaIndustry.pdf](http://www.csas.ed.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0011/38828/GMPinPharmaIndustry.pdf) [Consultado el 27 de Febrero 2016]

<sup>8</sup> "WHO good manufacturing practices: main principles for pharmaceutical products," in: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Thirty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 2003. Annex 4 (WHO Technical Report Series, N0. 908). [http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546190\\_part1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546190_part1.pdf) [Consultado el 26 de Febrero 2016]

La OMS sugiere sanciones que pueden ser impuestas a fabricantes que fallan en el cumplimiento de las BPF, esto abarca el requerimiento de corrección de situaciones insatisfactorias, retiro de producto y en casos extremos la revocación de un registro sanitario o el cierre de una fábrica. Sin embargo, la decisión final de las acciones correctivas y la responsabilidad de la implementación, monitoreo, y fortalecimiento de las BPF es completamente de los gobiernos de cada país y de las autoridades sanitarias locales que los representen.

La industria farmacéutica opera en un mercado global multimillonario por lo que fabricantes locales o extranjeros de laboratorios farmacéuticos no pueden vender o comercializar sus medicamentos sin un registro sanitario, lo cual tiene como condición necesaria el cumplimiento de las BPF. Aunque a nivel universal estas prácticas no han sido completamente adoptadas en países no desarrollados, los gobiernos de países en vías de desarrollo tienen la presión de cumplir con los requerimientos marcados por las BPF al conceder registros sanitarios a compañías locales. Tal es el ejemplo de países en Asia del sur, los cuales han desarrollado una variedad de estrategias para asegurar la adopción de dichas prácticas, aunque los requerimientos de las BPF requieren una mayor inversión por parte de las compañías farmacéuticas al mejorar las instalaciones de fabricación<sup>6</sup>. Aunque los registros sanitarios de nuevos productos son más costosos a un buen nivel de calidad y con estándares altos de seguridad, estos tienen dos principales beneficios. Primero, que el cumplimiento de requisitos regulatorios convierte a la industria 'digna de confianza'. El segundo beneficio son los costos de estándares altos los cuales crean barreras para entrar a mercados competitivos y esto resulta en mercados concentrados, donde los medicamentos genéricos para poder ingresar deben cumplir con todos los estándares de BPF<sup>7</sup>.

Grandes compañías farmacéuticas multinacionales de India han adaptado sus procesos de fabricación para cumplir con reglas y estándares internacionales, con el fin de ingresar a mercados extranjeros han tenido que mejorar las instalaciones de fábricas de productos farmacéuticos a estándares de países desarrollados,

---

<sup>6</sup> Rose Eveleth. "Thalidomide Manufacturer Finally Apologized for Birth Defects, Survivors Say It's not Enough" [Artículo de Revista en línea]. Smithsonian 2012 03 Sep, Science Section. <http://www.smithsonianmag.com/smart-news/thalidomide-manufacturer-finally-apologizes-for-birth-defects-survivors-say-its-not-enough-24085623/> [Consultado el 25 de Febrero 2016]

<sup>7</sup> Brhlikova, P. and Harpetm, I. *et al.* Good Manufacturing Practice in the Pharmaceutical Industry [Revista en línea] 2007. [http://www.csas.ed.ac.uk/data/assets/pdf\\_file/0011/38828/GMPinPharmaIndustry.pdf](http://www.csas.ed.ac.uk/data/assets/pdf_file/0011/38828/GMPinPharmaIndustry.pdf) [Consultado el 27 de Febrero 2016]

mucho antes que estándares similares sean adquiridos por los organismos regulatorios de India. Debido a lo anterior, estas compañías no tienen dificultad para seguir incrementando continuamente sus estándares<sup>7</sup>. El proceso de fortalecimiento de requisitos en India, y otros países menos desarrollados, crea presión en compañías pequeñas que están enfocadas en mercados locales. Aunque es imposible separar los efectos de cambios recientes como la intensa competencia y estándares más estrictos de BPF. No resulta sorprendente que estos factores impacten en la industria farmacéutica India y estén dando resultados consolidados, de hecho en el año 2007 en dicho país se estableció una Autoridad Central de Medicamentos similar al de la FDA de EUA<sup>7</sup>.

La empresa farmacéutica mencionada en este trabajo es una compañía India que cuenta con más de 6 sitios de fabricación de principios activos y producto terminado en diferentes sitios del país, su producción es principalmente de medicamentos genéricos, y las plantas farmacéuticas que se encuentran en el alcance de este proyecto se encuentran descritas en la siguiente tabla.

Tabla 2. Sitios de fabricación de la empresa farmacéutica ubicada en India e inspeccionados por COFEPRIS con fines de obtención del certificado de BPF.

Sitio de fabricación	Giro Farmacéutico
<b>Labs Unit-I</b>	Principios Activos
<b>Drugs Labs Unit-I</b>	Principios Activos
<b>Drugs Labs Unit-IX</b>	Principios Activos
<b>Sylabs</b>	Principios Activos
<b>Labs Unit-V</b>	Medicamentos
<b>Labs Unit-VI</b>	Medicamentos

A nivel internacional la Organización Mundial de la Salud (OMS), se ha encargado de establecer las políticas en materia de buenas prácticas de fabricación, recomendando a los países que formulen y apliquen una política farmacéutica nacional e integral, basada en la armonización y vigilancia internacional. A raíz de esas premisas, México desarrolló una política farmacéutica encaminada a cumplir con las recomendaciones internacionales, con el fin de establecer en la política

<sup>7</sup> Brhlikova, P. and Harpetm, I. *et al.* Good Manufacturing Practice in the Pharmaceutical Industry [Revista en línea] 2007. [http://www.csas.ed.ac.uk/data/assets/pdf\\_file/0011/38828/GMPinPharmaIndustry.pdf](http://www.csas.ed.ac.uk/data/assets/pdf_file/0011/38828/GMPinPharmaIndustry.pdf) [Consultado el 27 de Febrero 2016]

nacional de medicamentos acciones que garanticen la seguridad, calidad y eficacia, a través de las buenas prácticas de fabricación en la industria y en su respectiva verificación<sup>12</sup>.

En México, la Secretaría de Salud, a través de la COFEPRIS verifica el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación mediante la realización de visitas de Verificación Sanitaria a los establecimientos responsables de la fabricación de fármacos y medicamentos. De conformidad con las modificaciones realizadas al Reglamento de Insumos para la Salud publicadas en el Diario Oficial de la Federación con fecha 2 de enero de 2008, la Secretaría de Salud emitió un procedimiento de Verificación In-Situ de Establecimientos, aplicable para la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación, con la finalidad de evaluar si las mismas cumplen con la Legislación Mexicana aplicable en la materia. El procedimiento es el siguiente: *“Procedimiento para la Realización de visitas de Verificación Sanitaria para Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación de Fármacos, Medicamentos y otros Insumos para la Salud en Establecimientos ubicados en los Estados Unidos Mexicanos y en el Extranjero por la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios”*<sup>13</sup>.

Es por lo anterior que en México es un requisito sanitario, el que todos los fabricantes de Fármacos, Medicamentos y otros insumos para la Salud obtengan este Certificado ya que es precisamente este documento el que garantiza el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación. Sin embargo, el Certificado no aplica solamente a los fabricantes, sino que es una obligación para todos los que comercializan medicamentos en nuestro país. En el caso de los fabricantes extranjeros el certificado de BPF tiene como finalidad demostrar el cumplimiento de los requisitos descritos en las mismas, así mismo es responsabilidad de los fabricantes que utilizan principios activos provenientes del extranjero el demostrar que se cumplen con los requisitos descritos en las BPF<sup>13</sup>.

Las visitas de Verificación Sanitaria para la certificación de Buenas Prácticas de Fabricación de establecimientos ubicados en México y en el extranjero que fabrican

<sup>12</sup> <https://codigof.mx/antecedentes-de-las-buenas-prácticas-de-fabricación-de-medicamentos/> [Consultada el 29 de Febrero 2016]

<sup>13</sup> [www.apif.com.mx](http://www.apif.com.mx) [Consultada el 29 de Febrero 2016]

fármacos y medicamentos, se realizarán a solicitud del fabricante o de las empresas a las que provee los mismos, en este último caso contando con previa autorización del fabricante.

La Verificación Sanitaria de BPF considera todos los establecimientos que intervienen en la cadena de suministro, desde la elaboración del fármaco, la obtención del producto, hasta su acondicionamiento primario, quedando a consideración el visitar las instalaciones donde se realice el empaque secundario y distribución.

La certificación de un sitio de fabricación de fármaco y/o medicamentos es un proceso que permite garantizar la eficacia, nivel de seguridad y calidad de los productos que se comercializan en el mercado Mexicano, de acuerdo con la información existente sobre evaluación de procesos y métodos de producción, mediante el análisis de sistemas de aseguramiento de calidad y buenas prácticas de fabricación<sup>13</sup>.

Dentro de los antecedentes notables mencionados con anterioridad, en el año 2012, la COFEPRIS publicó en su página de internet el Oficio Circular No. CAS/OR/1/1919/2012 donde se establecían los “Lineamientos que establecen los requisitos que deben cumplir los interesados para la acreditación del certificado de buenas prácticas de fabricación para la solicitud de registro sanitario, así como su prórroga y/o modificación”, en los cuales se establece que se reconocerán y tendrán válidos los cBPF de las 6 autoridades sanitarias extranjeras: FDA, ANVISA, Health Canada, EMA, TGA, Safety Bureau de Japón.

También el oficio establecía que apartir de la emisión de los lineamientos (publicados el 03 de julio del 2012), la COFEPRIS en los registros sanitarios, así como en su prórroga y modificación la siguiente leyenda:

*“El titular del presente registro sanitario deberá mantener vigente el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación durante la vigencia del registro sanitario que se otorga en este acto”.*

Que para el otorgamiento del registro sanitario de cualquier medicamento, se

<sup>13</sup> [www.apif.com.mx](http://www.apif.com.mx) [Consultada el 29 de Febrero 2016]

verificará previamente el cumplimiento de las BPF del medicamento así como de los principios activos. Esta verificación la podrá hacer la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios), un Tercero Autorizado por ésta, o por las autoridades extranjeras reconocidas y descritas anteriormente<sup>14</sup>.

Con motivo de incentivar a que las empresas soliciten la visita de verificación de Buenas Prácticas de Fabricación para la obtención del Certificado respectivo por parte de COFEPRIS, un Tercero Autorizado o bien una Autoridad sanitaria extranjera reconocida, se emitieron los "*Lineamientos para la autorización de Registros Sanitarios por validación de Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación*" los cuales son aplicables a cualquier tipo de trámite de registro sanitario de medicamentos alopáticos que cumpla los siguientes requisitos<sup>14</sup>:

- a) Que el solicitante cuente con un Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación vigente emitido por cualquier autoridad sanitaria y/o equivalente del mundo al momento del ingreso de la solicitud.
- b) Que el interesado realice la solicitud de visita de verificación para certificación de buenas prácticas respectiva ante la COFEPRIS, un Tercero Autorizado, o bien, ante alguna de las Autoridades sanitarias extranjeras reconocidas.

Las solicitudes presentadas en estos términos son evaluadas por la Comisión de Autorización Sanitaria de la COFEPRIS, considerando las necesidades sociales y nacionales, y en general, los derechos e intereses de la sociedad, así como los precedentes que se hayan dado<sup>14</sup>.

En relación a lo anterior recientemente se publicó un nuevo Oficio por parte de Comisión de Autorización Sanitaria de la COFEPRIS el cual abroga a los oficios circulares anteriores (CAS/OR/1/1919/2012 y CAS/1/1833/2013) acerca de los Lineamientos que establecen los requisitos que se deben cumplir para la

---

<sup>14</sup> Oficio Circular No. CAS/1/1919/2012 [Documento en línea]. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México 2012. <http://www.cofepris.gob.mx/Documents/LoMasReciente/LOMASRECIENTE.pdf> [Consultada el 25 de Febrero 2016]

acreditación de los Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación para la Solicitud de Modificaciones, Prórrogas y Registros sanitarios de medicamentos, Oficio Circular CAS/1/OR/20/2016 publicados el 18 de julio del 2016 establecen que para el otorgamiento, prórroga o modificación del registro sanitario de cualquier medicamento, se requerirá presentar el cBPF vigente del establecimiento del fabricante del medicamento y del establecimiento fabricante del fármaco. Los presentes lineamientos publicados en dicho oficio aplican para los cBPF que presentan los usuarios al momento de someter ante la autoridad sanitaria su solicitud de registro sanitario de medicamentos, de prórrogas y/o de modificación a dicho registro.<sup>15</sup>

También en dicho oficio además de seguir reconociendo los cBPF emitidos por las autoridades sanitarias extranjeras tales como: FDA (EUA), Health Canada (Canadá), Therapeutic Goods Administration (TGA, Australia), European Medicines Agency (EMA, Unión Europea), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA, Brasil), Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW, Japón); se incorporaron dos agencias sanitarias extranjeras las cuales son la Agencia Suiza para Productos Terapéuticos (Swissmedic, Suiza) y el Ministry of Food and Drug Safety of the Republic of Korea (MFDS, Korea) a las cuales también se les reconocerán los cBPF que estas emitan.<sup>15</sup>

En estos lineamientos se determinó que los medicamentos de fabricación nacional, para cumplir el requisito de fabricante del medicamento, solo es válido el cBPF expedido por COFEPRIS, y para el caso de las solicitudes que se ingresaron antes de la emisión de estos lineamientos y que se haya realizado por primera vez la solicitud de certificación de BPF, y tengan trámites en proceso de prórroga, modificación o nuevo registro, no se les otorgarán resoluciones de aprobación hasta que no cuenten con el cBPF o una visita de verificación sanitaria realizada por la Comisión de Operación Sanitaria (COS) en la que se indique que cumple con las Buenas Prácticas de Fabricación.<sup>15</sup>

---

<sup>15</sup> Oficio Circular No. CAS/1/OR/20/2016 [Documento en línea]. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México 2016. <http://www.cofepris.gob.mx/Documents/LoMasReciente/LOMASRECIENTE.pdf> [Consultada el 30 de Julio 2016]



Los fabricantes de medicamentos de procedencia nacional que no cumplen con la certificación o re-certificación y a los cuales no se les otorgue un cBPF a través de una visita de verificación sanitaria realizada por COS, se considerará que no cumplen los requisitos para la autorización de Prórrogas, Modificaciones y Registro Sanitario de medicamentos, por lo cual la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS) realizará los desechos correspondientes a los trámites que se encuentren en proceso de evaluación, además COFEPRIS citará al fabricante en cuestión para determinar las condiciones de cada uno de los registros sanitarios autorizados para la suspensión de comercialización de los productos que fabrique.

También para el caso de los fármacos de fabricación nacional utilizados en la elaboración de medicamentos de fabricación nacional solo se considera como válido el cBPF expedido por la COFEPRIS.<sup>15</sup>

Para los fármacos (de bajo riesgo) de fabricación extranjera utilizados en la elaboración de medicamentos de fabricación nacional, COFEPRIS acepta los cBPF del fármaco expedidos por la autoridad competente del país de origen, ya sea legalizado o apostillado, siempre y cuando el fabricante del medicamento o el titular del registro (o su Representante legal) audite al fabricante del fármaco dentro de los 12 meses siguientes a la publicación de los presentes lineamientos, en caso de que este no cuente con un cBPF reconocido o expedido por COFEPRIS.

El incumplimiento de la auditoría al fabricante del fármaco se clasifica como una deficiencia mayor, por lo que se considera como no cumplido el requisito para la solicitud de modificaciones, prórrogas y registros sanitarios de medicamentos. Dicho incumplimiento se notificará a la Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos de la COFEPRIS para iniciar, en su caso el procedimiento de revocación de la autorización otorgada.<sup>15</sup>

Cabe mencionar que también en esta circular oficial citada anteriormente se declaró que si durante las visitas de verificación sanitaria a los establecimientos a certificar se detectaran deficiencias críticas se pueden llevar a cabo medidas de seguridad por parte de la autoridad sanitaria como es la suspensión de las

---

<sup>15</sup> Oficio Circular No. CAS/1/OR/20/2016 [Documento en línea]. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México 2016. <http://www.cofepris.gob.mx/Documents/LoMasReciente/LOMASRECIENTE.pdf> [Consultada el 30 de Julio 2016]

actividades de fabricación y/o comercialización, el aseguramiento y/o el retiro del producto del mercado, dichas medidas pueden ser tomadas al momento de la verificación u ordenadas mediante el dictamen.<sup>15</sup>

Por último para concluir las declaraciones expresadas en los lineamientos de Acreditación de cBPF, se estipula que para medicamentos que contengan fármacos (de alto riesgo) de fabricación extranjera, la autoridad sanitaria considera como válidos los cBPF del fármaco expedido por la COFEPRIS o de alguna de las autoridades reconocidas anteriormente citadas en este mismo oficio.<sup>15</sup>

La COFEPRIS publica en su página de internet ([www.cofepris.gob.mx](http://www.cofepris.gob.mx)) la lista de fabricantes de principios activos y medicamentos localizados en cualquier parte del mundo que ya hayan obtenido un Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación por parte de COFEPRIS o de alguna autoridad extranjera reconocida.

Es importante mencionar que una vez obtenido un cBPF este cuenta con una vigencia de 30 meses a partir de la solicitud de la visita de verificación sanitaria ante la COFEPRIS, razón por la cual es necesaria la re-certificación de los sitios de fabricación previamente autorizados, ya que como se mencionó anteriormente es obligación del titular de cualquier Registro Sanitario mantener siempre vigente el cBPF que considere al medicamento o fármaco al cual se le otorgo el registro.

Por lo cual el proceso de certificación tiene como finalidad contar con un cBPF vigente, para poder iniciar y/o continuar con la comercialización de los productos fabricados en el extranjero (India) en México. Existe una constante homologación por parte de la Autoridad Sanitaria con otras agencias regulatorias internacionales y una tendencia de la COFEPRIS por mantenerse en línea con esquemas innovadores aplicados en el resto del mundo; el mejor ejemplo a citar es la ejecución de las auditorías conducidas a finales del año 2015 en la cual cabe destacar que la compañía farmacéutica descrita en este trabajo sirvió como modelo experimental para las nuevas visitas de verificación sanitaria las cuales se realizaron en base a un análisis de riesgo utilizando un acta de verificación

---

<sup>15</sup> Oficio Circular No. CAS/1/OR/20/2016 [Documento en línea]. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México 2016. <http://www.cofepris.gob.mx/Documents/LoMasReciente/LOMASRECIENTE.pdf> [Consultada el 30 de Julio 2016]

sanitaria abierta enfocada a la revisión de los puntos o anomalías obtenidas durante la visita de verificación sanitaria o de auditorías previas.

Ya que las visitas de verificación sanitaria para sitios ubicados en el extranjero se realizan únicamente a petición expresa del interesado y con la publicación de los lineamientos anteriormente descritos donde la autoridad sanitaria COFEPRIS expresó el reconocimiento de cBPF locales emitidos por cualquier autoridad sanitaria en cualquier lugar del mundo siempre y cuando se realizará posteriormente una visita de verificación sanitaria conducida por COFEPRIS, la filial de la empresa farmacéutica en México, decidió inclinarse por la certificación de Buenas Prácticas de Fabricación de todas las plantas farmacéuticas ubicadas en el extranjero que producían principios activos y medicamentos de interés comercial en México, a través de la COFEPRIS.

La actividad eje de la empresa farmacéutica es el registro de Medicamentos y trámites que se deriven del otorgamiento del Registro Sanitario (es decir Prórroga y Modificación), por lo que para realizar los trámites administrativos pertinentes a la solicitud de Registro Sanitario es obligatorio el presentar un cBPF válido al momento del trámite, es decir que el certificado se encuentre vigente, otorgado por alguna de las agencias reconocidas o a través de un certificado emitido por la autoridad de origen considerando que el documento será sometido a un análisis de riesgos por parte de la Autoridad Sanitaria como ya se mencionó anteriormente.

De las actividades citadas anteriormente cabe mencionar que el presente trabajo describe el proceso y los resultados obtenidos de la certificación de Buenas Prácticas de Fabricación de 6 sitios de fabricación, tanto de principios activos y de producto terminado ubicados en el extranjero durante el año 2015, donde el objetivo específico fue obtener el cBPF para más de 100 productos (medicamentos y fármacos) con la intención de comercializar productos farmacéuticos en México a través de la obtención de Registros Sanitarios de Medicamentos Genéricos, los cuales son el principal interés para las compañías farmacéuticas.

## CAPÍTULO 3

### INFORMACIÓN GENERAL

#### 3.1 Marco jurídico para la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación

Existe un orden de importancia o jerarquía de las leyes de acuerdo a la relevancia y observancia establecida legalmente para la aplicación de la legislación entre autoridades. El orden jerárquico normativo se puede esclarecer con la ilustración de la Figura 2.



Figura 2. Pirámide de Jerarquía de las disposiciones jurídicas.

La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos de 1917, base actual del sistema legal mexicano, establece en su Art. 4° el derecho a la salud, que a la letra indica que: “...*Toda persona tiene derecho a la protección de la salud*”; con fundamento en este artículo constitucional, se publica en el DOF, el 7 de febrero de 1984, la Ley General de Salud, misma que reglamenta el derecho a la protección de la salud que tiene todo individuo y es, con fundamento en esta ley, que se emite el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), publicado en el DOF el 04 de febrero de 1998, que tiene como objetivo el reglamentar el control sanitario de los insumos y remedios herbolarios, así como el de establecimientos, actividades y servicios relacionados con los mismos.

Referente a las actividades de certificación de Buenas Prácticas de Fabricación se

puede mencionar el siguiente marco jurídico:

a) En la Ley General de Salud se establece, en su Art.222. que *“La Secretaría de Salud solo concederá la autorización correspondiente a los medicamentos, cuando se demuestren que estos, sus procesos de producción y las sustancias que contengan reúnan las características de seguridad, eficacia y calidad exigidas, que cumple con lo establecido en esta Ley”*.

*“Para el otorgamiento de registro sanitario a cualquier medicamento, se verificará previamente el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y del proceso de producción del medicamento así como la certificación de sus principios activos. Las verificaciones se llevarán a cabo por la Secretaría o sus terceros autorizados o, de ser el caso, se dará reconocimiento al certificado respectivo expedido por la autoridad competente del país de origen, siempre y cuando existan acuerdos de reconocimiento en esta materia entre autoridades competentes de ambos países”*.

El Título Décimo Séptimo de la Ley General de Salud en el Capítulo Único de Vigilancia Sanitaria establece, en su Art. 396. que *“la vigilancia sanitaria se llevará a cabo a través de la siguiente diligencia:*

*I. Visitas de verificación a cargo del personal expresamente autorizado por la autoridad sanitaria competente para llevar a cabo la verificación física del cumplimiento de la ley y demás disposiciones aplicables,*

El Art. 399. de la LGS, establece que *“los verificadores para practicar visitas, deberán estar provistos de órdenes escritas, con firma autógrafa expedidas por las autoridades sanitarias competentes, en las que se deberá precisar el lugar o zona que ha de verificarse, el objeto de la visita, el alcance que debe tener y las disposiciones legales que la fundamenten”*.

En este mismo capítulo, el Art. 401. en su fracción III, cita lo siguiente *“En el acta que se levante con motivo de la verificación, se harán constar las circunstancias de la diligencia, las deficiencias o anomalías sanitarias observadas”*.

Y en su fracción IV. se establece que *“Al concluir la verificación, se dará oportunidad al propietario, responsable, encargado u ocupante del establecimiento,*

*de manifestar lo que a su derecho convenga, asentando su dicho en el acta respectiva y recabando su firma en el propio documento, del que se le entregará una copia”.*

En la LGS, en su Título Décimo Sexto de Autorizaciones y Certificados, en el Capítulo III Procedimiento para Aplicar las Medidas de Seguridad y Sanciones, el Artículo 430 establece que *“las autoridades sanitarias con base en los resultados de la visita o del informe de verificación podrán dictar las medidas para corregir las irregularidades que se hubieren encontrado notificándolas al interesado y dándole un plazo adecuado para su realización”.*

b) El Reglamento de Insumos para la Salud, Art.167 establece que *“para obtener el registro sanitario de un medicamento alopático se deberá presentar de acuerdo con el numeral VI. Identificación del origen y certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco expedido por la Secretaria o por la autoridad competente del país de origen”.*

En su Art. 170. establece que *“para obtener el registro sanitario de medicamentos alopáticos de fabricación extranjera, además de cumplir con lo establecido en el artículo 167, de este Reglamento, se anexarán a la solicitud los documentos siguientes:*

*I. Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco y del medicamento, expedido por la Secretaria o por la autoridad competente del país de origen”.*

*La certificación de las buenas prácticas de fabricación se realizará a solicitud de parte y tendrán una vigencia de treinta meses.*

En su Art. 190 Bis 2 establece que *“para obtener la prórroga del registro sanitario de medicamentos de fabricación extranjera se deberá presentar con la respectiva solicitud para el caso de medicamentos alopáticos, el certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco y del medicamento expedido por la Secretaria o por la autoridad competente del país de origen”.*

c) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos o sus suplementos que apliquen para la actividad específica que desarrolle.

- d) Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-2013).
- e) Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos (modifica a la NOM-164-SSA1-2013).
- f) Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaria 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. DOF-28-01-11.

### 3.2 Situación actual de las Buenas Prácticas de Fabricación

El día 04 de febrero del 2016 la Secretaría de Salud publicó en el Diario Oficial de la Federación la actualización de la Norma Oficial Mexicana para las Buenas Prácticas de Fabricación de Fármacos (*NOM-164-SSA1-2015*), supliendo a la *NOM-164-SSA1-2013* a través de la cual la SSA establecía los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los principios activos comercializados en el país<sup>16</sup>. La actualización de dicha norma entró en vigor a los 180 días naturales posteriores a su publicación es decir en Agosto del 2016, las modificaciones y acciones realizadas que difieren de la *NOM-164-SSA1-2013* impactaron en temas como: la Revisión Anual de Producto, Expediente Maestro del Sitio de Fabricación, Sistema de gestión de calidad, Sistema de gestión de riesgos de calidad, Validación de sistemas computacionales y actividades subcontratadas.<sup>19</sup>

El 5 de febrero del 2016 también se publicó en el Diario Oficial de la Federación la actualización de la Norma Oficial Mexicana *NOM-059-SSA1-2015*, “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”, la cual entró en vigor a los 180 días naturales posterior a su publicación en el DOF es decir en Agosto del 2016; dejando invalidada la *NOM-059-SSA1-2013* la cual estableció los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en el país<sup>16</sup>. Con las modificaciones de la *NOM-059-SSA1-2015*, nuestro país se encuentra acorde con las regulaciones internacionales en materia de BPF de medicamentos, posicionandolo de manera más competitiva en el mercado internacional.<sup>20</sup>

La Secretaría de Salud consideró pertinente la actualización de las NOM's vigentes, a fin de homologar la regulación sanitaria mexicana en materia de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) con los estándares internacionales previstos en la Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme por sus siglas en inglés (PICS), siendo el objetivo de dicha actualización el revisar los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los fármacos o principios activos, teniendo como justificación la armonización de la norma mexicana con las mejores

<sup>16</sup> Oficio No. COFEME/15/2243 [Documento en línea] Comisión Federal de Mejora Regulatoria, México 2015. [www.cofemermir.gob.mx](http://www.cofemermir.gob.mx) [Consultado el 25 de Febrero 2016]

<sup>19</sup> <http://www.pwc.com/mx/es/industrias/articulos-salud/noms.html> [Consultada el 17 de Octubre 2016]

<sup>20</sup> <http://www.sdlic-bs.com.mx/cambios-mas-relevantes-de-la-nom-059> [Consultada el 18 de Octubre 2016]



prácticas internacionales, ya que durante la reciente auditoría del proceso de reconocimiento de la OMS se detectaron brechas entre las guías de la OMS y la *NOM* mexicana; así como también se detectaron brechas entre la *NOM* mexicana y las guías PIC's derivado de la solicitud formal de COFEPRIS a formar parte de este mecanismo internacional<sup>17</sup>.

Asimismo, COFEPRIS identificó que la *NOM-059-SSA1-2013* y la *NOM-164-SSA1-2013* atienden a usuarios en común, en este sentido se buscó homologar ambas normativas con el objetivo de evitar confusión en los usuarios y a su vez, unificar criterios de cumplimiento en las Buenas Prácticas de Fabricación". El 5 de febrero del 2016 la Secretaría de Salud anunció a través de un comunicado su alineación con las mejores prácticas internacionales a través de las Normas Oficiales Mexicanas relacionadas con la fabricación de medicamentos y principios activos, a fin de que México ingrese al denominado esquema PICS (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme)<sup>17</sup>.

El esquema PICS es un mecanismo de cooperación internacional que agrupa a las 48 agencias sanitarias más importantes del mundo entre las cuales destacan las de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la European Medicines Agency (EMA) de la Comunidad Europea, la Food and Drugs Administration (FDA) de los Estados Unidos de América, la Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic) de Suiza, el Ministerio de Salud de Alemania, el Canadian Health Products and Food Branch Inspectorate de Canadá entre otras, las cuales se intercambian solo entre ellas los Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos y principios activos, lo que reduce tiempos y costos de los fármacos.

El objetivo primordial para México es el ingreso a este selecto grupo para facilitar el intercambio de certificados de buenas prácticas y, en consecuencia, mitigar los tiempos de las autorizaciones y costos de los medicamentos, con el fin de beneficiar a la población en términos de salud y economía<sup>17</sup>.

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) buscó ingresar en 2016 a este selecto grupo, por lo que ajustó las normas oficiales

---

<sup>17</sup> Comunicado de Prensa 09/16 [Documento en línea]. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México 2016. <http://www.cofepris.gob.mx/Documents/NotasPrincipales/05022016.pdf> [Consultada el 27 de Febrero 2016]

mexicanas anteriormente mencionadas ya que acaba de ser sometida a una rigurosa evaluación de su sistema de gestión de calidad, por parte de expertos de España, Italia, Estados Unidos y Alemania<sup>16</sup>.

La incorporación de México al esquema PICS permitirá a COFEPRIS fortalecer los mecanismos de cooperación internacional en materia de inspecciones, promover el intercambio de información y ser parte de las mejores prácticas internacionales en beneficio de la salud pública y la competitividad del sector farmacéutico.<sup>17</sup>

El PICS se enfoca en armonizar los procedimientos de inspección a nivel mundial mediante el desarrollo de estándares comunes en materia de buenas prácticas, por lo anterior el ingreso de COFEPRIS a este conjunto de agencias reguladoras fomentará la cooperación activa y constructiva de los esquemas de buenas prácticas de fabricación de medicamentos, ya que se apoyará en el expertis internacional a fin de facilitar el cumplimiento de la regulación vigente y de promover el intercambio científico y comercial del sector farmacéutico a nivel mundial.

Los cambios a la normatividad situarán a México dentro de los más altos estándares en materia de regulación de Buenas Prácticas de fabricación de fármacos y medicamentos.<sup>17</sup>

Ambas normas incorporan mejoras en la regulación para los Sistemas de Gestión de Calidad Farmacéuticos, Revisión Anual de Producto, Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución, Gestión de riesgos, Validación de sistemas computacionales, Contratistas, fabricación de productos estériles, actividades subcontratadas, entre otros temas.<sup>19</sup>

---

<sup>16</sup> Oficio No. COFEME/15/2243 [Documento en línea] Comisión Federal de Mejora Regulatoria, México 2015. [www.cofemermir.gob.mx](http://www.cofemermir.gob.mx) [Consultado el 25 de Febrero 2016]

<sup>17</sup> Comunicado de Prensa 09/16 [Documento en línea]. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México 2016. <http://www.cofepris.gob.mx/Documents/NotasPrincipales/05022016.pdf> [Consultada el 27 de Febrero 2016]

<sup>19</sup> <http://www.pwc.com/mx/es/industrias/articulos-salud/noms.html> [Consultada el 17 de Octubre 2016]

## **CAPÍTULO 4**

### **PROCEDIMIENTO PARA LA CERTIFICACIÓN DE SITIOS DE FABRICACIÓN DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS EN EL EXTRANJERO, REALIZADO POR LA AUTORIDAD SANITARIA COFEPRIS.**

Las actividades involucradas para llevar a cabo la certificación de buenas prácticas de fabricación en los distintos sitios de fabricación tanto de fármacos como de producto terminado, se describen a continuación:

#### **4.1 Trámite de solicitud de visita de verificación sanitaria**

Existe una homoclave designada para este tipo de trámite en específico la cual se puede encontrar en el Instructivo de Autorizaciones, certificados y visitas publicado en el sitio oficial de COFEPRIS ([www.cofepris.gob.mx](http://www.cofepris.gob.mx)), y la cual se encuentra descrita en la sección de *Solicitudes de visita de verificación sanitaria* con la modalidad COFEPRIS-01-029 la cual corresponde a la “*Solicitud de Visita de Verificación Sanitaria para Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación de Fármacos, Medicamentos y Otros Insumos para la Salud en Establecimientos Ubicados en México y en el Extranjero para el Otorgamiento o Prórroga del Registro Sanitario*”.

##### **4.1.1 Requisitos documentales**

Los documentos que deben presentarse para dicha modalidad son los siguientes:

- Formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas, debidamente llenado con las secciones 1, 2, 3 y 5 (campos 1, 2, 4, 5, 6, 7, 15, 17 y 22).
- Original y dos copias del comprobante de pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos.
- Nombre y datos generales del establecimiento solicitante, que deberá contar con el equivalente de la licencia sanitaria expedida por la autoridad competente del país de origen.

- Nombre del fármaco, medicamento, para el cual solicita verificación de buenas prácticas de fabricación.
- Nombre y domicilio completo de los establecimientos involucrados en cada etapa de fabricación del fármaco o medicamento.
- Descripción del proceso que se lleva a cabo en cada uno de los establecimientos involucrados.
- Para el caso de medicamentos, uso, acción terapéutica profiláctica o rehabilitatoria del producto para el cual se solicita verificación de buenas prácticas de fabricación.
- Para el caso de fármacos, proceso de fabricación para el cual se solicita verificación de buenas prácticas de fabricación, así como listado y descripción de productos que se elaboran en dicha línea.
- Para el caso de medicamentos, línea de fabricación según forma farmacéutica para la cual se solicita verificación de buenas prácticas de fabricación, así como listado y descripción de productos que se elaboran en dicha línea.
- Nombre del representante legal, responsable sanitario o persona que se designe por parte del establecimiento solicitante para atender la diligencia.

**Documentación técnica de la línea de fabricación a verificar:**

- ❖ Organigramas (general, de los departamentos de producción y de calidad, indicando las líneas de reporte).
- ❖ Planos del establecimiento y de las áreas de producción (los planos deben mostrar los flujos de material, personal y producto terminado de los bloques de fabricación donde se fabrican los productos a certificar, también se deben presentar los planos de áreas clasificadas que indique la zonificación de áreas).
- ❖ Esquema de bloques de los procesos de fabricación con controles en cada etapa de los medicamentos o fármacos sujetos a verificación especificados en la solicitud.

- ❖ Resumen general del Sistema de Calidad incluyendo validación y calificación.
- ❖ En el caso de fármacos y medicamentos, información de los tres últimos reportes de revisión anual de los productos a verificar, indicando concretamente: lotes fabricados, lotes rechazados (indicando motivos), lotes liberados que fueron sujetos a investigación, conclusión y acciones realizadas, número de lotes reprocesados, quejas, devoluciones y retiro de productos en el mercado, así como conclusiones del reporte.
- ❖ Estabilidad a largo plazo del producto a certificar, al menos reportes de tres lotes.

Los documentos que acompañen a las solicitudes deberán encontrarse redactados en idioma español, en caso contrario deberán adjuntar su respectiva traducción al español, avalada por el responsable sanitario.

Los documentos expedidos por autoridades de otros países deberán estar apostillados, legalizados y traducidos por perito traductor.

**Nota:** La verificación sanitaria para la certificación de buenas prácticas de fabricación se realizará bajo los siguientes criterios:

- I. La verificación sanitaria para la certificación de buenas prácticas de fabricación de establecimientos ubicados en México o en el extranjero que fabrican fármacos, medicamentos y otros insumos para la salud, se realizará a solicitud del fabricante o de las empresas a las que provee, en este último caso previa autorización del fabricante.
- II. La verificación de buenas prácticas de fabricación de los medicamentos se llevará a cabo por línea de fabricación, considerando el número de establecimientos que intervienen en ella, desde la elaboración del fármaco, obtención del producto y hasta su acondicionamiento primario.
- III. Las visitas de verificación sanitaria deberá realizarse durante el período del proceso de operación de las líneas de fabricación.

#### **4.1.2 Compilación de documentación y sometimiento ante la autoridad sanitaria**

De acuerdo con los requisitos descritos anteriormente la información debe ser recopilada en físico, de manera ordenada tal cual se cita en el instructivo de Autorizaciones, Certificados y Visitas.

Es importante mencionar que cada sitio de fabricación que se desee certificar debe llevar la respectiva documentación de manera individual por trámite con su respectiva solicitud de visita de certificación.

Posteriormente, al tener la información compilada se da ingreso a la documentación a través del Centro Integral de Servicios de la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios para que dicha información técnica del sitio de fabricación pueda ser posteriormente dictaminada por el área correspondiente, es decir por la Comisión de Operación Sanitaria.

#### **4.1.3 Revisión de la documentación ingresada por parte de la autoridad sanitaria**

Toda la información presentada para el trámite de certificación de un sitio de fabricación es revisada de manera detallada por parte de dictaminadores que forman parte del área de Operación Sanitaria, esto con la finalidad de que la información que fue ingresada por el interesado este completa y cumpla con los requisitos documentales solicitados en el trámite COFEPRIS-01-029, ya que esta información es la que dará pauta para llevar a cabo la planeación de la visita tanto el tiempo como el número de dictaminadores necesarios para llevar a cabo la inspección sanitaria al sitio de fabricación.

Es por esta razón que la información del sitio de fabricación y la documentación de los productos, ya sean fármacos o medicamentos, esté integrada en el orden correcto y de manera completa, ya que dependerá de la información presentada el agilizar el trámite de visita de verificación y obtener de manera rápida una fecha tentativa para realizar la inspección por parte de la Comisión de Operación Sanitaria. De lo contrario, al no estar debidamente integrada la información o incompleta, se dará pauta a las solicitudes de información complementaria emitidas

por el área de Operación Sanitaria para tener claridad con respecto al sitio de fabricación o de los productos (fármacos o medicamentos) a certificar. De acuerdo a lo anterior, hasta no tener toda la información necesaria o no se tenga claridad acerca de la documentación presentada se emitirá el número necesario de prevenciones que consideren hasta completar la información requerida para poder planear la visita de verificación al sitio de fabricación. Es importante mencionar que si la información presentada se encuentra en idioma distinto al español esta debe presentarse con su respectiva traducción ya que esto puede ser motivo de prevención por parte de la autoridad.

#### **4.1.4 Entrega de pago por presentación de servicios fuera de la población donde radica la autoridad que los proporciona y confirmación de verificadores**

En referencia a la solicitud presentada para realizar la visita de verificación sanitaria y al contar con toda la información documental revisada por el área correspondiente, la autoridad sanitaria gira un oficio al interesado donde solicita realizar dos pagos de derechos para solventar los gastos que deberá realizar la Comisión de Operación Sanitaria. La cantidad que debe pagarse varía en cuanto a la cantidad de verificadores y días que estarán de comisión por el motivo de la certificación del sitio de fabricación.

El tiempo que se requiere para realizar la visita de verificación sanitaria lo determina el área de operación sanitaria, y dependerá de diferentes variables como el tamaño del sitio, el número de productos a certificar, complejidad del sistema de calidad y del sitio de fabricación y antecedentes del sitio es decir, si ya ha recibido visitas de verificación sanitaria previas.

En el mismo oficio de solicitud de pagos de derechos, también la autoridad sanitaria confirma la fecha en la que se llevará a cabo la visita de inspección y tanto el número como el nombre de los verificadores encargados de realizar dicha comisión. Es importante mencionar que el número de verificadores también está determinado por la cantidad de información presentada para el sitio de fabricación y el número de productos a certificar.

#### **4.1.5 Ejecución de la visita de verificación sanitaria**

La visita de verificación se lleva a cabo en base a una agenda de trabajo propuesta por los verificadores de Operación Sanitaria y se realiza en el sitio de fabricación para el cual se ingresó la solicitud de certificación.

En dicha agenda los inspectores se dividen diferentes actividades para cubrir la revisión de todos los documentos relacionados al sistema de gestión de calidad e instalaciones y sistemas, incluso presenciar diferentes etapas de proceso de fabricación de los productos que se pretenden fabricar, por tal motivo es sumamente importante que el interesado tenga un plan de producción que considere los productos a auditar, ya que es requisito de la autoridad sanitaria el que al menos se pueda verificar una etapa del proceso de fabricación de los fármacos o medicamentos que se pretenden certificar.

El primer día de la visita de verificación sanitaria los verificadores deben presentar la orden de verificación sanitaria oficial la cual únicamente corresponde al sitio de fabricación para el cual se realizó la solicitud de certificación de buenas prácticas de fabricación. Dicha orden también debe mencionar quienes serán los auditores responsables de conducir la visita de certificación e incluso puede aparecer su fotografía. Además debe describir el objeto y alcance de la visita de verificación sanitaria como: revisar la documentación legal y técnica; almacenes, muestreo, pesado, surtido, producción y acondicionamiento, laboratorio de control de calidad, sistemas críticos, áreas de recepción de materiales, empaque, embarques, áreas de devoluciones y rechazos; así como verificar los procesos que se realicen en el momento de la visita, revisar la validación del proceso, estudios de estabilidad y documentación relacionada a la revisión anual de los productos (fármacos o medicamentos) que se van a certificar.

#### **4.1.6 Acta de verificación sanitaria de buenas prácticas de fabricación**

Un acta de verificación sanitaria es el documento oficial emitido por la Comisión de Operación Sanitaria de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, dicha acta tiene un número único y es la herramienta con la cual será evaluado el cumplimiento de los sitios de fabricación. Los verificadores asignados



por la Comisión de Operación Sanitaria se encargan de llenar dicho documento en base a unos valores que van del 2 al 0 indicando el nivel de cumplimiento con las buenas prácticas de fabricación ya sea para fármacos o medicamentos:

(2) Cumple totalmente

(1) Cumple parcialmente

(0) No cumple

(--) No aplica

Es importante mencionar que el acta debe mencionar el domicilio completo del sitio de fabricación a inspeccionar, la fecha, el nombre de los verificadores asignados para realizar la visita de verificación sanitaria, así como las credenciales oficiales con las cuales están acreditados como verificadores sanitarios, dichas credenciales deberán estar vigentes, al momento de realizar la visita.

El acta también debe contener información del interesado, tal como su nombre, puesto, domicilio, identificación oficial contando también con dos testigos los cuales deberán estar presentes durante el desarrollo de la visita, también deben presentar una identificación que los acredite. El acta de verificación sanitaria siempre debe contener un objeto y alcance de la orden de visita sanitaria, la cual debe mencionar la misma información que el documento previo denominado orden de visita de verificación sanitaria, ya que el objeto y alcance de la auditoría es sumamente importante que se encuentre descrito ya que en base a esto los verificadores sanitarios conducirán la auditoría. Siempre deben redactarse los productos ya sean fármacos o medicamentos que estarán en el objeto de la auditoría ya que estos mismos serán los que se cubrirán en la certificación del sitio de fabricación y los cuales posteriormente aparecerán en el certificado de buenas prácticas.

Las actividades descritas en el objeto y alcance son las que serán supervisadas por los verificadores sanitarios, dichas actividades descritas de igual forma en la orden de visita sanitaria serán las que podrán inspeccionarse no podrán extralimitarse de ellas, ya que se encuentran asentadas específicamente en el acta de verificación sanitaria a lo que tiene alcance la visita sanitaria.

Existen dos tipos de actas utilizadas para las visitas de verificación sanitaria para la certificación de buenas prácticas de fabricación, el acta que aplica para fármacos la cual se ocupa en las visitas realizadas a sitios de fabricación que elaboran principios activos y el acta de medicamentos la cual se sigue en sitios de fabricación donde se elaboran productos farmacéuticos.

En este trabajo se mencionarán los dos tipos de actas ya que las plantas farmacéuticas certificadas elaboran fármacos o medicamentos.

#### **4.1.6.1 Acta de verificación sanitaria de buenas prácticas de fabricación para fármacos**

Esta acta de verificación sanitaria que aplica únicamente para sitios que elaboren principios activos está basada en la NOM-164-SSA1-2013 la cual es la norma oficial mexicana de buenas prácticas de fabricación de fármacos, a través de esta herramienta se corrobora el cumplimiento de la norma citada anteriormente por parte de la planta farmacéutica a la cual se le realiza la visita de verificación sanitaria.

Este tipo de acta como cualquier otra debe describir el objeto y alcance de la visita de inspección el cual es verificar la documentación, legal y técnica, áreas de almacenes, recepción, muestreo, pesado, surtido, devoluciones, rechazos, embarque, empaque, áreas de producción, acondicionamiento y sistemas críticos. También se revisa la validación de los procesos de fabricación, validación de limpieza, sistema de calidad, laboratorio de control de calidad, estudios de estabilidad y revisión anual de producto. El contenido de este documento considera una gran cantidad de puntos a evaluar de la norma de “Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos” a los cuales se les asigna un valor de cumplimiento.

Posteriormente el acta de verificación sanitaria presenta un área de observaciones generales donde se hacen comentarios por parte de los verificadores acerca del cumplimiento de los documentos o actividades revisadas durante la auditoría, a esta sección no se le asigna valor de cumplimiento.

A continuación de las observaciones generales existe un apartado en el cual se puede adjuntar al acta anexos que sirvan como evidencia documental o claridad

para el personal de CAS que se encargará de revisar el acta de verificación sanitaria con el fin de dictaminar el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación de acuerdo con las calificaciones reportadas y la evidencia (documentación) adjunta.

Finalmente el acta considera un apartado para que el interesado manifieste lo que a sus intereses convenga en relación a los hechos contenidos en el acta, o bien por escrito puede hacer uso de tal derecho dentro del término de cinco días hábiles a partir del día siguiente del cierre de la auditoría, por lo que si se desea se puede presentar cualquier evidencia documental o declaración para aclarar o evidenciar el cumplimiento de algunos de los puntos del acta que tengan no cumplimiento o cumplimiento parcial a las buenas prácticas de fabricación.

Para concluir el documento únicamente firma el interesado, los dos testigos y los verificadores sanitarios dando fin con esta acción a la visita de verificación sanitaria.

#### **4.1.6.2 Acta de verificación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos**

Esta acta de verificación sanitaria que aplica únicamente para sitios con giro o actividades de fabricación de medicamentos para uso humano está basada en la ley general de salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y la NOM-059-SSA1-2013 la cual es la norma oficial mexicana de buenas prácticas de fabricación de medicamentos. A través de esta herramienta se corrobora el cumplimiento de la norma citada anteriormente por parte de la planta farmacéutica a la cual se le realiza la visita de verificación sanitaria.

Este tipo de acta como cualquier otra debe describir el objeto y alcance de la visita de verificación sanitaria; el objeto de esta acta es la verificación sanitaria por solicitud de certificado de buenas prácticas de fabricación; y el alcance es el siguiente: Verificar la documentación, legal y técnica, áreas de almacenes, recepción, muestreo, pesado, surtido, devoluciones, rechazos, embarque, empaque, áreas de producción, acondicionamiento y sistemas críticos. También se revisa la validación de los procesos de fabricación, validación de limpieza, sistema

de calidad, laboratorio de control de calidad, estudios de estabilidad y revisión anual de producto. Verificar los lotes que se encuentren en proceso y producto terminado, con base a la NOM-059-SSA1-2013.

Una de las particularidades de esta acta es que si el sitio de fabricación a verificarse maneja productos de alto riesgo es decir (betalactámicos, cefalosporínicos, biológicos, biotecnológicos, hemoderivados, hormonales, oncológicos o inmunosupresores) debe verificarse si las áreas donde se manejan dichos productos son autocontenidas e independientes de los demás. También se solicita anexar al acta planos del establecimiento actualizados, además se debe dejar por escrito la descripción de actividades del establecimiento, es decir si la empresa se dedica a la fabricación de medicamentos para su distribución como producto terminado a diferentes mercados.

#### **4.1.6.3 Resolución de la visita de verificación sanitaria a solicitud de Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación**

Derivado de la visita de inspección sanitaria y según los hallazgos reportados en el acta de verificación, dictaminadores de la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS) deben revisar el reporte realizado por los verificadores sanitarios de la Comisión de Operación Sanitaria, donde se toma en cuenta el valor asignado a cada punto o rubro del acta así como las observaciones plasmadas y documentos adjuntos en cada sección por los verificadores. Es por esta razón que los dictaminadores de CAS pueden requerir aclarar o revisar más información para mejor comprensión de hallazgos o simplemente verificar el cumplimiento de algún punto señalado en el reporte, sobre todo si el cumplimiento de algún rubro presenta un cumplimiento parcial o nulo solicitará cuantas veces consideren pertinente la evidencia documental que demuestre o esclarezca el cumplimiento total o las acciones y medidas consideradas o implementadas para cumplir con lo solicitado por la Regulación Sanitaria en México, en un plazo de tiempo otorgado por la misma comisión sanitaria para presentar una respuesta formal por parte del interesado con los requerimientos solicitados, de lo contrario al no remitir ninguna respuesta o la información presentada ante la autoridad no sea la correcta el trámite puede ser desechado por no dar respuesta en tiempo o en el caso de no presentar la

suficiente evidencia de la información solicitada el trámite se desecha por no dar cumplimiento a lo requerido por la autoridad en el plazo establecido.

Por otro lado si el acta de verificación sanitaria presenta un total cumplimiento de todos los puntos considerados en dicho reporte y no existen observaciones críticas o mayores por parte de los verificadores sanitarios puede ocurrir el otorgamiento del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

Nota: El que un reporte de inspección presente en todos los apartados total cumplimiento no exime que los dictaminadores de la Comisión de Autorización Sanitaria solicite información como evidencia documental o fotográfica de algún punto del acta de verificación sanitaria cuantas veces consideren necesario para esclarecer alguna observación o cumplimiento otorgando un plazo de tiempo a partir de haber recibido la notificación del oficio por medio del cual se solicita información aclaratoria o complementaria, y de no presentar la información requerida o dar respuesta al oficio, el trámite puede ser desechado por la autoridad sanitaria.

#### **4.1.6.4 Emisión del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación**

El propósito del trámite de solicitud de visita de verificación sanitaria es finalmente la obtención del certificado de Buenas Prácticas de Fabricación que refleje el cumplimiento de las mismas para el sitio que fue sujeto a la inspección.

El certificado es emitido por la Comisión de Autorización Sanitaria en particular la Subdirección Ejecutiva de Licencias Sanitarias, a favor del sitio de fabricación sujeto a la visita de verificación sanitaria. Dicho certificado cuenta con una vigencia de 3 años a partir de la fecha en la que se solicita oficialmente la visita de verificación sanitaria. Cabe mencionar que los Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación que expide la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios enlistan los principios activos o medicamentos que hayan pertenecido al objeto y alcance de la visita de verificación sanitaria, cubriendo de esta forma únicamente los productos cubiertos en dicho documento.

El certificado puede ser emitido sin ninguna condicionante, en este caso únicamente se debe considerar que dicho documento debe renovarse con

suficiente tiempo de anticipación (aproximadamente un año previo al vencimiento) ya que de renovarse con poca anticipación y tomando en cuenta que realizar el trámite previamente descrito toma tiempos relativamente largos, los productos reflejados en el certificado pueden quedar descubiertos durante un plazo de tiempo en lo que se obtiene la nueva visita de verificación sanitaria.

Por otro lado el certificado otorgado puede estar condicionado a algún punto o requerimiento solicitado por la autoridad sanitaria dando un plazo para presentar dicha información ya que de no ingresar respuesta a la solicitud, el certificado puede ser invalidado.

## **CAPÍTULO 5**

### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### **5.1 Visitas de verificación sanitaria para la certificación de buenas prácticas de fabricación de sitios de fabricación de fármacos y medicamentos ubicados en el extranjero, realizadas en el año 2015**

Debido a que desde finales del año 2012, COFEPRIS mediante la publicación de los lineamientos CAS/OR/1/1919/2012 anteriormente descritos, donde se hacía extensivo a la comunidad de los laboratorios farmacéuticos que pretendían registrar productos farmacéuticos en el país, el requerimiento de contar con un certificado de buenas prácticas de fabricación emitido únicamente por las agencias reconocidas o por la misma COFEPRIS así como en el reciente lineamiento CAS/1/OR/20/2016 publicado a mediados del año 2016 descrito previamente, la autoridad sanitaria ha dispuesto incentivar el llevar a cabo las visitas de verificación para obtener el certificado de buenas prácticas de fabricación, a través de la misma autoridad sanitaria. Aunado a lo anterior y a la validez de los certificados de buenas prácticas de fabricación de origen local, es decir emitidos por la autoridad sanitaria del gobierno de origen de donde se ubica el sitio de fabricación en especial certificados emitidos en países como India y China serían aceptados para realizar trámites de solicitud de Registros Sanitarios en base a un análisis de riesgos realizado por la autoridad sanitaria mexicana para avalar los antecedentes sanitarios del sitio de fabricación en cuestión, así como las certificaciones locales e internacionales vigentes entre otras.

Empresas farmacéuticas extranjeras que solo cuentan con certificados de Buenas Prácticas de Fabricación de origen local es decir emitidos por la autoridad sanitaria del gobierno de origen, pero que no forman parte de las autoridades sanitarias extranjeras reconocidas deben implementar una estrategia de certificación de todos los sitios de fabricación de importancia comercial en México a través de visitas sanitarias realizadas mediante la COFEPRIS.

Es necesario que la compañía farmacéutica interesada planteé mediante una cita técnica con el área de COFEPRIS encargada de realizar dichas visitas de

inspección sanitaria es decir la Comisión de Operación Sanitaria (COS), el realizar de manera simultánea o consecutiva la certificación de todos los sitios de fabricación de interés comercial para dicha compañía.

Debido a que los sitios de fabricación por certificar se encuentran en el extranjero es necesario que el interesado solicite a la autoridad sanitaria COFEPRIS de manera oficial la visita de verificación sanitaria mediante el trámite que fue descrito en este capítulo.

Para el trámite anterior se debe presentar ante COFEPRIS toda la documentación requerida y citada en la sección 4.1.1 para la solicitud de la visita de verificación sanitaria modalidad *COFEPRIS-01-029* para cada uno de los sitios de fabricación de interés.

Los resultados y discusión que se mostrarán a lo largo de este capítulo son obtenidos de mi participación en un proceso de certificación de 6 sitios de fabricación (4 sitios dedicados a la manufactura de fármacos y 2 sitios dedicados a la manufactura de medicamentos) ubicados en el extranjero, realizado por la autoridad sanitaria COFEPRIS, en el año 2015. Mi colaboración en dicho proyecto fue a petición del interesado, es decir por parte de la empresa farmacéutica que solicitó el trámite de visitas de verificación sanitaria. Anteriormente colaboré con dicha empresa en este tipo de trámites fungiendo como personal de apoyo durante la ejecución de visitas de verificación.

Para respetar la confidencialidad de la empresa farmacéutica con la cual participe no se hará mención de la ubicación o nombres de las plantas farmacéuticas, ni nombre de los fármacos o medicamentos involucrados en el proceso de certificación, únicamente se mencionarán datos generales obtenidos del proceso y recomendaciones basadas en la experiencia previa de participar en este tipo de trámites.

El proceso de certificación de los 6 sitios de fabricación ubicados en el extranjero, en el cual colaboré inició su trámite a mediados de Abril del 2015, logrando efectuar las visitas de verificación sanitaria a través de COFEPRIS a inicios del mes de Agosto del 2015.



El tiempo de la resolución de este trámite es variable ya que existen diversos factores que pueden provocar un retraso, por ejemplo el ingreso incompleto de los requisitos documentales solicitados por la autoridad. Durante la revisión de la información de los sitios de fabricación los dictaminadores de COFEPRIS detectan principalmente la falta de documentación del sitio de fabricación y de los productos a certificar, así como si la información no se encuentra traducida al idioma español y se presenta en idioma inglés lo cual provoca dudas y confusión en los dictaminadores del área, derivando en posibles prevenciones por parte de la autoridad antes de asignar una fecha para realizar la visita de verificación.

A continuación se muestra en la tabla 3, el tiempo transcurrido desde el ingreso de la solicitud de la visita de verificación sanitaria a la COFEPRIS para los 6 sitios de fabricación a certificar, hasta la obtención de la fecha para realizar la diligencia en el extranjero.

Tabla 3. Duración del trámite desde el ingreso de la solicitud hasta la obtención de la fecha de auditoría.

Sitio de Fabricación	Fecha de solicitud de visita de verificación	1era Prevención	Fecha de Respuesta a la 1era Prevención	2da Prevención	Fecha de Respuesta a la 2da Prevención	3era Prevención	Asignación de fecha para la visita	Tiempo transcurrido para la obtención de la fecha de auditoría
<b>Labs-V</b>	17/04/2015	29 días	17 días	-	-	-	1 día	47 días hábiles
<b>Labs-VI</b>	17/04/2015	32 días	21 días	-	-	-	4 días	57 días hábiles
<b>Sylabs</b>	29/05/2015	15 días	9 días	22 días	7 días	-	27 días	80 días hábiles
<b>Drug Labs-I</b>	30/04/2015	25 días	27 días	14 días	19 días	-	3 días	88 días hábiles
<b>Labs-I</b>	30/04/2015	26 días	29 días	0 días	17 días	-	3 días	75 días hábiles
<b>Drug Labs-IX</b>	12/06/2015	18 días	29 días	-	-	-	7 días	54 días hábiles

Como se muestra en la tabla anterior el tiempo que puede tardar la autoridad sanitaria en otorgar una fecha oficial para realizar la certificación de los sitios de fabricación en el extranjero es muy variable e incluso muy prolongado si la información que integra la solicitud de visita de verificación sanitaria del sitio de fabricación de interés no se encuentra completa de acuerdo con los requisitos

documentales detallados por parte de COFEPRIS. Entre más incompleto se encuentre el paquete de información documental del sitio de fabricación a auditar, más se puede prolongar el trámite ya que se pueden emitir diversos oficios de prevención por parte de la autoridad hasta que se complete toda la documentación solicitada tal como se puede observar en los sitios de fabricación de fármacos (Sylabs, Drug Labs-I y Labs-I). En este par de trámites anteriormente mencionados el tiempo transcurrido para recibir de manera oficial a través del área de COS la asignación de la fecha de las visitas de verificación sanitaria tardó prácticamente el doble que los trámites de los sitios de fabricación (Labs-V, Drug Labs-IX y Labs-VI) que solo recibieron un oficio de prevención para completar los requisitos documentales.

Frecuentemente las empresas farmacéuticas extranjeras cuentan con una filial establecida en México, la cual es la encargada de gestionar todo el trámite para el proceso de certificación de las plantas farmacéuticas ubicadas en el extranjero que pertenecen a su grupo farmacéutico. Por lo general dichas filiales deben solicitar a casa matriz o a la propia planta farmacéutica todos los requisitos documentales solicitados en el trámite de certificación de los sitios de fabricación, lo cual implica tiempo para recabar toda la información tanto del sitio de interés como de los productos que se desean certificar. Por esta razón como se muestra en la tabla los sitios de fabricación demoraban cierto tiempo en ingresar su respuesta a la prevención generada por el área de COS.

En este tipo de trámites la documentación que se presenta es bastante extensa y por lo general la información se comparte en el idioma de origen donde se encuentran las plantas farmacéuticas, por lo que toda la documentación debe ser traducida al idioma español antes de ser sometida a la autoridad sanitaria, ya que de lo contrario el área de COS realizará las prevenciones necesarias para solicitar la traducción de todos los documentos presentados, provocando un incremento en el tiempo de resolución del trámite.

Es importante mencionar que el área de COS emitirá oficios de prevención siempre que los requisitos documentales estén incompletos o que la información presentada no se encuentre en idioma español, lo cual incrementará el tiempo de resolución de

la solicitud de visita de verificación sanitaria. Para no recibir más prevenciones por parte de dicha área se debe ingresar ante la autoridad todo lo solicitado en el oficio para así evitar la emisión de siguientes prevenciones al no contestar correctamente lo requerido, generando así un mayor retraso al trámite.

Otra cuestión que puede contribuir al retraso de la certificación de los sitios de fabricación es la falta de claridad acerca de los productos (fármacos o medicamentos) que se pretenden certificar y si la empresa farmacéutica desea certificar varios sitios de fabricación al mismo tiempo debe evitar confundir a los verificadores del área de COS. Si bien los trámites de distintos sitios de fabricación deben ingresarse de manera individual a la autoridad, para los verificadores el universo de productos tanto principios activos como medicamentos que se desean auditar debe ser muy claro, por ejemplo si en el mismo sitio de fabricación existe un principio activo en diferentes formas cristalinas (amorfa, A, B, mono, di o trihidratada, anhidra, beta, alfa, etc.) la autoridad considera que se trata de diferentes productos, de igual manera si en la documentación presentada del sitio de fabricación el producto se nombra de distintas formas, también el área de COS considera que es diferente.

Otro punto muy importante es el llenado del formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas para la solicitud de visita de verificación donde se deben mencionar todos los fármacos o medicamentos que se pretenden certificar, además junto con dicho formato se debe ingresar toda la información correspondiente a cada uno de los productos reportados en dicha solicitud de lo contrario la autoridad sanitaria emitirá oficios de prevención para aclarar y corroborar cuantos y cuales productos (fármacos o medicamentos) van a certificarse en el sitio de fabricación ya que de la cantidad de productos depende la cantidad de días que asigna la autoridad sanitaria para realizar la visita de verificación sanitaria.

Por lo que para cualquier producto a certificar se debe ingresar la información correspondiente, es decir su respectivo diagrama de fabricación con controles en proceso, Reportes Anuales del Producto, los planos de los bloques de fabricación donde se manufacturan los productos a certificar. En caso de no presentar la información citada anteriormente el área de COS emitirá oficios de prevención

solicitando la información pertinente para los productos reflejados en el formato de solicitud de la visita de verificación sanitaria del sitio de fabricación.

Si la información de cualquier producto a certificar no se completa durante las respuestas dadas a los oficios de prevención, la autoridad sanitaria dejará fuera del alcance de la visita al producto del que no se presente la documentación solicitada, lo cual provocará una diferencia en la cantidad de productos que la empresa pretendía certificar con los productos que finalmente la autoridad sanitaria considerará en el alcance del trámite. En la siguiente tabla se enlista la cantidad de productos considerada por la empresa farmacéutica en el trámite de certificación para los sitios de fabricación de fármacos (Sylabs, Drug Labs-I, Labs-I y Drug Labs-IX) y de medicamentos (Labs-V y Labs-VI) y la cantidad de productos considerados por el área de COS en el alcance de las visitas de verificación sanitaria de cada sitio de fabricación.

Tabla 4. Número de Productos a certificar en cada sitio de fabricación.

Sitio de Fabricación	No. de productos a certificar descritos en la solicitud	No. de productos a certificar confirmados en oficio de COS	No. de productos descritos en la Orden y en el Acta de Verificación Sanitaria del sitio de fabricación
<b>Labs-V</b>	19 FP's	20 FP's	20 FP's
<b>Labs-VI</b>	5 FP's	8 FP's	8 FP's
<b>Sylabs</b>	9 API's	11 API's	11 API's
<b>Drug Labs-I</b>	13 API's	15 API's	15 API's
<b>Labs-I</b>	18 API's	18 API's	18 API's
<b>Drug Labs-IX</b>	26 API's	32 API's	32 API's

API: Active Pharmaceutical Ingredient  
 FP: Finished Product

Los productos que se encuentran descritos en el alcance de la visita de inspección sanitaria son los descritos en la orden de verificación sanitaria a los cuales se les supervisará su proceso de fabricación y documentación durante la ejecución de la diligencia; todo lo referente a dichos productos se encontrará descrito en el contenido del acta de verificación sanitaria y finalmente si el trámite se resuelve satisfactoriamente dichos productos figurarán en el cBPF expedido al sitio de fabricación, por esta razón los productos descritos en la solicitud de la visita de verificación sanitaria de los sitios de fabricación debe contener a los mismos

productos considerados por el área de COS en el alcance del trámite de certificación.

Sin embargo, lo sucedido en los trámites de certificación de los sitios de fabricación tanto de fármacos como de medicamentos fue que la cantidad confirmada de productos a certificar en los oficios de COS y en la orden de verificación sanitaria fue mayor a la cantidad de productos descritos en la solicitud del trámite de visita de verificación sanitaria elaborada por la empresa. Esto se debió a que el área de COS al revisar la información de estos sitios de fabricación y de los productos a certificar en dichas instalaciones, consideró que los fármacos y medicamentos que tienen diferentes formas tales como: forma-A, forma-B, forma-alfa, forma-beta u forma amorfa; deben de considerarse por separado aunque se trate del mismo producto.

Lo ideal es que el número de productos a certificar descritos en la solicitud y el número de productos a certificar confirmados en oficio de COS sea el mismo, para esto debe presentarse en tiempo la información completa de todos los productos considerados para el trámite de visita de verificación sanitaria para la certificación de BPF de su sitio de fabricación.

Acerca de los costos de las visitas de verificación sanitaria a los sitios de fabricación ubicados en el extranjero existen dos tipos de gastos en cada una de las plantas farmacéuticas, el primer gasto corresponde al pago de derechos a la autoridad sanitaria al momento de ingresar el trámite. El costo correspondiente a la solicitud de visita de verificación sanitaria para certificación de BPF de fármacos y medicamentos y otros insumos para la salud en Establecimientos ubicados en México o en el extranjero para el otorgamiento o Prórroga del Registro Sanitario (Homoclave: COFEPRIS-01-029) en el año 2015 fue de \$79,635.00 pesos por cada uno de los sitios de fabricación tanto de fármacos como de medicamentos.

El segundo gasto considerable que realizó la compañía farmacéutica fue el pago de viáticos a la COFEPRIS, utilizado para la compra de vuelos, hoteles y demás gastos que deben realizar los verificadores sanitarios asignados para realizar cada una de las visitas de verificación sanitaria en el extranjero.

A continuación se muestran los gastos realizados por parte de la empresa farmacéutica para el trámite de certificación de BPF de los sitios de fabricación de fármacos y medicamentos.

Tabla 5. Costo del trámite de visita de verificación sanitaria para la certificación de BPF de los sitios de fabricación de fármacos y medicamentos.

Sitio de Fabricación	Productos en el alcance de la certificación	Costo Pago de Derechos COFEPRIS	Viáticos COFEPRIS	No. de Verificadores asignados	Días de duración de la visita de verificación
<b>Labs-V</b>	20 FP's	\$79,635.00	\$592,407.00	3	10
<b>Labs-VI</b>	8 FP's	\$79,635.00	\$253,363.00	2	5
<b>Sylabs</b>	11 API's	\$79,635.00	\$233,709.00	2	5
<b>Drug Labs-I</b>	15 API's	\$79,635.00	\$616,165.00	3	10
<b>Labs-I</b>	18 API's	\$79,635.00	\$550,324.00	3	10
<b>Drug Labs-IX</b>	32 API's	\$79,635.00	\$557,618.00	3	10

API: Active Pharmaceutical Ingredient  
FP: Finished Product

Como se muestra en la tabla anterior el costo del Pago de Derechos para el trámite de visita de verificación sanitaria es el mismo para cualquier sitio de fabricación, lo que es variable entre sitios son los viáticos que deben otorgarse a la COFEPRIS para que los verificadores sanitarios de COS lleven a cabo la diligencia de la auditoría. El costo de los viáticos esta relacionado con la cantidad de verificadores sanitarios que deben asignarse para realizar la visita de verificación y la duración de la diligencia la cual esta relacionada a la cantidad de productos a certificarse en el sitio de fabricación.

Entre más productos deban certificarse en un sitio de fabricación mayor será la duración de la visita de verificación sanitaria y también se asignará una mayor cantidad de verificadores sanitarios como sucede en el caso del sitio de fabricación de medicamentos (Labs-V) y los sitios de fabricación de fármacos (Drug Labs-I, Labs-I y Drug Labs-IX).

Por otro lado en el sitio de fabricación de medicamentos (Labs-VI) y en el sitio de fabricación de fármacos (Sylabs) la cantidad de productos considerados en el trámite de certificación no fue muy grande, por lo que la duración de las visitas de

verificación sanitaria a dichos sitios fue de menor duración en comparación con los otros tres sitios de fabricación de fármacos mencionados en el párrafo anterior, por la misma razón en los trámites de las plantas farmacéuticas Labs-VI y Sylabs se asignaron menos verificadores sanitarios para realizar las auditorías en estos sitios de fabricación.

Es importante mencionar que la duración de la visita de verificación sanitaria a una planta farmacéutica esta definida por la COS a través de oficios en los cuales indican el número de días que durará la diligencia y cuantos verificadores sanitarios serán asignados para realizar la visita de inspección en el extranjero.

Los gastos que se generaron por los pagos de derechos a la COFEPRIS de los 6 sitios de fabricación sumaron en total la cantidad de \$477,810.00 pesos y por los viáticos pagados al área de COS de los 6 sitios de fabricación se gastó en total la cantidad de \$2, 803,586 pesos. En conjunto este par de gastos sumaron el monto de \$3, 281,396 pesos. Además existen otros gastos considerables que la compañía farmacéutica realizó al enviar personal del área regulatoria o de aseguramiento de calidad perteneciente a la filial ubicada en México para representar y llevar a cabo el proyecto de certificación de BPF de los sitios de fabricación ubicados en el extranjero, por lo que la empresa farmacéutica costeo vuelos, viáticos, hospedaje y alimentación del personal mexicano durante el proceso de auditorías el cual tuvo una duración total de 2.5 meses.

El desarrollo como tal de las visitas de verificación sanitaria en cada uno de los sitios de fabricación se llevó a cabo de la misma forma como se mencionó en la sección 4.1.5, es decir el grupo de verificadores de la COS asignados, de 2 ó 3 dependiendo el sitio de fabricación como se mostró en la tabla 5; se apegaron a una agenda de trabajo donde se proponía día a día desde el inicio hasta el fin de la auditoría una serie de actividades repartidas entre ellos para poder cubrir en el tiempo asignado por la COFEPRIS la diligencia de la visita de verificación sanitaria en el sitio de fabricación a certificar. La agenda de trabajo considera la revisión de todos documentos que integran el sistema de gestión de calidad, documentos maestros como el Expediente Maestro del Sitio, Manual de Calidad, Plan Maestro de Validación, documentación de autorización local del sitio para la fabricación de

fármacos o medicamentos, así como la revisión de certificaciones de otras agencias regulatorias.

La agenda de trabajo para una visita de verificación sanitaria también contempla recorridos principalmente por las áreas de fabricación (incluidos los cuartos limpios) donde deben estar fabricandose al momento de la inspección los productos que se pretenden certificar. Este recorrido a los bloques de fabricación y a los cuartos limpios o áreas farmacéuticas controladas puede adecuarse en la agenda de trabajo de acuerdo al plan de producción que tenga el sitio de fabricación, sobre todo el día en que se fabriquen el mayor número de productos que se encuentren en el alcance de la visita de verificación o inclusive pueden designarse espacios día a día durante la duración de la auditoría para ir a visitar los distintos bloques de fabricación donde se estén realizando distintas etapas de los procesos de fabricación con la finalidad de cubrir el mayor número de productos a certificarse.

De igual manera se visitan los almacenes de materias primas, materiales de acondicionamiento y graneles, también se lleva a cabo un recorrido por los sistemas críticos (HVAC, agua purificada, aire comprimido), los laboratorios de control de calidad, cuarto de retención de muestras, cámaras de estabilidad, verificación de los depósitos de agua potable, cisterna de tratamiento de efluentes de proceso, agua pluvial y por último el depósito de desperdicios de proceso (orgánicos e inorgánicos) y solventes.

Los verificadores realizan en conjunto el recorrido a las áreas de fabricación, y los demás recorridos los reparten de acuerdo a los documentos que va a revisar cada uno. Otros documentos que también son revisados durante la visita de verificación sanitaria y que se encuentran considerados también en la agenda de trabajo son los siguientes: Calificación de sistemas críticos, calificación de áreas, calificación de equipos de fabricación, documentación del área de control de calidad, calibración de instrumentos, calificación de equipos analíticos, mantenimiento preventivo y correctivo, validación de métodos analíticos, fuera de especificaciones, validación de limpieza, revisión de documentos maestros de los productos que se fabrican, revisión al azar de varios expedientes de fabricación, validación de procesos, validación de sistemas computarizados, capacitación del personal, salud



ocupacional, descripción de puestos, estudios de estabilidad, retiro del producto del mercado (último simulacro realizado), producto no conforme, devoluciones, retrabajos o reprocesos, manejo de desviaciones y rechazos, quejas, control de cambios, reportes de revisión anual del producto, distribución, auditorías externas e internas y por último manejo y disposición de desechos.

Es importante mencionar que en todos los sitios de fabricación que fueron verificados, tanto de fármacos como de medicamentos, el contenido de la agenda fue el mismo, aunque la organización y el seguimiento de la agenda fue diferente de sitio a sitio de fabricación.

Como en toda auditoría existe una apertura donde se presentan ambas partes, tanto los verificadores de COFEPRIS quienes deben mostrar sus credenciales vigentes así como el personal del sitio de fabricación encargado de atender la agenda de trabajo de la visita de verificación. Durante el inicio de dicha diligencia los verificadores deben presentar la Orden de Verificación Sanitaria que corresponde al sitio de fabricación donde se llevará a cabo la inspección, las fotos de los verificadores que ejecutarán la visita y el objeto y alcance de la orden de verificación sanitaria donde se describen las actividades que podrán realizar los inspectores de COFEPRIS dentro de la planta farmacéutica las cuales fueron detalladas anteriormente en la sección 4.1.5, dichas actividades deben coincidir totalmente con lo contemplado en la agenda de trabajo del sitio de fabricación.

En este mismo documento deben mencionarse todos los productos (fármacos o medicamentos) que se van a certificar los cuales deben ser los mismos que se solicitaron en el formato de solicitud del trámite de visita de verificación sanitaria para certificación de BPF de fármacos y medicamentos, siempre y cuando se haya ingresado toda la documentación correspondiente a los productos a certificar y que también hayan sido confirmados mediante un oficio de la Comisión de Operación Sanitaria. Es importante que el interesado del trámite revise dicha Orden de Verificación Sanitaria, que esté correcta la dirección del sitio de fabricación, nombres correctos de los principios activos o medicamentos, así como la cantidad de los productos que se encuentran en el alcance de la visita de verificación. Si el documento contiene algún error se debe informar a los verificadores que realizan la

diligencia, para que se corrija si es posible, o de lo contrario que en el acta de verificación sanitaria quede asentado el error que presenta la Orden de Verificación.

El Acta de Verificación Sanitaria de Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos o Medicamentos dependiendo el giro del sitio de fabricación es el acta que deberá aplicarse para la visita de verificación. Dicho documento debe contener correctamente la dirección de la planta farmacéutica, el objeto y alcance de la visita sanitaria (los cuales deben coincidir con lo descrito en la Orden de Verificación Sanitaria), conteniendo de igual forma todos los productos que se van a certificar.

Sobre esta acta los verificadores de la COFEPRIS asignados a la diligencia realizan sus observaciones y comentarios a las secciones que les corresponde revisar de acuerdo a la agenda de trabajo. También asignan un valor de acuerdo a la calificación que amerita cada punto del acta que le toca revisar a cada verificador.

Como ya se había indicado anteriormente en la sección 4.1.6.1 en las actas de verificación sanitaria sea para fármacos o medicamentos, en cada sección y para cada uno de los puntos o incisos que comprende el documento existe una columna en blanco denominada "Valor", a la cual debe asignarse una calificación que indica el grado de cumplimiento con las Buenas Prácticas de Fabricación del sitio de fabricación al cual se le está efectuando la visita de verificación. El valor o calificación que se asigna a cada inciso de las secciones contenidas en el acta, pueden ser alguno de las siguientes cuatro, dependiendo el grado de cumplimiento:

(2) Cumple totalmente; (1) Cumple parcialmente; (0) No cumple y (--) No aplica.

La calificación asignada a cada uno de los puntos considerados en el acta de verificación sanitaria es el reflejo del cumplimiento de las BPF a los ojos del verificador sanitario es decir en base a su juicio y criterio, después de haber realizado la revisión de toda la evidencia documental o física durante el recorrido llevado a cabo en la visita de inspección sanitaria al sitio de fabricación.

Durante el proceso de certificación del 2015 existieron distintas actas sanitarias utilizadas entre los sitios de fabricación de fármacos y de medicamentos, por

ejemplo en los sitios de fabricación de fármacos se utilizaron dos tipos diferentes de actas de verificación sanitaria: cerradas y abiertas. Para los sitios Labs-I y Drug Labs-I se utilizó el Acta de Verificación Sanitaria de Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos versión 02-octubre/2013 (código: COS-DESVS-P-01-M-01-AC-02). Dicha acta considera 458 puntos a evaluar de la NOM-164-SSA1-2013 “Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos”.

Por otro lado en los sitios de fabricación de fármacos Sylabs y Drug Labs-IX el tipo de acta sanitaria utilizada en ambas visitas de verificación fueron del tipo abierta. En el sitio de fabricación Sylabs se utilizó un acta de verificación sanitaria abierta la cual tenía por nombre Acta de Verificación Sanitaria General, sin mencionar si el documento era propio para medicamentos o fármacos, esto se debió a que aún no se tenía lista el acta de verificación sanitaria para fármacos. En la redacción de dicho reporte se especificó el giro del sitio de fabricación visitado, los fármacos que se encontraban en el alcance de la inspección y los temas contemplados en el acta abierta descritos anteriormente.

En la visita de inspección sanitaria al sitio de fabricación Drug Labs-IX se hizo uso también de un acta abierta, sin embargo el acta empleada en dicha visita ya era el Acta de Verificación Sanitaria para evaluar el cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos dedicados al proceso de fabricación de insumos para la salud versión 00-Julio 2015 (código: COS-DESVS-P-01-M-01-AC-04), dicho documento es el acta abierta utilizada para verificar sitios de fabricación de fármacos. El contenido entre las dos actas abiertas es similar solo el formato fue distinto, finalmente también se reportaron los hallazgos de los inspectores y las observaciones o deficiencias encontradas fueron clasificadas como: críticas, mayores y otras.

Es importante mencionar que la realización del proceso de certificación de los sitios de fabricación mencionados en este trabajo sucedió en el tiempo en que se estaban llevando a cabo las actualizaciones de las normas de BPF tanto de fármacos como de medicamentos. También este proyecto de visitas sucedió al tiempo que sucedían cambios administrativos en COFEPRIS ya que la autoridad sanitaria estaba siendo certificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Por lo que la autoridad para poder cumplir y alinearse a la certificación por parte de la OMS tuvo que alinear sus procesos de visitas de verificación sanitaria entre otros temas. De este hecho partió la realización de las visitas de verificación sanitaria utilizando un esquema de enfoque de riesgos para las visitas de verificación donde al menos se contemplan los rubros de sistema de gestión de calidad, auditorías, producto fuera de especificaciones, CAPA's, Control de cambios, RAP, transferencia de tecnología, personal, instalaciones y equipo, áreas de producción, áreas de control de calidad, retiro de producto del mercado, contratistas, maquilas, validación y calificación, validación de procesos, sistema de agua, sistemas computacionales, mantenimiento del estado validado, control de calidad y liberación de producto terminado.

Los temas anteriores son los que se redactan y desglosan en un acta abierta como la utilizada en el sitio Sylabs, en dicho reporte de inspección se describe lo revisado y las observaciones o deficiencias si existen. Las deficiencias reportadas por los verificadores deben ser clasificadas en críticas, mayores y otras para darles una categoría similar a las reportadas en el acta cerrada donde se asigna un valor cuantitativo que va desde el 0 (equivalente a deficiencia crítica), 1 (equivalente a deficiencia mayor) y 2 (cumplimiento total).

Es importante indicar que en las actas abiertas se enlistan los hallazgos detectados y son documentados durante el cuerpo del documento, también debe indicarse la evidencia presentada durante la visita de verificación y si esta da cumplimiento al hallazgo. Los hallazgos no cumplidos se deben clasificar en un cuadro de deficiencias donde se redacta el hallazgo, la evidencia presentada durante la visita y el cumplimiento que se da ante dicha deficiencia (cumplimiento total, parcial o no cumplimiento). Al final del acta abierta existe una tabla con los tres tipos de deficiencias clasificadas como: Críticas, Mayores y Otras, de igual forma si existe alguna de las deficiencias anteriores estas deben ser redactadas en la columna correspondiente. Las deficiencias clasificadas por los verificadores son evaluadas por el área de CAS, las de mayor peso para no obtener una certificación son las deficiencias críticas y mayores. Las deficiencias clasificadas como otras son más recomendaciones o mejoras para el sistema de gestión de calidad.

Para concluir el acta, los verificadores sanitarios realizan un resumen y recomendaciones al sitio de fabricación donde los auditores pueden emitir en base a lo observado durante los recorridos por las distintas áreas de la empresa y a la documentación revisada, la constatación del cumplimiento de las BPF y con base a las evidencias obtenidas en la visita de verificación recomiendan emitir o renovar el cBPF.

Para el caso de los sitios de fabricación de medicamentos en Labs-V se utilizó el Acta de Verificación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos 02/enero/2014 (código: COS-DESVS-P-01-M-01-AC-05). Dicha versión del acta empleada en este sitio, contenía 380 puntos a evaluar de la NOM-059-SSA1-2013 “Buenas Prácticas de Fabricación para Medicamentos”, además el documento cuenta con un Anexo de Estériles y No Estériles el cual forma parte del acta y contiene 171 puntos a evaluar también de la NOM-059-SSA1-2013.

Por otro lado el sitio de fabricación de medicamentos Labs-VI fue evaluado con un Acta de verificación sanitaria distinta a la utilizada en la otra planta farmacéutica de medicamentos, ya que en el sitio Labs-VI se empleó el Acta de Verificación Sanitaria para evaluar el cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos dedicados al proceso de fabricación de Insumos para la Salud Rev.00/Julio 2015 (código: COS-DESVS-P-01-M-01-AC-04).

Dicha acta era abierta y en este documento se anotaron los hechos que se detectaron durante la visita de verificación sanitaria de acuerdo a los apartados considerados en el acta.

Es importante mencionar que aunque las actas son de tipo abiertas, los verificadores sanitarios de igual forma verifican la documentación legal, técnica, sistema de gestión de calidad, validación de procesos, validación de métodos analíticos, validación de limpieza, estabilidades, calificación del personal, equipos y áreas, sistema de aire ambiental, sistema de agua purificada y grado inyectable (en caso de Labs-VI), expedientes de fabricación, reporte anual de producto de los medicamentos. Además se verificaron los productos que se encontraban en proceso y como producto terminado, también se inspeccionaron las áreas de

fabricación, que en caso del sitio Labs-VI deben ser áreas autocontenidas e independientes ya que son medicamentos oncológicos.

De igual forma es importante mencionar que la visita de verificación sanitaria al sitio de fabricación Labs-VI fue la última en realizarse debido a que fue pospuesta por el sitio, llevándose a cabo finalmente en las fechas del 22 al 26 de febrero del año 2016. En estas fechas el área de COS ya utilizaba únicamente actas abiertas para realizar las visitas de verificación sanitaria debido a la alineación de COFEPRIS al esquema PICS para realizar las auditorías.

La principal diferencia entre un acta cerrada vs. un acta abierta es que la primera cuenta con secciones establecidas donde se enlistan puntos a evaluar de la norma de Buenas Prácticas de Fabricación para Medicamentos, y en las segundas no se encuentran dichos puntos, sin embargo se consideran las mismas secciones establecidas pero de manera abierta es decir con los comentarios u observaciones encontradas durante la visita de inspección. Las deficiencias encontradas por los verificadores son clasificadas como críticas, mayores y otras las cuales equivalen al valor asignado en un acta cerrada como 0 a las deficiencias críticas y como 1 a las deficiencias mayores.

Cabe mencionar que en las actas abiertas redactadas por los verificadores sanitarios del área de COS se indica al final del documento que durante la inspección se realiza la evaluación de una muestra limitada y aleatoria de documentos, procesos y áreas de fabricación y por lo tanto el informe de inspección no exime a la empresa de la responsabilidad de cumplir con las normas existentes de BPF. Así como también el identificar y eliminar las deficiencias y desviaciones que no se hayan indicado por el equipo de verificadores, finalmente la autoridad sanitaria competente puede realizar evaluaciones constantes al sitio de fabricación que se someta a este tipo de certificaciones o re-certificaciones de BPF.

Aunque las dos actas tanto la abierta como la cerrada tienen como propósito el evaluar el cumplimiento de las BPF de los sitios de fabricación inspeccionados, finalmente son dos tipos de actas de verificación distintas las cuales no son comparables entre ellas. Sin embargo, el contenido de cualquier tipo de acta de verificación sanitaria encargada de inspeccionar sitios de fabricación de

medicamentos, contempla gran parte de la norma de Buenas Prácticas de Fabricación para Medicamentos con el propósito de que se pueda efectuar una revisión exhaustiva de todas las actividades involucradas para fabricar medicamentos.

Los sitios de fabricación fueron visitados uno a uno para verificar el cumplimiento de las BPF por diferentes células de verificadores sanitarios, donde se observaron diferentes grados de cumplimiento con las BPF. Cada sitio de fabricación aunque pertenecen a la misma empresa farmacéutica, cuenta con su propio sistema de gestión de calidad, que si bien es uno mismo adoptado por casa matriz y por tanto por cada uno de los sitios de fabricación del grupo farmacéutico, la forma en que se implementa, se efectúa y se mantiene dicho sistema de gestión de calidad es independiente de sitio a sitio. Además también debe considerarse que el criterio de los distintos verificadores sanitarios es distinto de persona a persona, incluso el juicio que realizan después de discutir en conjunto con los demás verificadores sanitarios asignados en la misma visita de inspección sanitaria es diferente.

Existen temas de particular interés para cada uno de los verificadores debido a su formación profundizan más en algunos aspectos que en otros, siendo incluso más estrictos y exigentes en las áreas de su especialidad. Es tarea del personal de la empresa que funge como interesado de la diligencia, el que el verificador sanitario tenga y se le proporcione toda la evidencia documental o física requerida para emitir un juicio acerca de las calificaciones otorgadas a los incisos del acta, incluso es altamente recomendable que el personal de la empresa revise primero la documentación antes de entregarla al verificador sanitario. También es de vital importancia el revisar cada uno de los valores asignados al acta de verificación y dialogar con el verificador sanitario para entender el criterio empleado para colocar la calificación a los incisos de cada sección del acta, principalmente si el valor es 1 (Cumple parcialmente) ó 0 (No cumple). El interesado puede cuestionar cualquiera de las calificaciones asignadas al acta de verificación sanitaria, principalmente cuestionar respetuosamente en base a que numeral o punto de la norma correspondiente es en el que se basa el verificador para otorgar un no cumplimiento o un cumplimiento parcial.

Durante las visitas de verificación sanitaria efectuadas a los sitios de fabricación involucrados en este proyecto, cada día de la auditoría los verificadores sanitarios nos daban su retroalimentación con respecto a lo revisado, dudas, inquietudes o hallazgos que se habían generado durante la revisión y si se presentaba un tema de mayor complejidad o gravedad también era comentado.

Aunque el conocimiento de las calificaciones otorgadas a cada uno de los incisos contemplados en el acta, se efectuaba hasta el último día de la auditoría, es decir durante el cierre de la visita de verificación sanitaria, en todas las auditorías nos mencionaban día a día los hallazgos más importantes o críticos encontrados por los verificadores sanitarios. Inclusive para algunos temas y con algunos verificadores con mayor apertura y flexibilidad se podía discutir la forma de cómo subsanar hallazgos encontrados por parte de los verificadores, en algunas ocasiones revisaban la propuesta realizada por parte del sitio de fabricación para cubrir las observaciones o hallazgos de cumplimiento parcial o no cumplimiento.

Con respecto al nivel de cumplimiento de las BPF por parte de los sitios de fabricación en el proceso de certificación en el año 2015, se muestra la siguiente tabla donde se visualiza el nivel de cumplimiento únicamente de los sitios donde se utilizaron las actas de verificación sanitaria cerradas en las cuales se asigna un valor cuantitativo a cada uno de los puntos evaluados de la NOM-164-SSA1-2013 y la NOM-059-SSA1-2013 respectivamente. Más adelante se mencionarán el resto de los sitios de fabricación donde se evaluó el cumplimiento de BPF a través de las actas abiertas.

Tabla 6. Calificaciones obtenidas en las visitas de verificación sanitaria en el año 2015 para la certificación de los sitios de fabricación Labs-I, Drug Labs-I y Labs-V.

Sitio de Fabricación	Nivel de cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación				Total de puntos evaluados en el Acta de Verificación Sanitaria
	2	0	1	(--)	
HLL-I	318	1	9	130	458
HDL-I	333	0	1	124	458
HLL-V	423	7	6	115	551



A continuación se muestra la figura 3 en la cual se ejemplifica gráficamente el nivel de cumplimiento de BPF de los sitios de fabricación evaluados con un acta de verificación sanitaria cerrada.

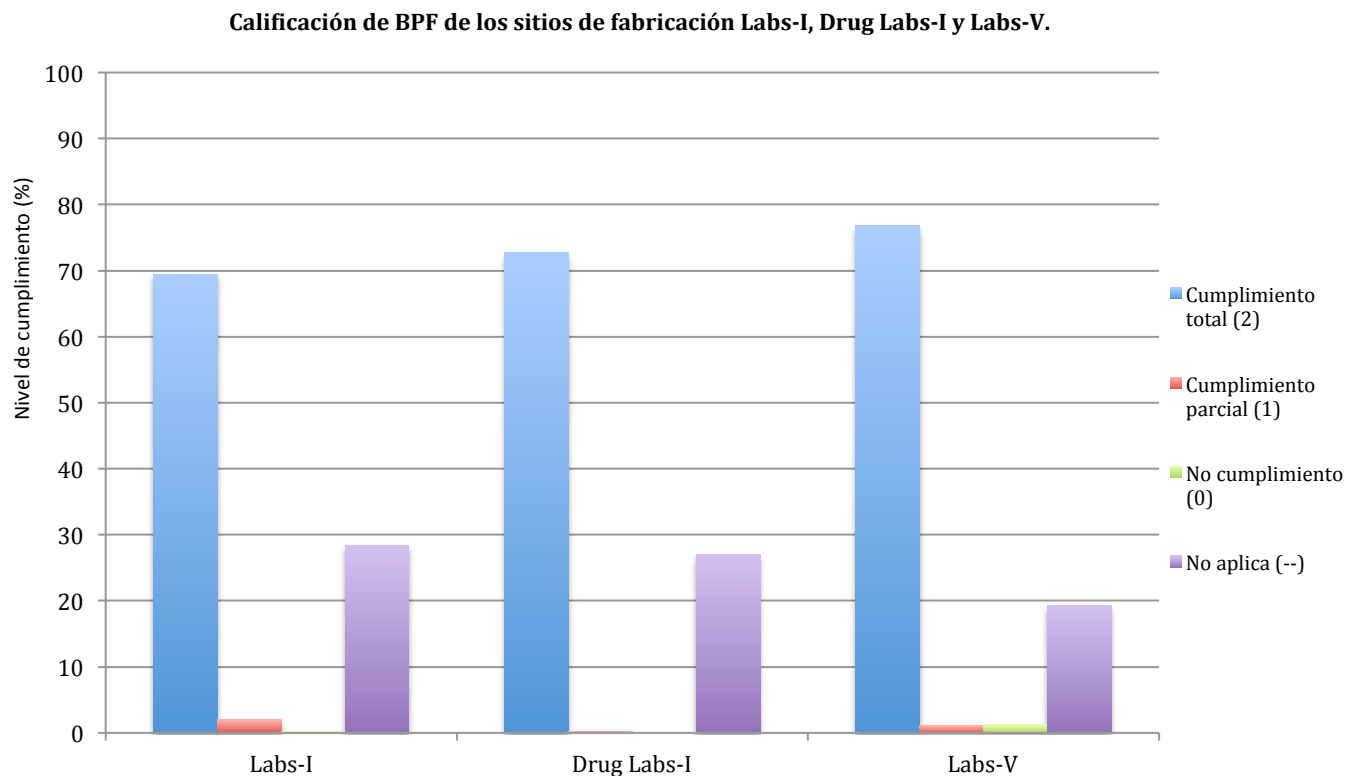


Figura 3. Gráfica nivel de cumplimiento de BPF de los sitios de fabricación evaluados con acta de verificación cerrada.

En la figura anterior se puede observar que ambos sitios de fabricación de principios activos Labs-I y Drug Labs-I, presentan un mayor porcentaje de cumplimientos totales que cumplimientos parciales o no cumplimientos; teniendo respectivamente un 69.43% y un 72.71% de cumplimiento total (2) de BPF. De estos dos sitios el que tuvo mejores resultados en su visita de verificación fue Drug Labs-I, ya que no presentó ningún no cumplimiento (0) y un porcentaje muy bajo de 0.22% de cumplimientos parciales (1).

En el sitio Labs-I si existió un no cumplimiento (0) equivalente a un 0.22%, un porcentaje mínimo y también se presentó una cantidad muy pequeña de cumplimientos parciales (1) con un porcentaje muy bajo de 1.96%.

En el sitio de fabricación de medicamentos Labs-V se obtuvo el mayor porcentaje de cumplimiento total con respecto a los sitios de fabricación de fármacos (Labs-I y

Drug Labs-I), obteniendo un 76.76% de cumplimiento total (2), incluso considerando que el acta de verificación sanitaria utilizada en los sitios de fabricación de medicamentos evalúa 551 puntos en total de BPF durante la visita de inspección a dichos sitios, es decir el acta de medicamentos contiene 93 puntos más a evaluar durante su proceso de certificación en comparación con el acta empleada en la certificación de sitios de fabricación de fármacos.

También es importante recalcar que el sitio de fabricación de medicamentos Labs-V presentó el mayor número de no cumplimientos (0) de BPF con un porcentaje de 1.27% en comparación con los sitios de fabricación de fármacos que presentaron porcentajes de 0.22% en Labs-I y 0% en Drug Labs-I.

Por otro lado el mayor porcentaje de cumplimientos parciales (1) de BPF como se indicó en la página anterior lo presentó el sitio Labs-I con un 1.96%, ya que en el sitio de fabricación de medicamentos Labs-V el porcentaje presentado de este tipo de cumplimiento fue de 1.09%.

De acuerdo con los resultados mostrados en la tabla 6 y en la gráfica 3 no existe una diferencia significativa entre el grado de cumplimiento de los sitios de fabricación de fármacos (Labs-I y Drug Labs-I) en comparación con el sitio de fabricación de medicamentos (Labs-V) evaluados con un Acta de verificación sanitaria cerrada. Cabe mencionar que los tres sitios de fabricación mencionados presentaron cumplimiento total de BPF en la gran mayoría de los puntos evaluados en sus respectivas Actas de verificación sanitaria. Sin embargo, también en los tres sitios existieron cumplimientos parciales, en el sitio Labs-I se obtuvieron 9 hallazgos de este tipo, en el sitio Labs-V se obtuvieron 6 y finalmente en Drug Labs-I solo 1.

El criterio por el cual algún punto del Acta de verificación sanitaria es calificado como un cumplimiento parcial (1) por parte de los verificadores sanitarios se debe a que la evidencia documental no describe tal cual lo que se cita en el punto a evaluar del acta, aunque la evidencia documental proporcionada por el sitio de fabricación si contemple y se enfoque a la acción o actividad que se pretende evaluar en dicha acta de verificación sanitaria.

Si bien es cierto, que los 3 sitios de fabricación pertenecen a la misma compañía y prácticamente el Sistema de gestión de calidad de cada uno de los sitios es el mismo, la ejecución de dicho sistema es distinto de caso a caso ya que el seguimiento y la planeación de un sistema de gestión de calidad es de las tareas más complicadas a realizar y mantener en una planta farmacéutica debido a que día a día se deben realizar e implementar actividades que permitan y aseguren el buen funcionamiento del sistema de gestión de calidad descrito y establecido en el sitio de fabricación.

Los hallazgos reportados como cumplimientos parciales deben corregirse por parte del sitio de fabricación interesado en recibir el cBPF, por lo que deben proponer e implementar todos los cambios u acciones necesarias en tiempo y forma para dar cumplimiento a los puntos del Acta de verificación sanitaria a los cuales no se les dio cumplimiento total.

Acerca del no cumplimiento de BPF presentado en los sitios de fabricación de fármacos Labs-I y Drug Labs-I es importante recalcar que solo en el sitio Labs-I se obtuvo un hallazgo de esta clase, en el sitio Drug Labs no se presentó ninguno. El sitio de fabricación de medicamentos Labs-V presentó 6 no cumplimientos de BPF, por lo que este fue el sitio de los tres evaluados con el acta de verificación sanitaria cerrada con más hallazgos de este tipo. Cabe mencionar que mientras un sitio de fabricación presente un mayor número de no cumplimientos en su Acta de verificación sanitaria existe un riesgo mayor de que no se emita el cBPF por parte de la autoridad sanitaria si no son subsanadas todas las deficiencias encontradas por parte de los verificadores sanitarios.

Analizando el cumplimiento de BPF del sitio de fabricación de medicamentos (Labs-V), se puede notar que durante su visita de verificación sanitaria se presentó un gran porcentaje de cumplimiento total con las BPF, incluso fue el sitio de los tres evaluados a través de actas sanitarias cerradas con mayor cumplimiento total, y de manera contrastante también fue el sitio de los tres sitios mencionados anteriormente que presentó el mayor número de no cumplimientos, aunque considerando el total de puntos evaluados en el acta de verificación sanitaria de medicamentos el grado de incumplimiento del sitio Labs-V (6 puntos de 551 puntos

en total) no fue considerablemente significativo. Sin embargo, es importante comentar que el área dictaminadora de CAS la cual esta encargada de emitir una resolución acerca del proceso de certificación del sitio de fabricación visitado, puede determinar con la presencia de un solo no cumplimiento (un valor 0 en algún punto del acta), la no emisión del cBPF hasta que no se corrijan las deficiencias encontradas durante la visita de verificación sanitaria. De igual forma puede suceder que un acta de verificación sanitaria limpia, es decir sin un solo no cumplimiento (0) o cumplimiento parcial (1), no le sea emitido directamente el cBPF al sitio de fabricación evaluado, sino que el área de CAS resuelva emitir alguna prevención con el motivo de solicitar aclaraciones o acciones a realizar por parte de la planta farmacéutica para recibir el cBPF.

También el acta de verificación sanitaria considera un valor para los puntos a evaluar que no aplican a un sitio de fabricación, como se mostró en la tabla 6 existieron secciones en el reporte de inspección que no eran aplicables para la planta farmacéutica ya que las actividades descritas en dichos apartados no se realizaban en estos sitios, por ejemplo: la validación de proceso aséptico, validación de sistemas computacionales (ausencia de dichos sistemas), control de producción de fármacos fabricados por cultivo o fermentación, fermentación, distribuidores, fabricación de fármacos para uso en estudios clínicos, control de la producción de formas farmacéuticas líquidas, semisólidas no estériles y estériles.

Por ejemplo durante el proceso de certificación del 2015 de los sitios de fabricación Labs-I, Drug Labs-I y Labs-V se presentó un porcentaje considerable de puntos no aplicables a evaluar en las visitas de verificación sanitaria realizadas a dichos sitios, ya que como se mencionó en el párrafo anterior existieron diversas actividades que no son realizadas en estas plantas farmacéuticas sin embargo las respectivas actas de verificación sanitaria tanto de fármacos como de medicamentos contemplan dichas actividades en general, por esta razón los verificadores sanitarios asignan el valor de no aplica al corroborar que dichos puntos del acta no aplican para dichos establecimientos verificados.

Acerca de las actas sanitarias abiertas empleadas durante las visitas de verificación sanitaria de los sitios de fabricación de fármacos (Sylabs y Drug Labs-

IX) y en el sitio de fabricación de medicamentos (Labs-VI) es importante recalcar que el contenido de este tipo de actas en cada uno de los sitios de fabricación verificados es muy distinto entre sí, sin embargo a continuación se realiza una comparativa entre las deficiencias encontradas en cada uno de los sitios en los que se utilizó un acta de este tipo para evaluar el cumplimiento de BPF. Como ya se habia indicado anteriormente en las actas abiertas se realiza una clasificación de las deficiencias encontradas durante la visita de inspección por parte de los verificadores sanitarios, los hallazgos son catalogados como críticos, mayores y otros. En la siguiente tabla se enlistan los sitios de fabricación verificados a través del acta sanitaria abierta y el tipo de deficiencias encontradas durante su visita sanitaria.

Tabla 7. Deficiencias reportadas en las actas sanitarias abiertas utilizadas en las visitas de certificación de los sitios de fabricación Sylabs, Drug Labs-IX y Labs-VI.

Sitio de fabricación	Clasificación de Deficiencias Reportadas		
	Críticas	Mayores	Otras
<b>Sylabs</b>	0	0	0
<b>Drug Labs-IX</b>	0	1	1
<b>Labs-VI</b>	1	7	8

Deficiencias reportadas en las actas sanitarias abiertas utilizadas en el proceso de certificación en el 2015.

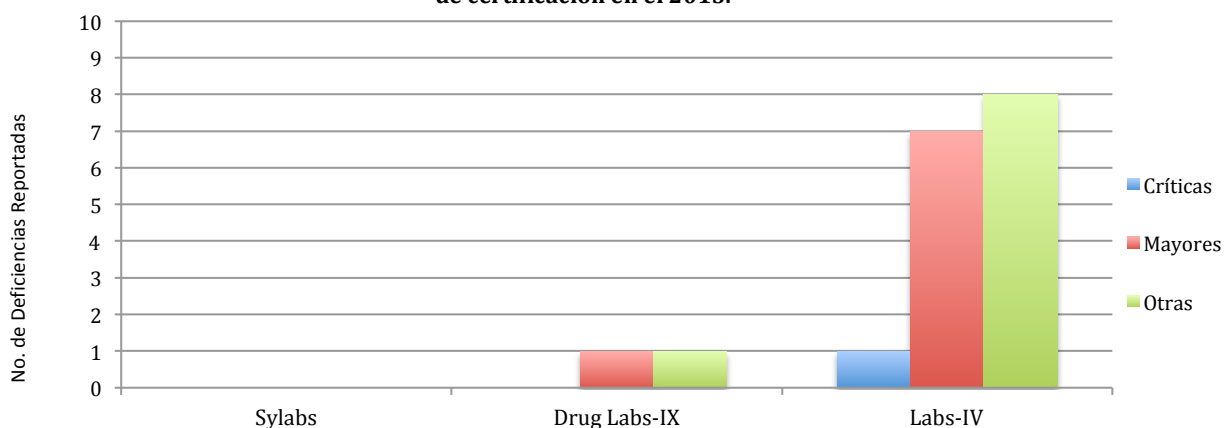


Figura 4. Gráfica de deficiencias reportadas en los sitios Sylabs, Drug Labs-IX y Labs-VI.

En la gráfica anterior se muestra el número de deficiencias críticas, mayores y otras obtenidas en cada uno de los sitios de fabricación donde se hizo uso de un acta

sanitaria abierta en la cual a diferencia del acta sanitaria cerrada, no se asigna un valor a cada punto a evaluar de la norma correspondiente, sin embargo si se realiza una clasificación de los hallazgos detectados durante la visita de inspección sanitaria.

En la figura previa es evidente que el sitio Sylabs fue el sitio que obtuvo los mejores resultados durante su visita de verificación sanitaria ya que este sitio no tuvo ningún tipo de deficiencia detectada. El segundo sitio en obtener mejores resultados fue el sitio Drug Labs-IX ya que no obtuvo ninguna deficiencia crítica detectada, y solo una deficiencia mayor y de la clasificación otra. Estas dos últimas deficiencias no son delicadas en cuanto a comprometer la calidad del producto sin embargo si deben reportarse y corregirse a la brevedad por el sitio de fabricación.

Por último el sitio Labs-VI fue el único de estos sitios donde se reportó una deficiencia crítica, y donde se obtuvo la mayor cantidad de deficiencias mayores y otras, aunque aún así para el tipo de sitio de fabricación como una planta de productos oncológicos son pocas las deficiencias reportadas, lo que indica que el sitio aún con sus hallazgos se encontraba en buen grado de cumplimiento de BPF.

La detección de hallazgos críticos y mayores retrasan en mayor proporción el trámite de certificación del sitio de fabricación en cuestión ya que una vez que se corrige la deficiencia, las medidas o acciones implementadas para dicho fin deben ser revisadas por el área de CAS y esta a su vez debe emitir un dictamen al respecto, lo cual implica un mayor tiempo invertido en la resolución del trámite.

Tanto el sitio Sylabs y Drug Labs-IX obtuvieron muy buenos resultados en el proceso de certificación realizado en el año 2015 lo cual indica que la calidad en estas plantas farmacéuticas es consistente además de contar con un sistema de gestión de calidad robusto y efectivo.

Por otro lado aunque en el sitio Labs-VI se presentaron algunos hallazgos reportados durante la ejecución de la visita de verificación sanitaria, es importante comentar que también esta planta farmacéutica cuenta con un sistema de gestión de calidad muy efectivo y consistente, presentando de igual forma en general un nivel alto de cumplimiento de BPF, los hallazgos reportados en el acta sanitaria de

dicho sitio deben ser corregidos para dar total cumplimiento con lo establecido en la NOM-059-SSA1-2013 “Buenas Prácticas de Fabricación para Medicamentos”.

Con la información anterior y de acuerdo a los resultados obtenidos durante el proceso de certificación de los sitios de fabricación de fármacos (Sylabs, Labs-I, Drug Labs-I y Drug Labs-IX) y los sitios de fabricación de medicamentos (Labs-V y Labs-VI) se puede concluir que dichas plantas farmacéuticas cuentan con un nivel alto de cumplimiento de BPF, reflejado en la calidad de todos los procesos realizados dentro de los sitios de fabricación visitados por los verificadores sanitarios de COFEPRIS.

Al término de cada una de las visitas de verificación sanitaria cada grupo de verificadores asignados en los sitios de fabricación, regresan el Acta de verificación sanitaria completamente llenada y firmada a la autoridad sanitaria la cual es entregada a la Comisión de Autorización Sanitaria para su revisión y dictamen acerca del trámite de solicitud de visita de verificación sanitaria para la obtención del certificado de BPF. Esta parte del trámite es de vital importancia ya que el área de COFEPRIS que evalúa en base al nivel de cumplimiento de BPF reflejado en las Actas de verificación sanitaria junto con los comentarios u observaciones mencionadas por los verificadores sanitarios, son los dictaminadores del área de CAS.

Cabe mencionar que dicho personal no es el mismo que realiza la diligencia de la visita de verificación sanitaria ni el llenado del acta sanitaria, esto vuelve más complejo el trámite ya que el criterio con el cual el dictaminador de CAS evalúa el cumplimiento de las BPF puede ser distinto al criterio del verificador sanitario, quien fue quien visitó el sitio de fabricación y colocó una calificación a cada uno de los puntos del acta de verificación realizando comentarios al respecto de los hallazgos encontrados.

Es de suma importancia la interpretación que le da el dictaminador de CAS a las observaciones o comentarios plasmados por el verificador sanitario del área de COS, ya que de esto depende en gran parte que el dictaminador del área CAS solicite o no más información al respecto de alguno o de todos los hallazgos reportados en el Acta de verificación sanitaria pero sobre todo la importancia y

gravedad que le dará CAS a las deficiencias reportadas en el mismo documento. Por lo anterior es crucial como el verificador sanitario plasma las deficiencias encontradas, ya que esa es la única información con la que cuenta CAS para realizar su dictamen.

Durante el proceso de certificación realizado en todos los sitios de fabricación los verificadores sanitarios emitieron comentarios acerca de los hallazgos reportados en el acta sanitaria, ya que la calificación de cumplimiento parcial (1) y de no cumplimiento (0) debe llevar un comentario relacionado a lo observado en el sitio de fabricación.

Los dictaminadores de CAS solicitaron por medio de un oficio de prevención información al respecto de las observaciones realizadas por parte de los verificadores sanitarios de COS para cada uno de los sitios de fabricación. Incluso para algunos de los sitios de fabricación los dictaminadores de CAS emitieron más de una prevención al trámite de visita de verificación sanitaria para la obtención del cBPF.

La razón por la que se emitió una segunda prevención para algunos de los sitios de fabricación fue debido a que la propuesta presentada por parte de la planta farmacéutica no fue suficiente para subsanar las deficiencias encontradas por el equipo de verificadores sanitarios de COS, por lo cual CAS a través de un segundo oficio solicitaba expresamente las actividades o acciones a realizar así como tiempos o fechas compromiso para efectuar los cambios necesarios en el sitio de fabricación con el fin de dar cumplimiento total a los requerimientos de BPF de acuerdo a las normas mexicanas.

Cada sitio de fabricación tuvo su propio ciclo de prevenciones y respuestas, por lo que para mayor claridad y precisión se presenta la siguiente tabla ejemplificando lo anterior.



Tabla 8. Ciclo de Prevenciones de CAS y Respuestas del sitio de fabricación para la emisión del cBPF.

Sitio de fabricación	Fecha de la visita	No. de Prevenciones de CAS y Respuestas ingresadas al área	Duración del ciclo (Prevención-Respuesta)	Emisión del cBPF
<b>Sylabs</b>	28-09-15 al 02-10-15	0	0	√ 02-12-15
<b>Drug Labs-IX</b>	19-10-15 al 30-10-15	0	0	√ 15-01-16
<b>Labs-I</b>	31-08-15 al 11-09-15	2	231 días	√ 01-08-16
<b>Drug Labs-I</b>	14-09-15 al 25-09-15	0	0	√ 08-12-15
<b>Labs-V</b>	03-08-15 al 14-08-15	1	107 días	√ 05-02-16
<b>Labs-VI</b>	22-02-16 al 26-02-16	2	201 días	√ 13-12-16

En la tabla previa se evidencia que tres de los sitios de fabricación de fármacos: Drug Labs-I, Sylabs y Drug Labs-IX no recibieron ninguna prevención por parte del área de CAS sino que recibieron directamente el cBPF a finales del 2015 y a principios del 2016, en estos casos se demuestra que cuando no se generan prevenciones el trámite se resuelve más rápido, obteniendo resoluciones en dos meses aproximadamente. El primer sitio en recibir su cBPF fue el sitio Sylabs el cual tuvo un acta de verificación sanitaria abierta impecable sin un solo hallazgo detectado durante la ejecución de su visita de inspección, por otro lado el segundo sitio en recibir su cBPF fue el sitio Drug Labs-I el cual fue verificado con un acta de verificación cerrada pero que de igual forma durante su visita de inspección no presentó ningún no cumplimiento de BPF y prácticamente toda el acta sanitaria fue calificada con cumplimiento total de BPF a excepción de la presencia de un cumplimiento parcial no crítico, el cual no limitó la emisión del cBPF.

Las actividades contempladas en el ciclo de prevenciones y respuestas van desde la recepción del oficio de prevención por parte del área de CAS, el sometimiento ante la COFEPRIS de la respuesta proporcionada por el sitio de fabricación para dar cumplimiento a los hallazgos detectados durante la visita de verificación sanitaria, la revisión de los dictaminadores de CAS de la respuesta presentada por el sitio de fabricación y por último el dictamen del área de CAS ya sea el cBPF o un nuevo oficio de prevención.

Con respecto al trámite del sitio de fabricación de fármacos Labs-I este si fue prevenido en dos ocasiones con el fin de dar respuesta a lo reportado en el acta de verificación sanitaria durante la auditoría a dicho sitio. Incluso el trámite de este sitio fue el que presentó la mayor duración (231 días hábiles) del proceso de prevenciones y respuestas hasta la obtención de su cBPF, en comparación con todos los sitios de fabricación de fármacos y medicamentos considerados en este proceso de certificación.

El sitio Labs-V solo recibió un oficio de prevención a meses de terminar su visita de verificación sanitaria en la cual habia obtenido en la mayor parte del acta de verificación cumplimiento total de BPF reportado por los verificadores de COS, el sitio de fabricación dio respuesta con la presentación de evidencia documental para subsanar los puntos solicitados en el oficio de prevención emitido por el área de CAS, la cual después de evaluar y revisar la documentación integrada en la respuesta a los hallazgos detectados durante la auditoría resolvió otorgar el cBPF a favor del sitio. La duración de las actividades anteriores fue de 5.8 meses desde el cierre del acta de verificación sanitaria del sitio Labs-V hasta la obtención de su cBPF, cabe mencionar que este sitio presentó la duración más corta (107 días hábiles) en comparación con los otros dos trámites prevenidos pertenecientes al sitio Labs-I y Labs-VI, esto se debio a que el sitio Labs-V solo recibió una prevención por parte del área de CAS mientras que los otros dos sitios (Labs-I y Labs-VI) recibieron dos prevenciones de manera individual.

En el caso del sitio de fabricación Labs-VI, este recibió dos oficios de prevención con el propósito de subsanar las deficiencias detectadas durante la visita de verificación sanitaria, que durante la revisión del nivel de cumplimiento de BPF se detecto un hallazgo crítico (valor equivalente a un no cumplimiento en un acta cerrada) y 7 mayores (valor equivalente a cumplimientos parciales en un acta cerrada) en este sitio. El ciclo de prevenciones y respuestas de este sitio de fabricación duró 9.7 meses en total desde que se cerró el acta de verificación sanitaria de la visita realizada en Labs-VI hasta la obtención de su cBPF.

El trámite de esta planta farmacéutica demuestra que aunque durante la visita de verificación sanitaria se detecten algunos hallazgos o deficiencias del cumplimiento

de BPF, si el sitio en cuestión subsana de una manera correcta dichas anomalías la emisión del cBPF por parte de la autoridad sanitaria es muy factible.

Una discrepancia que puede suceder en el proceder del área de CAS es que a pesar de presentar un acta de verificación sanitaria con cumplimiento total de BPF en todos los puntos a evaluar del documento y ningún cumplimiento parcial o no cumplimiento, los dictaminadores de CAS deciden solicitar información adicional a ciertos puntos descritos por los verificadores sanitarios de COS, aunque dichos puntos no estén calificados como cumplimientos parciales o no cumplimientos. Esto significa que aunque una planta farmacéutica presente un acta de verificación sanitaria limpia con pura calificación de cumplimiento total a lo largo de toda el acta evaluada por los verificadores sanitarios de COS, los dictaminadores de CAS siendo un área independiente pueden solicitar al sitio de fabricación evaluado información adicional o aclaraciones acerca de algún tema o punto evaluado que les cause incertidumbre; desafortunadamente esta discrepancia de criterios entre el área de COS y CAS puede provocar retrasos de varios meses para la emisión del cBPF.

Existe un alto riesgo de que el trámite sea desechado al presentar cumplimientos parciales o no cumplimientos reportados en el acta de verificación sanitaria, por lo que dar respuesta a las deficiencias encontradas durante la visita de verificación sanitaria es crucial. Es importante mencionar que la respuesta a dichas anomalías debe ir en el sentido de cubrir las deficiencias, realizar todas las acciones correctivas y preventivas necesarias para cumplir totalmente con las BPF y con lo estipulado en el sistema de gestión de calidad establecido en cada uno de los sitios de fabricación.

Si la respuesta a prevención no contiene propuestas avaladas por personal de alta jerarquía del área de calidad, fechas compromiso y sobre todo una evaluación de riesgos en cuanto al impacto de realizar cualquier modificación al sistema de gestión de calidad para cubrir una deficiencia en dicho sistema tampoco es aceptable dicha respuesta. Es por esto muy importante que durante la ejecución de las visitas de verificación sanitaria quede muy claro la razón por la cual se designa un valor parcial (1) o no cumplimiento (0) y el como quedan redactadas en el acta

de verificación sanitaria las anomalías observadas antes de firmar dicho documento.

Lo más recomendable es agotar todas las posibilidades durante la visita de verificación sanitaria para dar cumplimiento a lo declarado como cumplimiento parcial o no cumplimiento, realizar las acciones correctivas, proponer los cambios o actividades necesarias y ejecutarlas para subsanar las deficiencias reportadas por los verificadores sanitarios durante la visita de verificación sanitaria para que los mismos auditores puedan constatarlo y dejarlo asentado en el acta. Vale mencionar que los sitios de fabricación certificados en este proyecto no conocían la normatividad mexicana ya que no habían comercializado antes sus productos en México y tampoco habían sido auditados ni visitados por la autoridad mexicana, aunque sí por otras autoridades internacionales principalmente agencias europeas y la FDA. Por lo anterior dichos sitios de fabricación daban seguimiento principalmente a la normatividad europea y local, y si bien la normatividad mexicana considera en gran parte la normatividad europea y americana, existen también particularidades en nuestras normas que son tratadas de distinta forma a la normatividad europea y que por tanto las plantas farmacéuticas certificadas en este proyecto desconocían.

Otro punto clave durante la realización de la auditoría es la comunicación entre el verificador sanitario y el personal del sitio de fabricación encargado de llevar la auditoría, en nuestro caso todo el personal de los sitios de fabricación hablaba idioma inglés ninguno de ellos podía entender o hablar español. Por otro lado toda la documentación del sitio se encontraba en idioma inglés y los verificadores sanitarios no hablaban el idioma, únicamente español. Esto llevó a varias lagunas de comunicación entre ambas partes, el idioma se volvió una limitante en el desarrollo de la visita y aunque hubo participación del personal mexicano en la ejecución de las visitas de verificación no era suficiente el personal para estar con cada auditor ya que normalmente se encontraban en grupos de 2 ó 3.

Algunos verificadores sanitarios trataban de comunicarse en inglés directamente con el personal del sitio de fabricación sin embargo la comunicación no era lo suficientemente clara y en muchos casos no se transmitían las preguntas y

respuestas correctamente, lo cual ocasionaba confusión, molestia e interpretaciones erróneas del cumplimiento de BPF.

Durante el trámite de solicitud de las visitas de verificación sanitaria, el área de COS hace la recomendación de contar con traductores durante la ejecución de las auditorías, sin embargo la empresa farmacéutica desconocía que ningún verificador sanitario hablaba el idioma inglés, por lo que no consideramos que fuera necesario llevar un traductor por cada verificador sanitario.

En los sitios donde la emisión del cBPF sucedió sin recibir ninguna prevención como fue el caso de los sitios Sylabs, Drug Labs-IX y Drug Labs-I se utilizó el trámite de Certificado de Apoyo a la Exportación de Insumos para la Salud, en su modalidad-A.- Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación de Insumos para la Salud (homoclave COFEPRIS-05-016-A), con el fin de obtener como tal el certificado de BPF expedido por el área de CAS, ya que es importante mencionar que cuando dicha área resuelve la emisión del cBPF emite un oficio de certificación no el certificado de BPF como tal.

Por esta razón una vez que se recibe la resolución de cualquier trámite de visita de verificación sanitaria con un oficio de certificación, posteriormente debe tramitarse a través de la homoclave COFEPRIS-05-016-A, el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación de Insumos para la Salud.

El costo de este trámite en el año 2015 fue de \$1,732.00 pesos, aproximadamente la mitad del costo del pago de derechos de la solicitud de visita de verificación sanitaria.

Los requisitos documentales de esta homoclave COFEPRIS-05-016-A son muy sencillos, únicamente se debe presentar el formato de autorizaciones, certificados y visitas debidamente llenado solicitando todos los productos que se pretenden certificar en cada sitio de fabricación, el comprobante de pago de derechos por el monto correspondiente a la homoclave, y por último el aviso de funcionamiento o licencia sanitaria del interesado.

La emisión de los cBPF expedidos a favor de los sitios de fabricación certificados en el año 2015 a través del trámite de solicitud de visita de verificación sanitaria

para la certificación de Buenas Prácticas de Fabricación de Fármacos, Medicamentos y otros Insumos para la Salud (homoclave: COFEPRIS-01-029) se detalla en la tabla siguiente.

Tabla 9. cBPF expedidos a favor de los sitios de fabricación involucrados en el trámite de certificación.

Sitio de fabricación	Fecha de emisión del cBPF	Fecha de vencimiento del cBPF	Vigencia del certificado	No. de Productos certificados
<b>Sylabs</b>	02-12-2015	02-04-2018	28 meses	11
<b>Drug Labs-IX</b>	15-01-2016	30-04-2018	27.5 meses	32
<b>Labs-I</b>	01-08-2016	09-04-2018	20 meses	18
<b>Drug Labs-I</b>	08-12-2015	25-03-2018	27.5 meses	13
<b>Labs-V</b>	05-02-2016	14-02-2018	24 meses	20
<b>Labs-VI</b>	13-12-2016	26-08-2018	20 meses	8

Como se puede observar en la tabla anterior sitios de fabricación como Sylabs, Drug Labs-I y Drug Labs-IX obtuvieron su cBPF a finales del mismo año en que se efectuaron las visitas sanitarias o a principios del año siguiente, por esta razón estas tres plantas farmacéuticas cuentan con una mayor vigencia de sus certificados entre 28 y 27.5 meses de vida útil, siendo 30 meses la vigencia máxima que puede obtener un cBPF. Es importante comentar que ninguno de estos tres sitios recibió algún oficio de prevención y los dos o tres meses que tardó la autoridad sanitaria en emitir el cBPF fue el tiempo de vida útil que se le restaron a dichos certificados, ya que la vigencia de dicho documento inicia desde el cierre del acta de verificación sanitaria.

El sitio Labs-V obtuvo después de 6 meses de su visita de verificación sanitaria su cBPF con una vigencia de 24 meses, el trámite fue resuelto en un tiempo bastante razonable, aunque este sitio recibió un oficio de prevención por parte del área de CAS al evaluar el reporte de inspección. Sin embargo el sitio al dar una respuesta satisfactoria al área dictaminadora de CAS, esta decidió emitir el cBPF a favor de dicho sitio. Tanto al sitio de fabricación de fármacos Labs-I como al sitio de fabricación de medicamentos Labs-VI se les expidió su cBPF después de 11 y 10 meses de haber realizado las visitas de verificación sanitaria a dichos sitios. Durante esos meses ambos sitios recibieron dos oficios de prevención los cuales se resolvieron a través de las respuestas proporcionadas por dichas plantas farmacéuticas.

A pesar de que ambos trámites de certificación fueron prevenidos en dos ocasiones, el tiempo en que se les otorgó su cBPF fue bastante aceptable, ya que los certificados expedidos a favor de ambos sitios cuentan con una vigencia bastante amplia de 20 meses. Comparando la vida útil de los cBPF de todos los sitios de fabricación involucrados en el trámite de certificación, cabe mencionar que los certificados pertenecientes a los sitios Labs-I y Labs-VI presentan una menor vigencia con respecto a los certificados emitidos a los sitios de fabricación restantes involucrados en el trámite de certificación, debido a que este par de sitios fueron prevenidos más veces que el resto de los otros sitios.

Si bien la vigencia del cBPF comienza desde el día en que se cierra el acta de verificación sanitaria, la fecha en que se emite dicho certificado depende de si se emite un oficio de prevención o más por parte del área dictaminadora de CAS, lo cual impacta en la vida útil del cBPF ya que el tiempo que tarda en concluir el ciclo de prevenciones y respuestas es en realidad el tiempo de vigencia que se le resta al certificado emitido al terminar dicho proceso.

La vigencia del cBPF esta declarada en el contenido del certificado indicando la fecha específica en la cual el documento deja de surtir efecto. Los 30 meses de vigencia empiezan a contar a partir del día en que se realiza el cierre del acta sanitaria de la auditoría, no a partir de la fecha de emisión del cBPF por parte del área de CAS. Prácticamente la vigencia del certificado empieza a correr desde que se da por concluida la visita de verificación sanitaria aunque en realidad la resolución del trámite sea incierta, es por esto que es muy importante que todo el proceso del trámite de visitas de verificación sanitaria se realice lo más rápido y ágil posible.

Idealmente no deben presentarse anomalías o cumplimientos parciales detectados por los verificadores sanitarios durante la ejecución de la visita de verificación sanitaria con el fin de evitar la generación de oficios de prevención que de igual forma retrasan la obtención del cBPF.

Entre más corto sea el proceso del trámite de visitas de verificación sanitaria, más completo y ordenado se encuentre, más rápido se asigna la fecha de ejecución de la visita, y si durante la ejecución de la auditoría se corrobora el buen cumplimiento

de BPF con las menos observaciones de no cumplimiento o cumplimientos parciales reportadas en el acta de verificación sanitaria, menos prevenciones emitirá el área de CAS al revisar el acta de la auditoría para emitir un dictamen.

Si todo lo anterior sucede, es altamente probable que el cBPF sea emitido en los meses subsecuentes, como sucedió con los sitios de fabricación Sylabs, Drug Labs-I y Drug Labs-IX obteniendo un cBPF con una vida útil cercana a los 30 meses que es la vigencia máxima del certificado.

Con respecto a la cantidad de productos cubiertos en los cBPF emitidos a favor de los sitios de fabricación cabe mencionar que se respetó la cantidad de productos que se solicitó desde el inicio del trámite, inclusive en los casos que la autoridad sanitaria consideró diferentes formas del mismo producto y que de igual forma se encontraban contemplados en la orden de verificación y el acta de verificación sanitaria.

Para concluir esta sección acerca de las visitas de verificación sanitaria realizadas en el año 2015, se muestra a continuación una tabla que contiene información resumida del proceso completo de certificación a los sitios de fabricación descritos en este trabajo.

Tabla 10. Resumen del proceso de certificación de los sitios de fabricación en el año 2015.

Sitio de fabricación	Fecha de la solicitud de visita sanitaria	Fecha de la visita sanitaria	Duración del proceso realizado por COS (visita sanitaria)	Duración de la evaluación y dictamen del trámite realizado por CAS	Duración del proceso de certificación desde la solicitud hasta la obtención del cBPF
<b>Labs-V</b>	17-04-2015	03-08-15 al 14-08-15	83 días	112 días	195 días
<b>Labs-VI</b>	17-04-2015	22-02-16 al 26-02-16	209 días	202 días	411 días
<b>Labs-I</b>	30-04-2015	31-08-15 al 11-09-15	97 días	231 días	328 días
<b>Drug Labs-I</b>	30-04-2015	14-09-15 al 25-09-15	104 días	50 días	154 días
<b>Sylabs</b>	29-05-2015	28-09-15 al 02-10-15	89 días	42 días	131 días
<b>Drug Labs-IX</b>	12-06-2015	19-10-15 al 30-10-15	99 días	43 días	142 días



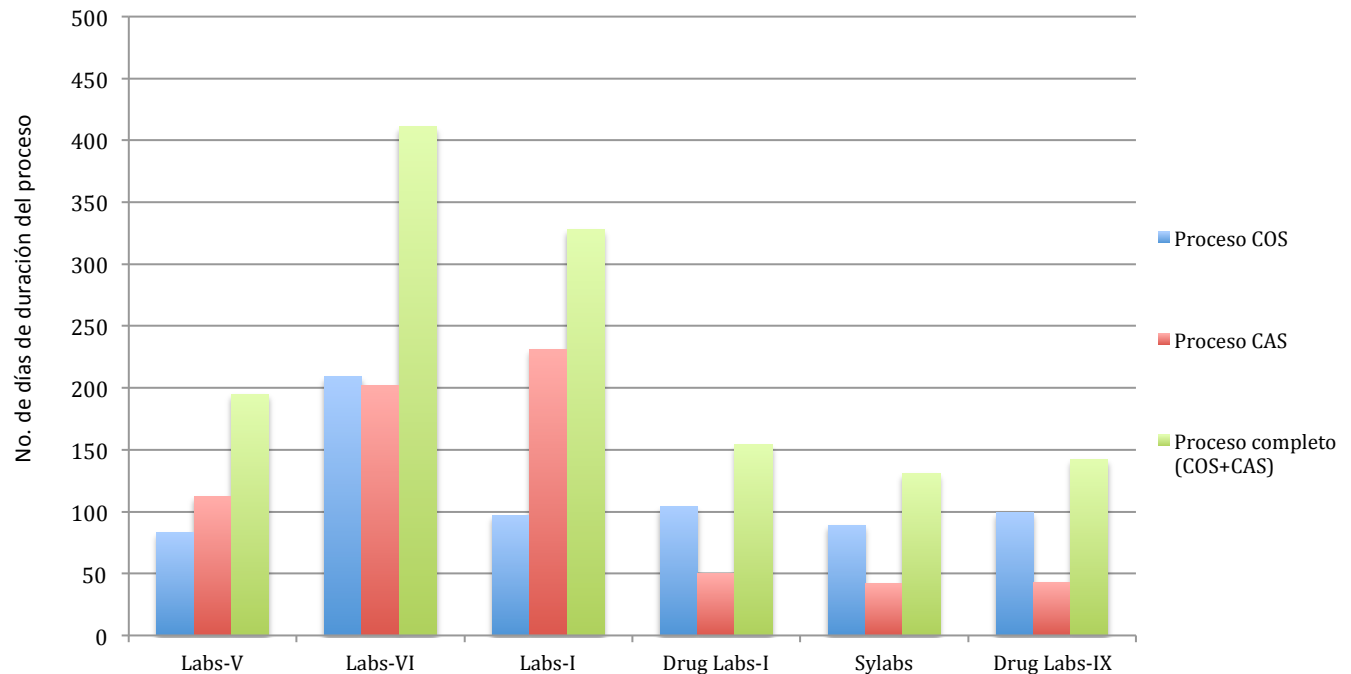


Figura 5. Gráfica duración del proceso de certificación de los sitios de fabricación en el año 2015.

De acuerdo con los resultados mostrados en la tabla y gráfica anterior se pueden realizar las siguientes observaciones y comentarios:

1) Acerca de la duración del proceso realizado por COS el cual consiste en las actividades como revisión de la documentación de solicitud del trámite de visita de verificación sanitaria, la asignación de la fecha para llevar a cabo la diligencia y como tal la realización de la visita de inspección; se puede notar que en la mayoría de los sitios de fabricación el proceso efectuado por COS tardó en promedio 94 días hábiles (aproximadamente 4 meses). Sin embargo existe una excepción ya que en el sitio Labs-VI este proceso tardó 209 días hábiles superando al doble el promedio de duración del proceso en el resto de los sitios de fabricación. Existe una razón para dicho incremento, ya que al informar el área de COS las fechas asignadas para llevar a cabo la visita de verificación sanitaria a finales de noviembre del 2015, el sitio en cuestión solicitó cambiar la fecha una semana debido a que en la fecha propuesta por COFEPRIS ya se tenía programada una auditoría con otra autoridad sanitaria internacional.

Por lo anterior el área de COS aceptó cambiar la fecha y de acuerdo a las agendas de los verificadores sanitarios la visita de inspección se postergó a finales del mes

de Febrero del 2016, por esta razón es que la duración del proceso realizado por COS se incrementó considerablemente.

Es importante considerar que la duración del proceso realizado por COS se puede incrementar cuando dicha área emite oficios de prevención para solicitar información requerida como parte del trámite y que no se encuentra adjunta en la solicitud de la visita de verificación sanitaria y el resto de los requisitos documentales de dicho trámite. Tal fue el caso del sitio Drug Labs-I el cual recibió dos oficios de prevención por parte del área de COS antes de asignar la fecha de la visita de verificación sanitaria, la cual no se asigna hasta que el sitio de fabricación presente toda la información solicitada en los oficios de prevención emitidos por el área de COS.

Dejando de lado al sitio Labs-VI que tuvo una duración de 209 días hábiles y que ya se explicó la razón de tan larga duración, el siguiente sitio en presentar la mayor duración del proceso a cargo de COS por arriba del promedio fue el sitio Drug Labs-I con 104 días hábiles y esto se debió al par de prevenciones que recibió este sitio de fabricación.

Por el contrario el trámite del sitio Labs-V presentó la duración más corta del proceso de COS (83 días hábiles) incluso menor a la duración promedio, y esto se debió a que dicho sitio no recibió ninguna prevención por parte de esta área lo que agilizó la asignación de la fecha para realizar su visita de verificación sanitaria.

Otro punto importante a mencionar es que la fecha que asigna el área de COS para llevar a cabo la visita de verificación sanitaria depende completamente de la agenda y disponibilidad de dicha área para realizar la diligencia en el extranjero, el tiempo que tarda en llevarse a cabo la visita de verificación en el sitio de fabricación a inspeccionar desde que se realiza la confirmación de la fecha de la auditoría, fue de un mes a un mes y medio, mientras que el proceso a cargo de COS en general tardó de 4 a 5 meses en los sitios de fabricación descritos en este trabajo.

2) En el caso de la duración del proceso realizado por el área de CAS encargada de la evaluación y dictamen de los trámites de visitas de verificación sanitaria es importante mencionar que los resultados obtenidos entre los sitios de fabricación

son muy variables y particulares de sitio a sitio tal como se puede observar en la figura 5.

Por ejemplo sitios como Sylabs, Drug Labs-IX y Drug Labs-I tuvieron una duración muy corta del proceso realizado por el área de CAS obteniendo una resolución satisfactoria en menos de 50 días una duración bastante aceptable, ya que ninguno de estos sitios fue prevenido durante la evaluación realizada por dicha área. Estos sitios de fabricación no prevenidos por el área de CAS presentaron una disminución considerable de la mitad o incluso cuatro veces menor a la duración del proceso efectuado por CAS en los sitios prevenidos por dicha área como fue el caso de Labs-V, Labs-VI y Labs-I.

El sitio Labs-V fue el siguiente en concluir el proceso realizado por el área de CAS con una duración de 112 días, ya que este sitio si fue prevenido en una ocasión por los dictaminadores de dicha área. Debido a esta única prevención la duración del proceso del área de CAS se incrementó al doble en comparación con los sitios de fabricación no prevenidos.

Los últimos sitios de fabricación en terminar el proceso a cargo del área de CAS fueron Labs-VI y Labs-I presentando las duraciones más prolongadas de dicho proceso debido al par de prevenciones que recibió cada uno de estos sitios por parte de los dictaminadores del área de CAS. Por tal razón la duración presentada en dichos sitios fue de 202 días y 231 días respectivamente, y como se mencionó anteriormente el tiempo invertido en el proceso a cargo de CAS en estos dos sitios se incrementó cuatro veces más en comparación con los sitios no prevenidos.

El proceso realizado por el área de CAS en los sitios de fabricación certificados en este proyecto tuvo una duración variable, desde dos meses para el mejor caso, hasta 10 meses para el sitio de fabricación que presentó la duración más prolongada. La principal causa por la cual la duración del proceso a cargo de CAS se extiende es debido a la emisión de uno o más oficios de prevención para subsanar los hallazgos reportados en las actas de verificación sanitaria, hasta que el sitio de fabricación no corrija las anomalías detectadas durante las visitas de verificación sanitaria no se realizará el dictamen del área de CAS el cual puede ser

la emisión del cBPF o el desecho del trámite de certificación.

En este proyecto todos los sitios de fabricación recibieron su respectivo cBPF ya que cada uno de los sitios presentó un buen nivel de cumplimiento total de BPF y aunque se emitieron oficios de prevención para algunos sitios debido a la presencia de cumplimientos parciales y no cumplimientos, los sitios prevenidos subsanaron todo lo solicitado por la autoridad sanitaria con el fin de cumplir en su totalidad con las BPF, por lo cual no existió ningún desecho en los trámites de certificación referentes a estas plantas farmacéuticas.

3) En relación a la duración del trámite de certificación completo es decir desde el ingreso de la solicitud de la visita de verificación sanitaria hasta la emisión del cBPF a favor del sitio de fabricación (proceso realizado por COS + proceso realizado por CAS) y considerando los resultados mostrados en la figura 5 se puede precisar que el sitio Sylabs fue el que presentó la duración total del proceso de certificación más corta en comparación al resto de los sitios de fabricación, mientras que el proceso que tuvo la mayor duración de dicha certificación fue el sitio Labs-VI el cual fue el último trámite en recibir su respectivo cBPF a finales del año pasado.

Como ya se mencionó la duración total del proceso de certificación integra la duración del proceso del área COS más la duración del proceso del área de CAS, si alguno de estos dos procesos (COS o CAS) presenta una duración muy larga, ésta impacta en la duración total del proceso de certificación. Tal es el caso del sitio Labs-VI, el cual presentó el proceso de certificación más largo en comparación con el resto de las otras plantas farmacéuticas debido al largo proceso que presentó a cargo de las dos áreas COS (209 días hábiles) y CAS (202 días hábiles) por lo que el proceso completo tomó 411 días hábiles (18 meses) en total.

Por el contrario el sitio Sylabs presentó la duración más corta del proceso completo a cargo de las dos áreas (COS y CAS) concluyendo el trámite de certificación del sitio en 131 días hábiles (6 meses). En este sitio el proceso que incrementó la duración total del trámite de certificación fue a cargo del área de COS (89 días hábiles), esto se debió a la emisión de dos prevecciones para completar los requisitos documentales del trámite de visita de verificación sanitaria antes de asignar la fecha de la auditoría, sin embargo la duración del proceso a cargo de

COS en el trámite de este sitio se encontró por debajo de la duración promedio presentada en el resto de los sitios de fabricación involucrados en este proceso de certificación. El proceso a cargo del área de CAS en el trámite del sitio Sylabs fue el más breve (42 días hábiles) en comparación con el resto de los sitios, ya que dicha área no emitió ninguna prevención al trámite de este sitio debido a que durante la ejecución de su visita de verificación sanitaria no se presentó ninguna deficiencia, por lo cual el dictamen del área de CAS fue la emisión del cBPF.

Los sitios de fabricación que también presentaron una duración aceptable del proceso de certificación fueron Drug Labs-IX (6 meses=142 días hábiles) y Drug Labs-I (7 meses=154 días hábiles), los cuales concluyeron el proceso desde el sometimiento inicial de la solicitud de visita de verificación sanitaria hasta la obtención del cBPF a mediados de año en que se inició el trámite. La duración breve del proceso de certificación de estos sitios se debió a que el proceso a cargo de CAS fue relativamente corto ya que ninguno de los dos trámites fue prevenido por los dictaminadores de dicha área al evaluar el contenido del acta de verificación sanitaria, vale mencionar que tanto Drug Labs-IX como Drug Labs-I no presentaron no cumplimientos de BPF durante la auditoría realizada por la autoridad sanitaria, solo un cumplimiento parcial en cada uno de estos sitios de fabricación.

El trámite de certificación del sitio Labs-V finalizó en un periodo más extenso que los sitios mencionados anteriormente, tardó 9 meses (195 días hábiles) desde que se ingresó la solicitud de visita de verificación sanitaria a dicho sitio hasta la emisión de su cBPF. Vale mencionar que a diferencia de los otros sitios con menor duración en el proceso de certificación, este presentó un proceso a cargo de CAS más extenso debido a la emisión de una prevención por parte de dicha área al evaluar el contenido del acta de verificación sanitaria la cual reflejaba algunos no cumplimientos y cumplimientos parciales ante los cuales el sitio debía presentar la propuesta para subsanar dichos hallazgos.

Los dos últimos sitios en concluir el trámite de certificación fueron el sitio Labs-I (15 meses = 328 días hábiles) y Labs-VI (18 meses= 411 días hábiles) los cuales presentaron una duración del proceso mayor a un año, siendo los trámites de

certificación más extensos en comparación con los demás sitios de fabricación pertenecientes a la misma compañía y auditados en el año 2015. La duración del proceso realizado por el área de COS con respecto al sitio Labs-VI fue extensa debido a la postergación de la visita de verificación sanitaria por parte de dicho sitio, la autoridad sanitaria reprogramó la auditoría hasta inicios del año 2016 lo cual incrementó la duración del proceso a cargo de COS en este trámite.

Además los sitios Labs-I y Labs-VI tardaron el mayor tiempo en recibir su cBPF debido al par de prevenciones que recibió cada uno de estos sitios de fabricación por el área de CAS al evaluar el contenido de las actas de verificación sanitaria, las cuales presentaban varios cumplimientos parciales y en el caso de Labs-VI un no cumplimiento. Debido a la extensa duración del proceso de certificación de estos dos sitios, los cBPF a favor de dichas plantas farmacéuticas presentaron una vigencia más corta (20 meses) con respecto a los otros sitios de fabricación de la misma compañía.

Es importante mencionar que si el trámite desde que es ingresado a la autoridad sanitaria esta completo en sus requisitos documentales el proceso a cargo de COS es breve o debe serlo, también es fundamental que durante la visita de verificación sanitaria todo marche correctamente y no se detecten anomalías críticas o considerables o si es el caso deben resolverse y corregirse preferentemente mientras la visita de verificación se esta llevando a cabo para que todo quede debidamente documentado y se facilite el dictamen que el área de CAS debe realizar acerca del trámite.

En caso de que se emitan oficios de prevención, para agilizar el proceso es crucial que las respuestas realizadas por los sitios de fabricación sean concretas, correctivas y formales es decir con fechas límite para realizar los cambios o acciones requeridas para estar en cumplimiento con las BPF ya que esto delimitará el tiempo en que CAS resolverá a favor de un cBPF. De lo contrario se emitirán tantos oficios de prevención sean posibles para que el área de CAS quede conforme con las acciones a realizar de las empresas auditadas, lógicamente esto impacta directamente en el tiempo de resolución del trámite de certificación el cual se verá incrementado considerablemente.

## **5.2 Impacto regulatorio de la certificación de BPF de los sitios de fabricación auditados.**

La certificación de los sitios de fabricación descritos en este trabajo realizada a través de la COFEPRIS tuvo un impacto muy positivo sobre los trámites de registros sanitarios que la filial de la empresa farmacéutica había comenzado a solicitar ante la autoridad sanitaria ya que durante los años 2013-2014 la empresa no contaba con cBPF emitidos por COFEPRIS sino por otras autoridades locales del país de origen (India) y en algunos casos certificados emitidos por autoridades internacionales reconocidas.

Al contar únicamente con cBPF locales los trámites de registro sanitario fueron otorgados después de un largo proceso de revisión ya que al presentar este tipo de certificados la autoridad sanitaria realiza una evaluación de riesgos la cual se efectúa en base a la información del fabricante analizando los riesgos propios al sitio de fabricación al verificar los resultados de cumplimiento de la última visita de verificación sanitaria así como la fecha en la que se llevó a cabo. De acuerdo al nivel de riesgo del fabricante, la COFEPRIS concluye al emitir el Registro Sanitario del producto de interés que en término de ciertos meses, que cuentan a partir de la fecha de emisión del registro, se debe presentar el cBPF del fabricante del fármaco y/o del medicamento, dependiendo cuál sea el caso, expedido por COFEPRIS o por alguna de las autoridades sanitarias extranjeras reconocidas, de no presentar el certificado la autoridad sanitaria procede a la revocación del registro sanitario.

La empresa farmacéutica en cuestión al contar con los cBPF emitidos por COFEPRIS para los 6 sitios de fabricación ubicados en India pudo registrar alrededor de 45 productos en total durante el período del año 2013 a finales del año 2016. Es importante destacar que el trámite de certificación como se muestra en este reporte se inició en el año 2015, mientras el área de asuntos regulatorios de dicha empresa farmacéutica ya había realizado varios trámites de solicitud de registros sanitarios aunque aún no se contaba con los cBPF emitidos por COFEPRIS. Por esta razón se obtuvieron 27 registros sanitarios condicionados, es decir como se relató en el párrafo anterior el registro sanitario fue otorgado con la condición realizada por la autoridad sanitaria de presentar al cabo de 12 meses a

partir de la fecha de emisión del registro, el cBPF a favor del fabricante del fármaco y/o medicamento expedido por COFEPRIS o alguna autoridad extranjera reconocida.

En los 27 registros sanitarios condicionados a presentar el cBPF expedido por COFEPRIS se involucraba principalmente a los sitios de fabricación Labs-V y Drug Labs-I, debido a que estos son los fabricantes tanto del principio activo como del medicamento de los productos registrados y condicionados. También los sitios de fabricación Drug Labs-IX y Labs-I estaban involucrados pero con menor frecuencia.

Es por lo anterior que la certificación de los sitios de fabricación descritos debía realizarse de cualquier forma y una vez obtenidos los cBPF debe seguirse con el trámite de re-certificación para tener dichos documentos siempre vigentes y no perder los registros sanitarios otorgados. Al lograr la certificación de los sitios se logró responder en tiempo y forma las condicionantes en los 27 registros sanitarios que se encontraban en dicha situación además de poder registrar 18 productos más que se encontraban amparados en los cBPF expedidos tras el proceso de certificación de los sitios de fabricación en el año 2015.

Cabe mencionar que el registro de los otros 18 medicamentos no obtuvieron ninguna condicionante al respecto de los cBPF del fabricante del fármaco y del medicamento presentados ya que eran certificados expedidos por la propia autoridad COFEPRIS lo cual agilizó y garantizó el trámite de solicitud de registro sanitario en comparación con los 27 registros sanitarios condicionados.

Es importante comentar que la complejidad entre un trámite de certificación y un trámite de re-certificación no es la misma, si bien el trámite es el mismo ya que no existe una homoclave particular para la renovación de un cBPF o la re-certificación de un sitio de fabricación que ha sido previamente autorizado por la autoridad sanitaria si existe un historial sanitario generado en la misma autoridad sanitaria por cada uno de los sitios de fabricación. Por esta razón los antecedentes de un sitio, las visitas de verificación sanitarias previas y el historial generado por el propio sitio ante los verificadores sanitarios del área de COS y los dictaminadores del área de CAS influyen ante una resolución más rápida y satisfactoria. Sin embargo esto puede ser distinto si al acudir a las segundas visitas de verificación



sanitaria el área de COS detecta nuevas anomalías y deficiencias en el sitio de fabricación o más grave aún si se detecta que las anomalías reportadas durante las primeras visitas de verificación sanitaria realizadas para el trámite de certificación no fueron corregidas, o que las acciones y actividades propuestas para subsanar los hallazgos detectados por los verificadores sanitarios no se implementaron como se informó a la autoridad sanitaria. Por tal razón es muy importante que cuando se presente la propuesta del sitio de fabricación inspeccionado para dar respuesta a los hallazgos reportados esta debe ser muy clara, real, descriptiva acerca de las actividades o acciones que deben efectuarse para cubrir las deficiencias o revertir las anomalías detectadas durante la auditoría sanitaria y sobre todo que existan tiempos determinados para realizarlas y concluir las.

Comúnmente en las segundas visitas de verificación sanitaria acude uno o más de los verificadores sanitarios que realizaron las primeras visitas de verificación sanitaria, esto con el fin de corroborar las mejoras que debe presentar el sitio de fabricación que fue previamente auditado y autorizado; además de que para dicho verificador ya existe un historial sanitario con dicha planta farmacéutica. Es de suma importancia que el sitio previamente auditado por la autoridad sanitaria realice las mejoras propuestas para obtener la resolución del trámite de certificación con el fin de que dichas mejoras queden establecidas y contempladas dentro del sistema de gestión de calidad del sitio de fabricación para que las deficiencias o anomalías no se repitan y sean corregidas completamente de tal forma que durante el trámite de re-certificación no exista ningún problema para que el área de CAS resuelva satisfactoriamente el trámite.

Se debe considerar que para renovar un cBPF el trámite de re-certificación del sitio de fabricación debe iniciarse al menos con un año previo a la fecha de vencimiento del certificado, cuando dicho documento aún se encuentra vigente ya que en sí las visitas de verificación sanitaria suelen ser un proceso muy largo y complejo. Además el tema comercial es muy importante ya que los productos que se encuentran amparados por un cBPF no pueden quedarse sin un certificado que avale su calidad y cumplimiento con las BPF.

Precisamente los productos considerados en un cBPF son comercializados a

través de un registro sanitario y es obligación de cualquier titular de un registro sanitario el mantener siempre vigente el cBPF del producto (fármaco o medicamento) registrado o comercializado.

## CONCLUSIONES

La certificación de Buenas Prácticas de Fabricación de una planta farmacéutica de principios activos y medicamentos es un proceso muy complejo el cual conocí al estar involucrada en las actividades relacionadas para las visitas de verificación sanitaria con motivo de la obtención del cBPF de los distintos sitios de fabricación de un mismo grupo farmacéutico realizadas en el año 2015. Durante mi participación pude dimensionar el impacto regulatorio que un proceso de certificación de Buenas Prácticas de Fabricación tiene sobre una empresa farmacéutica y el poder de comercialización que esta puede adquirir siempre y cuando el proceso sea exitoso. Una ventaja importante que obtuve de este proyecto fue aprender directamente del proceso realizado por la autoridad sanitaria al participar en la mayoría de las visitas de inspección apoyando al sitio auditado.

Durante la elaboración de este trabajo identifiqué las ventajas y desventajas de realizar el trámite de visitas de verificación sanitaria para la obtención del cBPF a favor de un sitio de fabricación, y debo mencionar que son más las ventajas detectadas ya que cualquier laboratorio farmacéutico nacional o extranjero que tenga intención de comercializar productos en México debe cumplir con los requisitos estipulados por la normatividad mexicana y uno de los principales principios que debe seguir la industria farmacéutica es cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación y asegurar que lo anterior es realizado en cualquier establecimiento que fabrique medicamentos o fármacos a través de un certificado que lo avale. Si la intención es entrar al mercado mexicano no hay mejor opción que realizar dicha certificación de BPF a través de la autoridad sanitaria mexicana COFEPRIS ya que será la misma que se encargará de autorizar los registros sanitarios de cualquier producto que se pretenda comercializar en México, si no se cuenta con el cBPF emitido por COFEPRIS se deberá contar con un cBPF expedido por las agencias regulatorias extranjeras reconocidas de otra forma no se obtendrá la autorización del registro sanitario de ningún producto.

Otra ventaja considerable es que al realizar el trámite de certificación de los sitios de fabricación de interés directamente con la autoridad sanitaria mexicana, es que se genera un historial sanitario conocido por las distintas áreas que conforman a la

COFEPRIS, lo cual puede facilitar futuras resoluciones referentes tanto a los sitios de fabricación como a los productos que ahí mismo se elaboren. De igual forma existe otra ventaja al realizar dichos procesos a través de la COFEPRIS ya que te permite conocer el criterio y las bases con las cuales el personal de las áreas de COS y CAS realiza los dictámenes y resoluciones acerca de los trámites relacionados.

La principal ventaja que obtuvo el grupo farmacéutico tras la certificación de varios de sus sitios de fabricación al obtener su cBPF fue la gran cantidad de productos que se pudieron registrar a través del trámite de Registro Sanitario de Medicamentos Alopáticos de Fabricación Extranjera (Genérico) homoclave: COFFEPRIS-04-004-D ya que previo a la obtención de los cBPF se obtuvieron varios registros sanitarios pero condicionados a presentar un cBPF válido para la autoridad sanitaria, es decir expedido por la COFEPRIS u otra autoridad sanitaria extranjera reconocida. Al obtener los cBPF emitidos por COFEPRIS también se pudo dar respuesta a los registros sanitarios que se expidieron condicionados.

Por otro lado las desventajas son pocas, siendo la más importante el tiempo que tarda en resolverse este tipo de trámites, como se mostró en este trabajo la obtención de un cBPF puede tardar de 2 meses hasta un 1 año y medio aproximadamente, sin embargo como se manifestó a lo largo de este trabajo existen muchos factores que pueden extender o disminuir el tiempo de resolución de dichos trámites. La otra desventaja detectada esta relacionada con el cBPF expedido por COFEPRIS, ya que esta autoridad sanitaria no certifica el cumplimiento de BPF por línea de fabricación como lo hacen otras autoridades sanitarias, sino que lo realiza por producto y con una cantidad límite. Sin embargo otras autoridades sanitarias no consideran un límite de productos a certificar por visita de verificación sanitaria sino que aceptan cubrir los productos que se fabrican por la misma línea de fabricación o similitudes en el proceso. Tomando en cuenta las ventajas y desventajas mencionadas, es importante reconocer que al realizar la certificación de los sitios de fabricación involucrados se pudieron comercializar una gran cantidad de medicamentos alopáticos genéricos de bajo costo y de fácil acceso para la población mexicana. Es importante mencionar que la empresa farmacéutica descrita en este trabajo es de origen extranjero y las plantas

farmacéuticas únicamente están establecidas en la India, sin embargo gracias a la eliminación del requisito de planta la filial de dicha empresa pudo establecerse en México para realizar los trámites de registro de medicamentos genéricos al igual que muchas empresas extranjeras que ingresaron al mercado mexicano aumentando la competencia en la industria reduciendo así los costos de los medicamentos.

Al haber colaborado en la certificación de varios sitios de fabricación de fármacos y de medicamentos pude obtener una visión comparativa entre los procesos a cargo de las áreas de COS y CAS, cual es el rol de dichas áreas y hasta donde puede intervenir una y otra comisión.

Es importante mencionar que durante la ejecución de las visitas de certificación la autoridad sanitaria se encontraba en un proceso de transición ya que a mediados del 2015 la COFEPRIS estaba siendo auditada por la OMS y se encontraba realizando alineaciones con otras autoridades sanitarias para algunos de los procesos tal como las visitas de inspección. El ejemplo más claro fue que durante las últimas visitas de verificación sanitaria realizadas en el 2015 con motivo de la certificación de los sitios de fabricación, servimos como modelo experimental al realizar las auditorías correspondientes a la verificación sanitaria bajo un enfoque de riesgos, lo cual no había sido realizado previamente en ningún sitio de fabricación. Actualmente es el modelo bajo el cual se realizan las visitas de verificación sanitaria por parte de la COFEPRIS de acuerdo con la alineación al esquema de cooperación de inspección farmacéutica (PICS).

Si bien durante el proceso de certificación de los sitios de fabricación también la normatividad aplicable a las visitas de verificación sanitaria estaba cambiando, es decir la NOM-164-SSA1-2013 “Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos” y la NOM-059-SSA1-2013 “Buenas Prácticas de Fabricación para Medicamentos”, es importante concluir que esta actualización de las normas no afectó el proceso de certificación realizado en el año 2015, ya que la actualización de ambas normas se publicó en Febrero del 2016 y ambas entraron en vigor hasta Agosto del 2016 cuando el proceso de visitas de verificación sanitaria para certificación de los sitios de fabricación ya había concluido.

Con respecto a los resultados obtenidos durante el proceso de certificación de los 6 sitios de fabricación del mismo grupo farmacéutico, es importante concluir que el proceso fue exitoso ya que en todos los trámites de certificación se obtuvieron resoluciones satisfactorias concluyendo en la emisión de los cBPF de todos los sitios de fabricación visitados. Aunque el tiempo de resolución fue variable entre los trámites, 4 de los 6 sitios de fabricación auditados, concluyeron su trámite de certificación obteniendo su respectivo cBPF en menos de un año de haber iniciado dicho trámite, únicamente dos sitios de fabricación tardaron más de un año en obtener su cBPF.

El haber realizado este trabajo me permitió obtener conocimientos importantes de la normatividad mexicana referente a las Buenas Prácticas de Fabricación tanto para fármacos como para medicamentos así como también la función de distintas áreas de COFEPRIS y sus alcances. Además adquirí habilidades de planeación, conducción y realización de las visitas de verificación sanitaria para la certificación de BPF de plantas farmacéuticas dedicadas a la elaboración de medicamentos y principios activos. Sin embargo cabe mencionar que el trámite de visitas de verificación sanitaria presenta grandes dificultades durante la ejecución de la auditoría por ejemplo una de ellas es la comunicación entre las partes ya que las visitas de verificación se realizaron en idioma inglés por parte del personal del sitio de fabricación y por parte de los verificadores de COFEPRIS en español, por lo que como personal de soporte en la auditoría debía asegurarme de que todas las partes entendieran lo comunicado entre ellas.

Durante la realización de las visitas de verificación sanitaria en los primeros sitios de fabricación auditados con motivo de la certificación de BPF me fue difícil la intervención como soporte al sitio de fabricación ya que no había tenido la oportunidad de conocer todas las plantas farmacéuticas previamente, sin embargo conforme fue avanzando el proceso de la visita de inspección me fui familiarizando con las actividades realizadas tanto por los verificadores sanitarios como por las áreas involucradas del sitio de fabricación encargadas de atender la inspección sanitaria y así pude brindar un apoyo importante a ambas partes.

Otro aprendizaje importante que obtuve fue colaborar tanto con las áreas de

aseguramiento de calidad, de producción y control de calidad en los distintos sitios de fabricación con el objetivo de obtener buenos resultados durante las visitas de inspección; así como a colaborar con los verificadores sanitarios de COFEPRIS para transmitir al personal del sitio de fabricación los incumplimientos detectados durante las visitas de verificación sanitaria y proponer acciones para subsanar dichas deficiencias reportadas por la autoridad sanitaria.

Es importante mencionar que mientras un sitio de fabricación presente muy pocas deficiencias o hallazgos detectados por la autoridad sanitaria la resolución del trámite será más rápida y con el mejor resultado que es la obtención del cBPF con una amplia vigencia, aunque lo ideal durante una visita de inspección sanitaria es que no exista ninguna anomalía que reportar. De otra forma si un sitio de fabricación presenta una cantidad considerable de deficiencias críticas o mayores es altamente probable que el trámite de certificación de BPF tenga una resolución negativa, es decir un desecho.

Por lo anterior es recomendable que previo a solicitar la visita de verificación sanitaria para la certificación de BPF de una planta farmacéutica se realice una auditoría previa considerando la normatividad mexicana para verificar el nivel de cumplimiento con el que cuenta el sitio de fabricación y si es satisfactorio entonces solicitar el trámite ante la autoridad sanitaria, de lo contrario es mejor detectar los cumplimientos parciales o no cumplimientos para subsanarlos y posteriormente solicitar el trámite ante la autoridad para así evitar la posibilidad de un desecho o que el tiempo de resolución sea muy largo obteniendo un cBPF con una corta vigencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-NOM-164-SSA1-2015. Buenas prácticas de fabricación de fármacos. México, Diario Oficial de la Federación, 4 Feb 2016.
- 2.-<[http://www.tec.url.edu.gt/boletin/URL\\_20\\_IND01\\_BPM.pdf](http://www.tec.url.edu.gt/boletin/URL_20_IND01_BPM.pdf)>  
[Consultada el 29 de Febrero 2016]
- 3.-Oficio Circular No. CAS/1/1833/2013 [Documento en línea]. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México 2013.  
<<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Oficios%20CAS/Lineamientos%20validaci%C3%B3n%20de%20BPF.%20CAS11833-2013.pdf>> [Consultada el 25 de Febrero 2016]
- 4.-Damson, P.M. and Eiffel, E.L. "Regulation of the pharmaceutical industry," [Artículo en línea]. NBER Conference on Regulation September 2005.  
<<http://www.health.ed.ac.uk/CIPHP/ourresearch/DFIDESRCtraps.htm>>  
[Consultado el 27 de Febrero 2016]
- 5.-Braithwaite, J. and Drano's, P. "Global business regulation" [Artículo en línea]. Cambridge University Press, 2000.  
[https://books.google.com.mx/books/about/Global\\_Business\\_Regulation.html?id=XXII-9NpvAgC&redir\\_esc=y](https://books.google.com.mx/books/about/Global_Business_Regulation.html?id=XXII-9NpvAgC&redir_esc=y) [Consultado el 27 de Febrero 2016]
- 6.-Rose Eveleth. "Thalidomide Manufacturer Finally Apologized for Birth Defects, Survivors Say It's not Enough" [Artículo de Revista en línea]. Smithsonian 2012 03 Sep, Science Section.  
<<http://www.smithsonianmag.com/smart-news/thalidomide-manufacturer-finally-apologizes-for-birth-defects-survivors-say-its-not-enough-24085623/>>  
[Consultado el 25 de Febrero 2016]
- 7.-Brhlikova, P. and Harpetm, I. *et al.* Good Manufacturing Practice in the Pharmaceutical Industry [Revista en línea] 2007.  
<[http://www.csas.ed.ac.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0011/38828/GMPinPharmaIndustry.pdf](http://www.csas.ed.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0011/38828/GMPinPharmaIndustry.pdf). > [Consultado el 27 de Febrero 2016]



- 8.-“WHO good manufacturing practices: main principles for pharmaceutical products,” in: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Thirty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 2003. Annex 4 (WHO Technical Report Series, NO. 908).  
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546190\\_part1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546190_part1.pdf) [Consultado el 26 de Febrero 2016]
9. - Impel, B. “A brief history of the GMPs”, [Revista en línea]. *Regulatory Compliance Newsletter*, Winter 2005. <http://gmpnews.ru/wp-content/uploads/2010/05/History-gmp.pdf> [Consultado el 28 de Febrero 2016]
10. -Garza, J.G. and Earl, D.S. “EU and FDA GMP Regulations: Overview and Comparison”, [Artículo en línea]. *Quality Assurance Journal*. 1997; 2:55-60. [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)10991786\(199706\)2:2%3C55::AID-QAJ35%3E3.0.CO;2-X/epdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)10991786(199706)2:2%3C55::AID-QAJ35%3E3.0.CO;2-X/epdf) [Consultado el 26 de Febrero 2016]
- 11.-International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH, 2007. <http://www.ich.org> [Consultada el 27 de Febrero 2016]
- 12.-<https://codigof.mx/antecedentes-de-las-buenas-practicas-de-fabricacion-de-medicamentos/> [Consultada el 29 de Febrero 2016]
- 13.-[www.apif.com.mx](http://www.apif.com.mx) [Consultada el 29 de Febrero 2016]
- 14.-Oficio Circular No. CAS/1/1919/2012 [Documento en línea].Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México 2012. <http://www.cofepris.gob.mx/Documents/LoMasReciente/LOMASRECIENTE.pdf> [Consultada el 25 de Febrero 2016]
- 15.-Oficio Circular No. CAS/1/OR/20/2016 [Documento en línea].Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México 2016. <http://www.cofepris.gob.mx/Documents/LoMasReciente/LOMASRECIENTE.pdf> [Consultada el 30 de Julio 2016]

- 16.-Oficio No. COFEME/15/2243 [Documento en línea] Comisión Federal de Mejora Regulatoria, México 2015. <[www.cofemermir.gob.mx](http://www.cofemermir.gob.mx)> [Consultado el 25 de Febrero 2016]
- 17.-Comunicado de Prensa 09/16 [Documento en línea]. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México 2016.  
<<http://www.cofepris.gob.mx/Documents/NotasPrincipales/05022016.pdf>>  
[Consultada el 27 de Febrero 2016]
- 18.-NOM-164-SSA1-2013. Buenas prácticas de fabricación de fármacos. México, Diario Oficial de la Federación, 22 Jul 2013.
- 19.-<<http://www.pwc.com/mx/es/industrias/articulos-salud/noms.html>>[Consultada el 17 de Octubre 2016]
- 20.-<<http://www.sdlc-bs.com.mx/cambios-mas-relevantes-de-la-nom-059/>>  
[Consultada el 18 de Octubre 2016]
- 21.-NOM-059-SSA1-2015. Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. México, Diario Oficial de la Federación, 4 Feb 2016.
- 22.-NOM-059-SSA1-2013. Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. México, Diario Oficial de la Federación, 22 Jul 2013.