

N=152  
RES.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química

" GUIA DE DOCUMENTACION DIRECTA REQUERIDA EN LA  
INDUSTRIA FARMACEUTICA DURANTE LA MANUFACTURA  
Y DISTRIBUCION DE UN MEDICAMENTO "

Trabajo Escrito-Vía Educación Continua  
Que para obtener el Título de  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
p r e s e n t a  
MARIA CRISTINA SANTILLAN MENENDEZ

México, D. F.

1992

FALLA DE ORIGEN



## **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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

I N D I C E

## I N D I C E

I.-	OBJETIVO	1
II.-	INTRODUCCION	3
III.-	GENERALIDADES:	
	- Documentación Relacionada con la Recepción y Liberación de Materiales	8
	- Documentación de Surtido	29
	- Documentación de Manufactura	35
	- Documentación de Acondicionamiento	44
	- Documentación para el Control de Antibióticos	53
	- Documentación para el Control de Psicotrópicos	57
	- Documentación de Maquilas	61
	- Documentación de Aseguramiento de Calidad	67
	- Documentación de Distribución	82
IV.-	CONCLUSIONES	84
V.-	BIBLIOGRAFIA	92

**O B J E T I V O**

## O B J E T I V O

El objetivo del presente trabajo es brindar una guía que señale los puntos importantes para el establecimiento, manejo y actualización de un sistema de documentación dentro de la Industria Farmacéutica.

Cabe señalar que en éste trabajo se exponen lineamientos generales que sirvan como base, a cada empresa en particular, en el diseño de sus propios sistemas de documentación que sean funcionales y específicos para sus operaciones de manufactura y distribución. Es decir, que se dan pautas importantes para el manejo de un adecuado sistema de documentación directamente involucrado con cada lote de producto fabricado dentro de la Industria Farmacéutica, partiendo de bases indirectas, como son: los sistemas de documentación legal, de desarrollo, de sistemas críticos y auxiliares, de quejas, de evaluación y desarrollo de proveedores, etc., mismos que ya han sido tratados en otros trabajos.

Es importante destacar que no se pretende que éste trabajo sea tratado como el único camino a seguir, sino como base para iniciar un sistema de documentación específico para cada empresa, sin importar si la implementación del mismo es manual o por sistemas de cómputo.

**I N T R O D U C C I O N**

## I N T R O D U C C I O N

El aseguramiento de calidad tiene un gran valor en la Industria Farmacéutica debido a la naturaleza de los productos que se elaboran y a las regulaciones del país.

Uno de los conjuntos de regulación más conocidos y que ha tenido un mayor impacto sobre éste tipo de industrias, son las Prácticas Adecuadas de Manufactura, donde se describen los requerimientos mínimos necesarios para la producción de productos farmacéuticos y se refieren a los métodos de manufactura, instalaciones, controles, acondicionamiento, almacenamiento y servicios auxiliares para las operaciones farmacéuticas, que darán como resultante un medicamento que sea puro, seguro y de la más alta calidad.

La calidad de un medicamento se diseña durante las etapas de investigación y desarrollo del producto, se planifica durante el desarrollo del proyecto de fabricación y la iniciación de la misma, se crea durante la manufactura, se controla durante éste proceso y sobre el producto resultante por medio de ensayos, análisis o inspecciones; se asegura o garantiza mediante la evaluación de los procedimientos y sistemas empleados para la manufactura, el

control de la calidad, la distribución y venta y finalmente se vigila durante el uso.

Para demostrar que los productos manufacturados y distribuidos por una empresa farmacéutica satisfacen consistentemente los estándares de calidad preestablecidos según su diseño, es necesaria la implementación de un Sistema de Documentación que cubra todos éstos aspectos tan importantes.

En éste trabajo se hará una revisión de un Sistema de Documentación Directa que involucre desde la recepción de materiales, su inspección, evaluación y liberación, el surtido de éstos en órdenes de fabricación y de acondicionamiento, así como su liberación final para ser distribuidos en el mercado como productos farmacéuticos.

El presente trabajo es una guía en la que se dan lineamientos y ejemplos de cómo manejar la documentación directamente involucrada con cada lote de producto fabricado en una empresa farmacéutica. Esta guía no pretende ser considerada como un patrón a cumplir, sino como base para facilitar a cada empresa en particular el implementar un Sistema de Documentación Directa según sus propias necesidades y su estructura organizacional.

Esta guía se desarrolla siguiendo el flujo convencional de un proceso de fabricación y distribución, considerando que el responsable de realizar la inspección de cada etapa de los diferentes procesos es el Area de Inspección de Aseguramiento de Calidad, haciendo hincapié en que ésta función dependerá de la estructura organizacional y responsabilidades que maneje cada empresa.

La identificación y medición de las características de calidad en una muestra del producto terminado no es suficiente información para asegurar la calidad del producto, pues recordemos que cada unidad de cada forma farmacéutica que un paciente recibe en el curso de un tratamiento no ha sido analizada, su calidad se conoce por estimación e inferencia. He aquí donde radica la vital importancia de que todo evento ocurrido durante el proceso de fabricación y distribución sea debidamente documentado, certificando así la consistencia de calidad de los medicamentos durante todo su procesamiento.

**GENERALIDADES**

DOCUMENTACION RELACIONADA CON LA RECEPCION  
Y LIBERACION DE MATERIALES (1,2,6)

El proceso que implica la recepción, identificación, muestreo, liberación y almacenamiento de un material (ya sea materia prima o material de acondicionamiento), lleva consigo un sistema de documentación específico para cada una de las actividades que se realizan durante el mismo.

Aunque se podría pensar que éste es el primer paso que toma el sistema de documentación directa, éste es más bien el resultado del paso inicial, el cual involucra la relación cliente - proveedor, que se origina mediante una Orden de Compra del insumo junto con sus especificaciones, donde se manifiestan claramente las "reglas del juego" a cumplir por ambas partes.

Esta relación cliente - proveedor, está contemplada dentro del sistema de documentación indirecta, ya que no es específica para cada lote de producto a fabricar, pero que debido a su importancia se considera conveniente citarla para poder dar base al inicio del tratamiento del sistema de documentación directa.

**RECEPCION:**

El proceso de recepción de materiales incluye la revisión del material contra la Orden de Compra para asegurar que el material recibido corresponde al solicitado en cuanto a nombre, número de código y cantidad, así como el nombre del proveedor autorizado para surtir éste material específicamente. Si el material satisface éste primer requisito, se deberá asignar un número de lote interno, el cual deberá conservarse durante todo el tratamiento de dicho lote del material en particular.

Todo material que cumple con el punto anterior e ingresa al Almacén de Recepción, deberá ser dado de alta o registrado en un sistema que permita conocer el estatus del material desde su recepción hasta su total consumo o disposición final.

Para el manejo de estos dos procesos se sugieren los formatos No. 1 (AVISO DE RECEPCION DE MATERIALES) y el formato No. 2 (REGISTRO DE MATERIALES).

El formato No. 1 "AVISO DE RECEPCION DE MATERIALES" tendrá como función, además del registro de recepción por almacén, el informar a:

\* Departamento de Compras: aviso de material recibido

\* Departamento de Aseguramiento de Calidad: aviso de material recibido y disponible para su muestreo, inspección y análisis.

A la recepción del citado aviso, se deberá registrar en una libreta, debidamente identificada y foliada, cada uno de los ingresos de material al Almacén de Recepción, debiendo tener libreta independiente para el registro de materias primas y de materiales de acondicionamiento.

Los datos a registrar en las libretas son:

MATERIAS PRIMAS

- \* Número de lote interno
- \* Nombre de la materia prima
- \* Número de folio de Aviso de Recepción de Materiales
- \* Número de Orden de Compra
- \* Remisión Número/Factura
- \* Proveedor
- \* Número de lote de proveedor
- \* Fecha de recibido
- \* Cantidad
- \* Número/tipo de envases
- \* Fecha de muestreo
- \* Muestreado por:
- \* Número de análisis
- \* Dictamen (Si es RECHAZO especificar las causas)

- \* Fecha
- \* Observaciones

MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO:

- \* Número de lote interno
- \* Nombre de material
- \* Número de folio de Aviso de Recepción de Materiales
- \* Número de Orden de Compra
- \* Remisión Número/Factura
- \* Proveedor
- \* Lote del proveedor
- \* Fecha de recibido
- \* Cantidad
- \* Fecha de muestreo
- \* Muestreado por:
- \* Número de inspección
- \* Inspeccionó
- \* Dictamen (Si es RECHAZO especificar las causas)
- \* Fecha
- \* Observaciones.

El objetivo del uso de éstas libretas es el tener en forma condensada toda la información de cada ingreso de material, para cualquier duda o aclaración que surja. Además éste sistema puede servir de auxiliar en la asignación de números de lote sucesivos para materiales.

**AVISO DE RECEPCION DE MATERIALES**

MATERIA PRIMA

MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

FOLIO NO.: 000001

NOMBRE DEL PROVEEDOR					LOTE PROVEEDOR		F E C H A	
							DIA MES AÑO	
CODIGO	CANTIDAD	UNIDAD	LOTE	NO.DE ENVASES	DESCRIPCION			
FIRMA DE RECIBIDO	ORDEN DE COMPRA #	FACTURA/REMISION		MUESTREO	FECHA DE MUESTREO	CERTIFICADO ANALITICO DEL PROVEEDOR		
				CANTIDAD DE MUESTRA		SI <input type="checkbox"/>		
						NO <input type="checkbox"/>		
OBSERVACIONES:								

El formato número 2 (REGISTRO DE MATERIALES), servirá para registrar cada movimiento que sufra el material, indicando además en qué número de Lote de Fabricación y cantidad fue utilizado.

Cualquier cantidad que sea tomada ya sea para muestra de retención o para cualquier otro uso, deberá descargarse en éste sistema

F O R M A T O N o. 2

R E G I S T R O D E M A T E R I A L E S						
FECHA INGRESO: _____	No.CODIGO _____	CANTIDAD: _____				
NOMBRE DEL MATERIAL. _____		No.LOTE INTERNO: _____				
PROVEEDOR: _____						
FECHA	PRODUCTO	No.LOTE	CANTIDAD	SALDO	SURTIO	VERIFICO
OBSERVACIONES: _____						

IDENTIFICACION, MUESTREO Y LIBERACION:

Una vez que el material recibido ingresa al Almacén de Recepción, deberá procederse a su identificación para indicar que ese material está en CUARENTENA, es decir, que aún no está disponible para su utilización.

Dentro del esquema del proceso de manufactura de un medicamento, se debe contar con un sistema de identificación específico para cada etapa del proceso, de tal forma que garantice en todo momento el conocimiento del estatus del material.

El sistema de identificación puede manejarse mediante el uso de etiquetas, que, además de contener la información específica del material, sean de color diferente para cada situación que presente el mismo.

Para el Area de Recepción, la identificación deberá indicar la información del FORMATO No. 3:

## F O R M A T O N o . 3

C U A R E N T E N A	
MATERIA PRIMA _____	MATERIAL DE ACOND. _____
NOMBRE _____	CODIGO _____
PROVEEDOR _____	
NO. LOTE _____	CANTIDAD _____
FECHA DE RECEPCION _____	NO. ENVASES _____
ENVASE _____ DE _____	

Se debe colocar una etiqueta en cada envase o contenedor, pero en el caso de materiales de alto volumen, se deberá identificar a diferentes niveles y por los cuatro costados de cada tarima, de tal manera que se garantice la identificación del último envase o contenedor inclusive.

Una vez identificado el material recibido, se procede a realizar su muestreo por personal capacitado y autorizado para ello por el Departamento de Aseguramiento de Calidad; debiendo contar con los siguientes documentos:

1.- Aviso de Recepción de Materiales (Formato No. 1) que fue enviado por el departamento de Almacén de Recepción.

2.- Etiquetas de identificación de muestras de materiales, las cuales deben ser preparadas previamente por el personal responsable del muestreo, basandose en el Aviso de Recepción de Materiales, así como en el tamaño de muestra que se debe tomar para cada material de acuerdo en lo indicado en las especificaciones correspondientes. La información que debe contener éste documento (Formato No. 4) es la siguiente:

## F O R M A T O N o . 4

M U E S T R A	
MATERIA PRIMA _____	MATERIAL DE ACOND. _____
NOMBRE _____	CODIGO _____
PROVEEDOR _____	LOTE PROVEEDOR _____
FECHA DE RECIBIDO _____	NO. LOTE _____
CANTIDAD _____	No. DE ENVASES _____
ENVASE _____ DE _____	
MUESTREADO POR: _____	FECHA _____
MUESTRA PARA: ANALISIS _____	RETECION _____

3.- Especificaciones del material las cuales deberán incluir como mínimo lo siguiente:

a) MATERIA PRIMA

- Nombre de la materia prima
- Número de código
- Descripción física
- Fabricantes aprobados
- Condiciones de almacenamiento
- Precauciones de manejo
- Tamaño de muestra para análisis y para retención

b) MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

- Nombre del material
- Número de código
- Proveedores aprobados
- Descripción de los materiales
- Dibujos de los materiales indicando sus medidas y tolerancias
- Clasificación de Defectos y Niveles Aceptables de Calidad
- Procedimiento de evaluación del material

4.- Procedimiento Estandar de Operación de Muestreo e Inspección de materiales de acondicionamiento, o bien, para el muestreo de materias primas.

Estos procedimientos deberán establecer por escrito el objetivo de realizar las operaciones de muestreo e inspección de los materiales, así como el personal responsable de realizarlo. Además deberá describir detalladamente cada operación a realizar, indicando el equipo, instrumentos, áreas y equipo de protección personal a ser utilizado. En dichos procedimientos se debe señalar cada documento que será utilizado para registrar los resultados obtenidos, aclarando la utilidad de cada uno de ellos.

5.- Informe de Análisis de Materia Prima o Informe de Verificación de Material de Acondicionamiento. Para éste fin, se presentan formatos que pueden ser utilizados:



INFORME DE VERIFICACION DE MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO			
MATERIAL: _____		CODIGO: _____	
PROVEEDOR: _____	CANTIDAD _____	No. ENVASES _____	
FECHA DE RECEPCION: _____	O.C. _____	REMISION _____	
PRUEBAS A REALIZAR	CRITICO	MAYOR	MENOR
TOTAL			
		N. A. C.	
OBSERVACIONES: _____ _____ _____			
ANALISTA: _____			
FECHA: _____			
VERIFICO: _____		ANALISIS No. _____	
FECHA: _____		RESULTADO: _____	

De acuerdo a éstos documentos, se debe proceder al muestreo de los materiales, recomendandose que cada contenedor abierto, se identifique con una etiqueta que indique:

## FORMATO No. 7

M U E S T R E A D O

FECHA: \_\_\_\_\_ FIRMA: \_\_\_\_\_

de tal forma que se pueda detectar fácilmente cada contenedor que ya fue abierto, o bien, aclarar cualquier duda que surja durante su análisis o verificación.

La muestra tomada de cada contenedor del lote en cuestión, deberá recibirse en un envase para muestras, el cual deberá estar previamente identificado con la etiqueta para MUESTRA del Formato No. 4, indicando si se trata de muestra para análisis o para retención, debiendo ser una muestra compuesta del total de los envases muestreados para ésta última.

Cuando la muestra ha sido tomada y todos los envases abiertos han sido bien sellados, el personal responsable del

muestreo deberá registrar los datos relacionados con el proceso de muestreo requeridos en el Aviso de Recepción de Materiales (Formato No. 1) y anexar éste documento al formato del Informe de Análisis de Materia Prima (Formato No. 5) o al Informe de Verificación de Material de Acondicionamiento (Formato No. 6), según el material de que se trate.

Posteriormente, las muestras tomadas deberán ser inspeccionadas por el inspector de Aseguramiento de Calidad para verificar:

MATERIAS PRIMAS: que cumplen con su descripción física como olor, color, tamaño de partícula, claridad, etc.

MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO: que cumplen con los niveles aceptables de calidad para sus formas, medidas y características específicas dependiendo del material que se verifica.

Si la inspección realizada garantiza que los materiales cumplen con especificaciones, el inspector de Aseguramiento de Calidad deberá proceder a elaborar el Informe respectivo (Formato No. 5 o el Formato No. 6) anotando los resultados obtenidos y en el caso de materias primas o de materiales de acondicionamiento que requieran algún análisis fisicoquímico y/o microbiológico y/o biológico, deberá turnar al

Laboratorio de Control de Calidad las muestras tomadas, junto con sus respectivos documentos como:

- 1.- Aviso de Recepción de Materiales
- 2.- Certificado analítico del Proveedor (si procede)
- 3.- Informe de Análisis o de Verificación
- 4.- Control de entrega y recepción de muestras para análisis al Laboratorio de Control de Calidad (Formato No. 8).



Cuando las muestras turnadas al Laboratorio de Control de Calidad han sido analizadas, el responsable de dicho departamento deberá emitir un dictamen en base a los resultados obtenidos, mismo que deberá registrar en los Informes de Análisis o de Verificación (Formatos No. 5 y No. 6 respectivamente), los cuales serán turnados al Departamento de Aseguramiento de Calidad para que se proceda al descargo de resultados en las libretas de Recepción de Materiales. Posteriormente se procederá a la emisión de etiquetas de identificación que indiquen el Dictamen obtenido para cada material.

En el caso de materiales de acondicionamiento que no requieren ser enviados al Laboratorio de Control de Calidad para su análisis, el dictamen será dado por Inspección de Aseguramiento de Calidad una vez que ha realizado su verificación.

Si el dictamen otorgado por cualquiera de los dos departamentos citados es de "APROBADO", se recomienda el siguiente formato para etiqueta:

## F O R M A T O N o . 9

A P R O B A D O			
NOMBRE:	_____		
NO. LOTE:	_____	FECHA:	_____
REANALIZAR EN:	_____	FIRMA:	_____

Ahora bien, si el dictamen dado es de "RECHAZADO" el siguiente formato para etiqueta puede ser utilizado:

F O R M A T O N o . 1 0

R E C H A Z A D O	
NOMBRE: _____	
No. LOTE: _____	FECHA: _____
FIRMA: _____	

Las etiquetas emitidas al momento de ser colocadas deberán cubrir las leyendas de "CUARENTENA" con las cuales originalmente se identificó el material.

Es importante que éstas etiquetas sean almacenadas en un área restringida para evitar un mal uso de ellas.

Cuando un material es "RECHAZADO", se recomienda generar un documento que indique el RECHAZO y la causa de éste, para así informar a los departamentos involucrados de la Empresa y al proveedor. Para éste punto se puede manejar el formato que a continuación se presenta:



Durante el proceso de Muestreo y Liberación de Materiales, cada documento que se genere deberá quedar bajo custodia del Departamento de Aseguramiento de Calidad, mediante un sistema de archivo que asegure el resguardo de los mismos.

Es importante resaltar que cada una de las actividades mencionadas en éste punto, se deben llevar a cabo cumpliendo con las Prácticas Adecuadas de Manufactura (PAM's) que garanticen la calidad de los productos desde su inicio; además, todas éstas actividades deberán estar descritas en Procedimientos Estándares de Operación, los cuales deberán ser detallados y escritos de tal manera que sean fácil de entender y dar cumplimiento.

DOCUMENTACION DE SURTIDO (1,2)

Una vez que las materias primas y materiales de acondicionamiento han sido liberados por la Unidad de Aseguramiento de Calidad, serán transferidos al Area de Materiales Aprobados donde permanecerán debidamente etiquetados hasta el momento en que sean surtidos para una Orden de Fabricación o para una Orden de Acondicionamiento.

Basandose en procedimientos estándares de operación, el Departamento de Surtido procederá a surtir los materiales solicitados en las Ordenes de Fabricación o de Acondicionamiento.

El Departamento de Surtido deberá llevar a cabo el sistema de primeras entradas - primeras salidas a fin de evitar que materiales de reciente ingreso y aprobación sean surtidos antes que aquellos que ingresaron a la Compañía y fueron aprobados con anterioridad. Es por esto que se recomienda la asignación de números de lote con una numeración sucesiva, lo cual auxiliará al personal responsable del surtido para respetar el sistema de primeras entradas - primeras salidas.

Cada uno de los materiales aprobados contará con un Registro de Materiales (Formato No. 2) mencionado en la parte de Documentación relacionada con la Recepción y Liberación de Materiales, donde después de cada surtido del material se realizará el descargo de material surtido así como el balance del mismo posterior al surtido.

Cada uno de los contenedores de materias primas o materiales de acondicionamiento surtidos serán identificados claramente indicando el nombre y código del material, su número de lote, pureza, la cantidad surtida por contenedor y al producto y su número de lote para cuya fabricación o acondicionamiento fueron destinados.

Estos formatos de identificación serán de un diseño tal que a simple vista puedan indicar que se trata de materiales ya surtidos y listos para ser utilizados en las órdenes mencionadas arriba, para lo cual se presenta el siguiente:

## FORMATO N O . 1 2

MATERIAL SURTIDO	
MATERIA PRIMA _____	MATERIAL DE ACOND. _____
NOMBRE: _____	CODIGO: _____
No. DE LOTE: _____	PUREZA: _____
CANTIDAD: _____	CONTENEDOR: __ DE __
P A R A S E R U S A D O E N :	
PRODUCTO: _____	
No. DE LOTE: _____	No. ORDEN: _____
SURTIDO POR: _____	FECHA: _____
VERIFICADO POR: _____	FECHA: _____

Para materias primas que son surtidas en bolsas de plástico y posteriormente colocadas en contenedores de cartón, plástico, acero inoxidable o algún otro material, se recomienda identificar tanto la bolsa interior que contiene a la materia prima como al contenedor secundario para evitar confusiones al momento de la fabricación.

Estas etiquetas de identificación posteriormente pasarán a formar parte del expediente del lote, conociéndose por su existencia que las materias primas indicadas en ellas forman parte de la formulación del lote manufacturado.

Además de la documentación que está involucrada directamente en el surtido, se deberá manejar aquella documentación que nos asegure que el área de pesado ha sido limpiada y sanitizada adecuadamente (Registro de Limpieza y Sanitización, Formato No. 13). Se deberá contar con Procedimiento Estándar de Operación validado que demuestre que éste proceso ha sido capaz de eliminar residuos de materiales que fueron surtidos con anterioridad en ésta área y puedan significar un riesgo de contaminación cruzada al nuevo producto que está por surtirse.

A continuación se presenta el Formato No. 13 que puede ser utilizado para registrar los procesos de limpieza y sanitización de área:

## F O R M A T O N o . 13

**REGISTRO DE LIMPIEZA Y SANITIZACION**

AREA: \_\_\_\_\_

PRODUCTO ANTERIORMENTE SURTIDO: \_\_\_\_\_

PROCEDIMIENTO UTILIZADO: \_\_\_\_\_

LIMPIEZA Y SANITIZACION REALIZADA POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

LIBERACION DE AREA REALIZADA POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

Además del Registro de Limpieza y Sanitización se deberá documentar la verificación realizada a las balanzas con las cuales se llevó a cabo el surtido. Dentro de ésta verificación y/o calibración de balanzas se deberán anotar las cantidades nominales de las pesas utilizadas, así como los valores obtenidos. Se debe poner especial atención en cubrir el rango de pesado dentro del cual se está utilizando cada balanza.

Otro de los parámetros importantes a ser documentados dentro del área de surtido, será la verificación de la extracción de aire del cuarto de pesado así como su adecuado funcionamiento, el cual se realizará en el momento de surtido verificando que los extractores estén encendidos, contando además con documentación que pruebe que el sistema de extracción cumple los propósitos para los cuales fue diseñado.

La calidad del surtido de materias primas y de materiales de acondicionamiento tendrá un valor muy importante para la calidad del producto final, por lo que nuevamente se hace hincapié en el cumplimiento de Prácticas Adecuadas de Manufactura.

DOCUMENTACION DE MANUFACTURA (1,3,8,9)

Hasta éste punto hemos revisado en ésta guía el proceso que se lleva a cabo desde la recepción hasta el surtido de materiales que han sido aprobados y liberados por la Unidad de Aseguramiento de Calidad; también hemos podido adentrarnos en el sistema de documentación requerido para cada uno de los pasos de éste proceso y de cómo éste sistema nos ha llevado desde el punto en que recibimos nuestros materiales, hasta que éstos están disponibles para su uso a fin de que sean transformados en una forma farmacéutica.

Es en éste momento que pasaremos a la revisión del proceso de manufactura de un producto farmacéutico y el sistema de documentación requerido para el manejo del mismo.

El sistema inicia al emitirse una Orden de Fabricación, la cual deberá provenir de una fuente de documentación primaria, que es la Orden Maestra de Fabricación, misma que al asignarle número de lote, se transforma en Orden de Fabricación. Este documento deberá informar todo lo relacionado con la manufactura del producto correspondiente, debiendo comprobar que el producto fue fabricado, inspeccionado y analizado según especificaciones y procedimientos descritos en el Expediente Maestro.

La Orden de Fabricación deberá contener la siguiente información:

- \* Nombre del producto y número de lote, así como su forma farmacéutica, dosis, tamaño de lote, rendimiento, presentación y en su caso fecha de caducidad.
  
- \* Nombre de cada materia prima que integra la fórmula maestra, así como su número de código, número de lote y la cantidad utilizada de cada una de ellas para el tamaño de lote especificado al inicio, mismas que son surtidas por el Departamento de Almacenes tal como se describe en la sección de Documentación de Surtido.
  
- \* Nombre del personal que realizó las pesadas durante el surtido de cada materia prima, así como de quien verificó las mismas, inclusive cuando se requiera de algún ajuste.
  
- \* Instrucciones detalladas del proceso de fabricación, así como del equipo a utilizar y de las condiciones requeridas para el área de fabricación, debiendo haber espacios suficientes para poder realizar las anotaciones de seguimiento del proceso de fabricación, donde se indique por ejemplo: la cantidad de materia prima adicionada en determinada etapa, temperaturas y/o

humedades observadas durante el proceso, firmas y fechas de las personas responsables de realizar o verificar cualquier operación contemplada en dicho proceso, etc.

- \* Deberá contener indicaciones de las operaciones a realizar para la liberación de áreas y equipos.
  
- \* A fin de contar con toda la información referente a un lote de fabricación, se sugiere que en éste mismo documento (Orden de Fabricación), se registren los muestreos y evaluaciones realizadas por la Unidad de Inspección de Procesos; así mismo se deberá contemplar una sección donde se anoten las fechas y horas de inicio y fin de cada etapa del proceso, así como los rendimientos obtenidos durante las distintas etapas que se consideren críticas del proceso, a fin de que paso a paso se pueda monitorear éste y cualquier situación que se presente pueda ser revisada durante el mismo.

Una vez que el Departamento de Producción ha cerrado la Orden de Fabricación, deberá turnarla al Departamento de Aseguramiento de Calidad para su aprobación del contenido, para lo que deberá basarse en el comportamiento del proceso observado y registrado, así como en los resultados obtenidos de las evaluaciones realizadas al producto a granel o en las

diferentes etapas intermedias antes de llegar a la forma farmacéutica final, con objeto de garantizar que el producto obtenido cumple con las especificaciones establecidas y pueda ser turnado para su acondicionamiento o para el Almacén de Graneles.

Es importante mencionar que durante las diferentes etapas de manufactura de las distintas formas farmacéuticas que se elaboran en una Planta Farmacéutica, se requiere de un sistema de documentación indirecto para el control de áreas, equipos y sistemas auxiliares como agua, inyección y extracción de aire, vapor, etc., los cuales no son específicos para cada lote, pero son necesarios para lograr las condiciones requeridas que favorezcan la obtención de un producto de acuerdo a sus especificaciones.

Durante cada proceso de manufactura se llevan a cabo determinadas verificaciones específicas para la forma farmacéutica que se trabaja, con el objeto de asegurar la calidad del producto desde el inicio hasta el final de su proceso. Dichas verificaciones deberán ser registradas en documentos especiales para ello, mismos que al finalizar el proceso de manufactura deberán ser anexados a la Orden de Fabricación correspondiente.

Durante los procesos de manufactura también se requiere de un sistema de muestreo del producto, para obtener muestras representativas que puedan ser analizadas en el Laboratorio de Control de Calidad, de tal forma que se garantice la calidad del producto a granel que se obtiene. Para éste punto, el Laboratorio de Control deberá generar documentos que certifiquen el cumplimiento de especificaciones del producto a granel obtenido, mismos que deberán anexarse también a la Orden de Fabricación respectiva para ir correlacionando toda la documentación que compruebe que ese lote de producto fue fabricado, inspeccionado y analizado de acuerdo con los procedimientos e instrucciones descritas en el expediente maestro del producto.

A continuación se presenta un formato (No. 14) para el Informe de Análisis de Producto, el cual forma parte del sistema de documentación del Departamento de Aseguramiento de Calidad, mismo que posteriormente será tratado con más detalle en un espacio o sección especial para ello.

INFORME DE ANALISIS DE PRODUCTO

PRODUCTO: _____		CODIGO: _____		
ANALISIS REQUERIDO: _____		NO. LOTE: _____		
TAMANO DE LOTE	TIPO DE CONTENEDOR/NUMERO	CANTIDAD MUESTRA	MUESTREO FECHA	DEPTO. SOLICITANTE
ANALISIS	ESPECIFICACION	RESULTADO	LIBRETA-ANALISTA-FECHA	
OBSERVACIONES: _____				
VERIFICADO POR: _____		NUMERO DE ANALISIS: _____		
DICTAMEN: _____		FECHA: _____		
FECHA DE REANALISIS: _____				

Cabe hacer mención que cada una de las etapas del proceso de manufactura que requiera de una liberación parcial o total, involucrará la identificación de los contenedores según la etapa en que se encuentre, así como la emisión de resultados por parte del Laboratorio de Control de Calidad donde informe los resultados obtenidos que sirvan de base para poder pasar a las siguientes etapas del mismo proceso.

La identificación de graneles o etapas intermedias del proceso deberá indicar el nombre del producto, número de lote, etapa en que se encuentra, así como a la que será turnada, fecha, cantidad y número de envases (Formato No 15)

## F O R M A T O N o . 1 5

<b>I D E N T I F I C A C I O N D E P R O D U C T O</b>	
<b>NOMBRE:</b> _____	<b>LOTE:</b> _____
<b>ETAPA DEL PROCESO EN QUE SE ENCUENTRA:</b> _____	
<b>SIGUIENTE ETAPA:</b> _____	
<b>FECHA:</b> _____	<b>CANTIDAD:</b> _____
<b>CONTENEDOR</b> _____ <b>DE</b> _____	

Una vez identificados los contenedores, el personal de Inspección de Procesos tomará muestras del producto, las cuales serán recibidas en contenedores previamente identificados con etiquetas que pueden ser similares a la mostrada en el Formato no. 4, solamente indicando que se trata de producto y no de materiales.

Estas muestras son turnadas al Laboratorio de Control de Calidad donde serán analizadas y una vez que se obtengan los resultados se informarán mediante el uso del Formato No. 14 "INFORME DE ANALISIS DE PRODUCTO".

Toda Orden de Fabricación que ha sido cerrada por Producción y verificada por Aseguramiento de Calidad quedará bajo custodia de éste último departamento, quien será el responsable de reunir el Paquete Técnico del Producto, el cual contendrá la documentación generada durante la manufactura, acondicionamiento y análisis del producto.

Para cerrar ésta sección de Documentación de Manufactura se presenta el siguiente formato (No. 16) como un ejemplo de Orden de Fabricación.

## ORDEN DE FABRICACION

PRODUCTO: _____	LOTE NO.: _____
CODIGO: _____	TAMAÑO DE LOTE: _____
MAESTRO NO.: _____	

ORDEN DE FABRICACION: _____	FECHA DE CADUCIDAD: _____
RENDIMIENTO ESTANDAR: _____	RENDIMIENTO REAL: _____

PRECAUCIONES: _____
_____
_____
_____

JEFE DE PRODUCCION	JEFE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD
_____	_____
FIRMA	FIRMA

SURTIO/FECHA	VERIFICO/FECHA	MATERIAL	CODIGO	LOTE NO.	CANTIDAD	PROCEDIMIENTO DE FABRICACION	REALIZO/FECHA	VERIFICO/FECHA

DOCUMENTACION DE ACONDICIONAMIENTO (1.2.8.9)

Dentro del sistema de documentación que se presenta en ésta guía hemos revisado hasta éste momento la documentación que se genera durante las etapas de recepción y liberación de materiales, surtido de materiales y manufactura de un medicamento es decir, hasta la obtención del producto a granel listo para ser acondicionado y obtener el producto farmacéutico en su presentación final, tal y como llegará al consumidor. Por tal motivo, ahora pasaremos a revisar el proceso de acondicionamiento y la documentación que se genera durante el mismo.

Para poder realizar el proceso de acondicionamiento o empaque final de un producto es necesario contar con una Orden de Acondicionamiento, documento donde se encontrarán relacionados los materiales necesarios para realizar el acondicionamiento, los cuales se identificarán en ésta Orden con el nombre de material a ser usado incluyendo el número de código y su número de lote único y exclusivo para dicho material. También se encontrarán en ésta Orden de Acondicionamiento, las cantidades de los materiales surtidos.

Para llevar un control de los materiales surtidos, deberá documentarse la operación de surtido realizada por personal responsable de Almacén así como la verificación realizada por una segunda persona. Por otro lado, el responsable de acondicionamiento recibirá los materiales surtidos y verificará su integridad, identidad y cantidad; documentando éstas acciones en la Orden de Acondicionamiento.

Este documento (Orden de Acondicionamiento) deberá contener además del nombre del producto, datos como forma farmacéutica, concentración, rendimiento estandar, presentación, dosis y fecha de caducidad cuando proceda; así mismo debe incluir instrucciones detalladas y precauciones a seguir durante el proceso de acondicionamiento.

Antes de proceder con el proceso de acondicionamiento, el responsable del área deberá realizar una inspección y verificación de los siguientes puntos:

- 1) Limpieza de las líneas de empaque y etiquetado.
- 2) Limpieza e identificación de áreas y equipos de acondicionamiento.
- 3) Autorización o aprobación del granel a ser acondicionado así como su debida identificación.

- 4) Que el personal designado para el acondicionamiento cuente con la Orden de Acondicionamiento correspondiente donde se tengan las instrucciones por escrito de las operaciones que deberá realizar y que disponga de la indumentaria adecuada para el proceso, incluyendo en ésta su equipo de seguridad y protección personal.
- 5) Que los materiales impresos a ser utilizados cuenten con el número de lote y fecha de caducidad asignados o bien que las máquinas codificadoras estén ajustadas para llevar a cabo la impresión deseada.
- 6) Que todos los materiales correspondan al producto a ser acondicionado.
- 7) Que cada área y equipo cuenten con su bitácora de trabajo la cual debe contener los siguientes datos como mínimo: nombre del área o del equipo que corresponda, fecha, producto por acondicionar en la fecha indicada y su correspondiente número de lote, cualquier operación de calibración o de mantenimiento preventivo si se les ha efectuado y además la firma del responsable de llevar éste registro.

Los resultados obtenidos de ésta inspección se deberán registrar en la Orden de Acondicionamiento así como la certificación de la misma, realizada por personal calificado de la Unidad de Aseguramiento de Calidad.

Durante el proceso de acondicionamiento se llevan a cabo los controles en proceso que se indiquen en la Orden de Acondicionamiento; los resultados obtenidos de dichos controles deberán documentarse en ésta misma, teniendo especial cuidado de registrar todos los eventos para poder mantener bajo control el proceso de acondicionamiento.

Una vez que se haya finalizado el acondicionado de un producto, se deberá realizar un cálculo de los rendimientos obtenidos, documentando cualquier variación en el rendimiento así como la justificación pertinente para cada caso.

Se deberá tener un estricto control sobre los materiales impresos y codificados realizando un balance entre el material originalmente impreso, el utilizado y el sobrante; éste último deberá ser destruido en presencia de personal autorizado y los resultados de la destrucción se documentarán en la misma Orden de Acondicionamiento.

Una vez que se ha terminado con el proceso de acondicionamiento, el producto final aún sin liberar se mantendrá debidamente identificado en un área de CUARENTENA.

Para poder proceder a la liberación final del producto para su venta, la Unidad de Aseguramiento de Calidad verificará y revisará que para cada lote de producto manufacturado y acondicionado se cuente con lo siguiente:

- 1) Documentación completa de los Procesos de Manufactura y Acondicionamiento.
- 2) Informes de Análisis con resultados y dictamen de aprobado.
- 3) Documentación requerida por la Secretaría de Salud para la liberación de lotes de producto terminado.

En el caso de RECHAZO de un producto se deberá documentar con todo detalle los hechos que lo ocasionaron, así como una investigación a fondo de los mismos. Dicha investigación se documentará detalladamente para identificar claramente las causas y así evitar la recurrencia de las desviaciones que ocasionaron el RECHAZO del producto.

Un formato que podría ser utilizado para el reporte de Investigación de Desviaciones es el siguiente: (Formato No. 17).

## FORMATO No. 17

R E P O R T E D E I N V E S T I G A C I O N	
	No. DE REPORTE: _____
DESCRIPCION DE LA DESVIACION:	
INVESTIGACION DE LA DESVIACION:	
	INVESTIGADO POR: _____
	FECHA: _____
CONCLUSIONES Y SEGUIMIENTO:	
	RESPONSABLE DEL SEGUIMIENTO: _____
APROBADO POR: _____	
RESPONSABLE DEL DEPARTAMENTO DONDE OCURRIO LA DESVIACION: _____	
RESPONSABLE DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD: _____	

Es de vital importancia mencionar que durante el proceso de acondicionamiento se deberán tomar muestras de producto terminado, mismas que serán utilizadas unas para su análisis final y otras para muestras de retención. Las muestras tomadas deberán quedar registradas en la correspondiente Orden de Acondicionamiento.

En lo que se refiere a las muestras de retención, para su manejo y control se debe generar un sistema de documentación, mismo que será tratado en la sección de Documentación de Aseguramiento de Calidad.

Cuando el producto terminado es liberado, éste pasa al Almacén de Producto Terminado Aprobado donde permanecerá almacenado mientras es distribuido para su venta.

A continuación se presenta un formato para Orden de Acondicionamiento que puede ser utilizado durante éste proceso (Formato No. 18).

## ORDEN DE ACONDICIONAMIENTO

PRODUCTO: _____	LOTE NO.: _____
CODIGO: _____	PRESENTACION: _____
MAESTRO NO.: _____	

ORDEN DE ACONDICIONAMIENTO: _____	FECHA DE CADUCIDAD: _____
RENDIMIENTO ESTANDAR: _____	RENDIMIENTO REAL: _____

PRECAUCIONES: _____
_____
_____
_____

JEFE DE ACONDICIONAMIENTO	JEFE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD
_____	_____
FIRMA	FIRMA

SURTIO/FECHA	VERIFICO/FECHA	MATERIAL	CODIGO	LOTE NO.	CANTIDAD	PROCEDIMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO	REALIZO/FECHA	VERIFICO/FECHA

Además del control interno que se realiza por parte del fabricante para cada uno de los lotes producidos, existen regulaciones sanitarias que exigen un control especial para el manejo de antibióticos y psicotrópicos, desde su adquisición como materia prima hasta su acondicionamiento y distribución como producto terminado.

Dada la importancia de tales controles requeridos por la entidad regulatoria de nuestro país, las siguientes secciones contemplarán la documentación necesaria para el control de antibióticos y de psicotrópicos.

DOCUMENTACION PARA EL CONTROL DE ANTIBIOTICOS (6)

La regulación sanitaria vigente, requiere de un sistema de control de antibióticos por parte del fabricante de medicamentos que contienen ésta clase de materias primas, es por ésta razón que en éste trabajo revisaremos el sistema de documentación involucrado para llevar un adecuado control de éstas materias primas y de los productos terminados que las contienen en su formulación.

El sistema comienza cuando la materia prima antibiótica es recibida por el fabricante ya sea de un proveedor nacional o extranjero, requiriendose como primer paso el certificado analítico del proveedor de dicha materia prima. En el caso de que provenga de un proveedor extranjero se deberá contar con un certificado analítico visado por el país de origen si dicho proveedor no está incluido en los listados de proveedores validados emitidos por la Secretaría de Salud. En el caso de ser proveedor validado, se podrá omitir el trámite de visado de documentación; así mismo al tratarse de un proveedor validado se podrá evitar el trámite de aseguramiento de la materia prima cuando ésta ingresa a nuestro país, facilitando así la liberación del antibiótico por parte de la Secretaría de Salud.

La vital importancia de trabajar con proveedores validados para la obtención de materias primas a utilizar en la Industria Farmacéutica, es remarcada con lo mencionado en los puntos anteriores.

Una vez que se ha recibido la materia prima (antibiótico) y ha sido liberada por un Verificador Sanitario en una visita realizada a las instalaciones de la planta fabricante, se procederá a tramitar ante la Secretaría de Salud la Solicitud de Uso de Materia Prima Antibiótica, asentando los siguientes datos en dicha solicitud:

- \* Nombre del antibiótico
- \* Número de lote
- \* Cantidad recibida
- \* Fecha de fabricación
- \* Fecha de caducidad
- \* Número de factura
- \* Número del permiso de importación
- \* Procedencia del antibiótico

A ésta solicitud se deberá anexar el certificado analítico del país de origen, así como el de la empresa que lo compra. También será necesario anexar una "HOJA DE DESCARGO DE ANTIBIOTICOS" donde la Secretaría de Salud

autorizará la cantidad de materia prima recibida y además la fecha de caducidad específica para ese lote de antibiótico.

En ésta Hoja de Descargo de Antibióticos se anotará cada cantidad surtida de materia prima antibiótica indicando el nombre y número de lote en que ha sido utilizada así como los saldos después de realizado el surtido; será necesario también anotar el número de piezas teóricas a obtenerse y el número de piezas reales obtenidas incluyendo las cantidades correspondientes a las mermas resultantes del proceso. De las piezas reales obtenidas que son liberadas para su venta, será necesario llevar un registro detallado de su distribución.

Esta información se conservará para cada lote autorizado por la Secretaría de Salud y será necesaria su presentación en cada ocasión que sea solicitada por la Unidad Regulatoria.

A continuación se presenta el formato no. 19 como ejemplo de una Hoja de Descargo de Antibióticos:



DOCUMENTACION PARA EL CONTROL DE PSICOTROPICOS (7,10)

La legislación sanitaria vigente pone una especial atención al manejo de psicotrónicos que se tienen dentro de la Industria Farmacéutica así como a la venta de productos controlados del tipo de estupefaciente, por lo que en ésta sección se mencionan los documentos necesarios para su control.

Los psicotrónicos son controlados por la Secretaría de Salud desde el momento en que se solicita un permiso para compra de materias primas psicotrónicas, ya sea dentro del mercado nacional o bien de importación.

Es necesaria una visita de balance de psicotrónicos a fin de verificar la necesidad real que dé origen al trámite del permiso de adquisición de éstas substancias; en éstas visitas es necesario que el Responsable Sanitario de la empresa presente un libro de control de psicotrónicos donde se documente la cantidad que ha sido recibida de éstos materiales, de quién han sido adquiridos, bajo qué permiso de adquisición se ha amparado dicha compra, así como todos los descargos que se han hecho del material, indicando en qué lotes de producto ha sido utilizado y en qué cantidades ha sido surtido.

Dependiendo de la clasificación de psicotrópico que se trate puede ser necesario que un Verificador Sanitario de la Secretaría de Salud certifique el surtido de la materia prima en cuestión y hasta el proceso de mezclado o dilución final, pudiendo también cubrir en ésta revisión el proceso de manufactura involucrado, necesario para obtener finalmente un producto farmacéutico; durante todo éste proceso se maneja documentación que es muy importante conservar adecuadamente a fin de tener cubierto este requerimiento legal indicado por nuestras autoridades sanitarias.

Es por lo anterior que los siguientes documentos deben ser manejados y conservados por personal responsable de la empresa:

\* Libro de control de psicotrópicos

Donde, como fue mencionado anteriormente, se llevará a cabo el balance de éstos materiales (control de entradas y salidas)

\* Actas de balance de psicotrópicos

Emitidas por Verificadores Sanitarios de la Secretaría de Salud donde se anotarán todos los hechos observados durante las visitas.

\* Permisos de adquisición de psicotrópicos

Estos son otorgados por la Secretaría de Salud después de practicar los balances de psicotrópicos necesarios.

En éstos permisos se indicarán la cantidad autorizada a adquirir así como al proveedor autorizado para ésta operación.

\* Orden de Fabricación

Donde se manifiestan las cantidades de psicotrópicos a utilizar por parte de la empresa farmacéutica, indicando en qué lote de producto se utilizarán estos materiales.

Otra situación en la cual también es necesario que intervenga la Secretaría de Salud, es la venta de productos controlados del tipo de los estupefacientes mencionados en la Ley General de Salud.

Para la venta de éstos productos psicotrópicos del Grupo II (estupefacientes), es necesario que el productor del medicamento solicite al comprador un permiso otorgado por la Secretaría de Salud donde se autorice tanto el producto como la cantidad, indicando la vigencia de éste permiso para poder llevar a cabo la venta. Además de éste requisito, el Responsable Sanitario de la empresa productora deberá descargar en un libro especial de Control de Producto Psicotrópico, información tal como: número de permiso otorgado por la Secretaría de Salud, cantidad de piezas autorizadas, nombre de la persona o razón social a quien se

autoriza realizar la compra, vigencia del permiso y datos de la factura de venta.

Periódicamente la Secretaría de Salud, por medio de Verificadores Sanitarios, realizará visitas de revisión de éste sistema. Durante dichas visitas el personal designado por la Secretaría revisará los permisos originales otorgados que amparen la venta del producto psicotrópico del Grupo II así como las facturas emitidas por el fabricante y los descargos hechos en el libro de control de psicotrópicos; los permisos originales de venta serán entregados al Verificador Sanitario, así como copias de las facturas de venta, a fin de que la Secretaría realice sus balances de permisos emitidos contra productos adquiridos por las personas o instituciones que utilizan éstos productos.

Es por todo lo anteriormente indicado que el control de la documentación de psicotrópicos en una empresa farmacéutica juega un papel tan importante.

DOCUMENTACION DE MAQUILAS (1,3,6)

Una vez que hemos cubierto los temas de documentación que ha de manejarse durante los procesos de manufactura y de acondicionamiento de un producto farmacéutico, es importante mencionar que existen ocasiones en que una planta farmacéutica requiere de un servicio de manufactura o acondicionamiento de un producto farmacéutico por un tercero.

Entre las causas que pueden motivar la contratación de éste servicio se pueden citar las siguientes:

1. Mayor demanda de un producto y que ésta sobrepase la capacidad instalada del titular del registro sanitario del mismo.
2. Descompostura de maquinaria del titular del registro, que le impida poder satisfacer las necesidades del mercado.
3. Manejo de principios activos que puedan tener un riesgo potencial para la línea de productos que normalmente maneja el titular del registro y que puedan ser manejados adecuadamente por un maquilador, etc.

Cuando cualquiera de éstas causas o algunas otras más se presenta, surge la necesidad de manufacturar o acondicionar un producto en instalaciones que no son las del

titular del registro del producto. Para ésto es necesario que exista todo un sistema de documentación de ésta relación, la cual deberá comenzar con una auditoría a las instalaciones y sistemas del maquilador con el fin de calificarlo y poder manejarlo como una extensión de la planta farmacéutica, localizada en un lugar distinto al que normalmente se fabrica el producto. Una vez realizada la auditoría por personal calificado y autorizado por la empresa, ésta relación deberá plasmarse en un contrato donde deberán ser claramente entendidas y aceptadas las responsabilidades tanto del maquilador como del titular del registro o contratante, cumpliendo ambos con las disposiciones regulatorias vigentes.

La auditoría al maquilador y el contrato de servicios serán dos documentos base para poder iniciar con ésta relación comercial.

En el contrato de maquila se deberá contemplar que la responsabilidad final del producto debe ser asumida por el titular del registro sanitario.

Dentro de los documentos importantes a ser conservados por ambas partes contratantes se deberán contemplar los siguientes:

- 1) Licencias y permisos vigentes expedidos por las autoridades competentes.
- 2) Autorización de maquila expedida por la Secretaría de Salud donde se indique claramente la cantidad autorizada para ser maquilada y el tiempo de vigencia de ésta autorización. Esta puede ser otorgada para la maquila de un solo lote o bien, en base a un programa anual o de determinado período presentado por el titular del registro del producto.
- 3) Hoja de descargo de las distintas partidas realizadas donde la limitante a ser producida por el maquilador sería la autorizada por la Secretaría de Salud.
- 4) El contratante deberá proporcionar toda la información necesaria referente a la manufactura y control de calidad del producto tales como: precauciones especiales para el manejo del producto en cuestión, orden de fabricación, orden de acondicionamiento, procedimientos analíticos del producto en proceso, granel y terminado, etc.
- 5) Una vez terminado el proceso solicitado por el titular del registro, el maquilador deberá entregar al contratante toda la documentación referente al proceso realizado ya sea manufactura o acondicionamiento, así como los documentos de control de calidad del producto, incluyendo en éstas la orden de fabricación o acondicionamiento debidamente llenada, un certificado

analítico que contemple los resultados obtenidos durante el análisis del producto en proceso, a granel y terminado según proceda, un registro de rendimientos a distintas etapas del proceso con sus correspondientes investigaciones en el caso de que los rendimientos esperados no se hallan cumplido, además de un registro de las mermas obtenidas durante el mismo.

Una vez finalizada la maquila se deberá realizar un balance de materiales donde se contemple todo lo entregado al maquilador por parte del contratante o titular del registro y todo el producto que el maquilador entrega una vez realizada la operación de manufactura y/o acondicionamiento contratada.

Por todo lo anteriormente expuesto, es necesario establecer un sistema de documentación que permita garantizar que cada material o producto en proceso o granel que sale de la planta farmacéutica titular para ser procesado en otras instalaciones ha sido autorizado por la Secretaría de Salud para su procesamiento como maquila, para lo que se sugiere el siguiente formato de SOLICITUD INTERNA DE AUTORIZACION DE MAQUILA (Formato No. 20), con el objeto de que el departamento de producción o acondicionamiento soliciten a Aseguramiento de Calidad que autorice salir de la planta aquellos materiales y productos que serán

maquilados. Esta autorización deberá ser dada basandose en la Autorización de Maquila otorgada por la Secretaría de Salud, verificando si está vigente.

Este formato también ayudará a registrar cantidades que salen de la planta y las que retornan ya procesadas, con lo cual se puede detectar cualquier desviación en rendimientos.

## SOLICITUD INTERNA DE AUTORIZACION DE MAQUILA

66

A. SOLICITANTE: _____		FIRMA: _____		FECHA: _____	
AREA QUE SOLICITA _____					
AUTORIZADA POR: _____		_____			
GERENCIA DE PLANTA _____		ASEGURAMIENTO DE CALIDAD _____			
MAQUILADOR: _____					
PRODUCTO: _____		LOTE NO.: _____			
FECHA DE CADUCIDAD: _____		CANTIDAD: _____			
TIPO DE MAQUILA: _____					
FABRICACION: [ ]		ACONDICIONAMIENTO: [ ]		OTROS: _____ [ ]	
ENVASADO PRIMARIO: [ ]		IMPRESION O GRABADO: [ ]			
DETALLAR OPERACION Y MOTIVO DE LA MAQUILA: _____					
_____					
_____					
B. FECHA SOLICITUD DE TRAMITE ANTE S.S.: _____ RESPONSABLE: _____					
AUTORIZACION DE MAQUILA ANTE S.S.Nº: _____		VIGENCIA: _____			
Nº. DE ANALISIS: _____		FECHA DE REANALISIS: _____			
DETALLAR CANTIDAD ENTREGADA AL MAQUILADOR:					
PESO BRUTO: _____		EQUIVALENTE A: _____			
PESO TARA : _____		Nº. DE UNIDADES: _____			
PESO NETO : _____		Nº. DE PIEZAS: _____			
VO.BO. A. DE C.: _____		FECHA: _____			
ENTREGO: _____		FECHA: _____			
C. RETORNO DEL PRODUCTO MAQUILADO:					
CANTIDAD: PESO BRUTO _____		Nº. DE UNIDADES: _____			
PESO TARA _____		Nº. DE PIEZAS: _____			
PESO NETO _____		MERMA: _____			
DOCUMENTOS RECIBIDOS:					
● CONTROLES EN PROCESO [ ]		● RENDIMIENTOS [ ]			
● CERTIF. ANALITICO DEL PROV. [ ]		● JUSTIFICACION DE MERMA [ ]			
● FACTURA (COPIA) [ ]		● OTROS (ESPECIFIQUE) _____ [ ]			
RECIBIO: _____		VO. BO. A. DE C.: _____			

DOCUMENTACION DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD  
(1,2,4,5,6,8,9)

Durante el desarrollo de las secciones anteriores se han mencionado documentos que son generados por el Departamento de Aseguramiento de Calidad o bien, que son parte de las Ordenes de Fabricación y Acondicionamiento donde interviene éste departamento.

Hemos dejado una sección especial para tratar el sistema de Documentación de Aseguramiento de Calidad, ya que éste departamento se involucra en todas y cada una de las diferentes etapas de los procesos de fabricación, desde la solicitud, recepción y liberación de materiales, hasta su transformación a productos farmacéuticos.

Para poderse adentrar mejor al Sistema de Documentación de Aseguramiento de Calidad, se tratarán por separado cada una de las áreas de éste departamento es decir, el Area de Inspección y el Area de Laboratorio de Control de Calidad, las cuales deberán contar con manuales de operación para cada uno de sus equipos, así como registros de calibración, bitácoras de trabajo y programas de mantenimiento preventivo para sus áreas y equipos.

AREA DE INSPECCION:

El personal del Area de Inspección es responsable de llevar a cabo el control de cada uno de los procesos que se realizan en una planta farmacéutica, con el objeto de garantizar que cumple con los estándares de calidad especificados para cada material o producto farmacéutico.

Su función inicia desde la solicitud de materiales, donde éste deberá proporcionar al Departamento de Compras un listado de materiales, en el que deberá incluir para cada material el nombre del (los) proveedor (es) autorizado (s) para la compra.

Posteriormente, al arribar los materiales a la planta, procede al muestreo, inspección y evaluación de los materiales de acondicionamiento para dar su dictamen en base a los resultados obtenidos, para lo cual utiliza un Informe de Verificación de Materiales de Acondicionamiento (Formato no. 6), mismo que archiva en forma consecutiva para cualquier duda o estudio posterior que se requiera y coloca etiquetas según el dictamen dado: Aprobado (Formato no. 9) o Rechazado (Formato no. 10), en cada contenedor para que éste pueda ser utilizado o retirado del Almacén.

En lo que se refiere a materias primas, cuando éstas se reciben en la planta, Inspección procede a su muestreo e inspección visual para después turnarlas al Laboratorio de Control de Calidad para su análisis, utilizando el formato no. 8 Control de Muestras para Análisis.

Cuando Inspección recibe los resultados de Laboratorio de Control de Calidad, emite las etiquetas de identificación según el dictamen dado y las coloca en cada contenedor de las materias primas.

Hasta ésta etapa la documentación que se maneja en Inspección es:

- \* Listado de proveedores
- \* Libretas de Registro de Materiales
- \* Informe de Verificación de Mat. de Acond.
- \* Etiquetas de información de dictamen
- \* Control de Muestras para Análisis
- \* Manuales de especificaciones de materiales

y a su vez requiere de manuales de procedimientos estándares de operación que describan claramente las operaciones a realizar durante los procesos de recepción, muestreo y liberación de materiales, así como registros de nivel de calidad de los materiales recibidos para lo cual se sugiere el siguiente formato (No. 21) en el cual se puede llevar un record de calidad ya sea por materiales, o bien por

proveedores, los cuales serán de gran utilidad para el programa de desarrollo de proveedores. En dicho formato se manejan los dictámenes de Aprobado, Liberado y Rechazado, aclarando que el Liberado se refiere a aquellos materiales que no cumplen con lo solicitado, por estar alguna de sus especificaciones fuera de límite, pero ésta desviación no afecta ni la calidad del producto, ni el proceso en que será utilizado.



Dentro de la etapa de muestreo de materiales, el personal responsable de ésta actividad también toma muestras de retención, mismas que son identificadas con las etiquetas para Muestra del formato no. 4 y registradas en un documento para el Manejo y Control de Muestras de Retención, el cual deberá contener datos como: nombre del material, código, número de lote, fecha de recepción, proveedor, condiciones de almacenaje, número consecutivo de muestra de cada material, debiendo ser éste asignado por el inspector para facilitar su localización dentro de los anaqueles o gabinetes del Museo de Muestras de Retención; además deberá indicarse ubicación, tamaño de muestra, solicitudes de muestras de retención y qué uso se le dará a dicha muestra, quién y cuándo la solicitó y finalmente fecha de destrucción. Esta fecha de destrucción deberá ser de 5 años después de haber sido utilizado dicho material o bien hasta un año después de la fecha de caducidad del último producto en que dicha materia prima haya sido empleada.

Posteriormente el área de Inspección interviene en el proceso de Surtido, verificando que áreas y equipos cumplan de acuerdo a lo indicado en la Sección de Documentación de Surtido, debiendo dejar asentada dicha verificación en la Orden de Fabricación o de Acondicionamiento que se esté trabajando.

Después del surtido interviene en la inspección de procesos de manufactura y acondicionamiento en los cuales realiza la verificación de limpieza de personal, áreas y equipo, inspección de todas las etapas del proceso productivo, en las cuales manejará documentos específicos para el registro del control de cada una de las formas farmacéuticas que se elaboren en la planta. Dentro de éstos registros tenemos, de manera general, los siguientes:

TABLETAS: registros de control de peso, de friabilidad, dureza, desintegración, descripción, etc.

LIQUIDOS ORALES: gráficas de control de volumen de llenado o vaciado, torque, descripción, etiquetado, etc.

INYECTABLES: registros del control de Presión de Aire dentro de áreas limpias, controles ambientales durante el proceso de llenado, control de volumen de vaciado, control de muestras tomadas para su verificación, descripción, etc.

CAPSULAS: control de variación de pesos, registros de temperatura y humedad de áreas, descripción, desintegración, etc.

GRAGEAS: control de pesos, desintegración, descripción, etc.

GRANULADOS Y POLVOS: registro de temperatura y humedad de hornos, tiempos de secado, descripción, tamaño de partícula, humedad del granulado o polvo, etc.

LIOFILIZADOS: gráficas de llenado, controles de temperatura y vacío durante los ciclos de liofilización, tiempos

requeridos para cada etapa del proceso como congelación, calentamiento, enfriamiento; controles ambientales del área, descripción, etc.

CREMAS Y UNGÜENTOS: control de variación de pesos, sellado, tamaño de partícula, descripción. etc.

ACONDICIONAMIENTO: registros de verificación de procesos de codificado, etiquetado y empaque, registro de muestras tomadas, control de rendimientos y verificación de destrucción de mermas, etc.

De manera general son documentos que se manejan en el Area de Inspección durante los procesos de manufactura y acondicionamiento de cada lote de producto farmacéutico, mismos que por tratarse de controles de proceso, deberán anexarse al Expediente del Lote de Producto que corresponda, para poder reunir toda la información generada durante la fabricación y acondicionamiento del mismo.

Es importante señalar que en el caso de maquilas todos éstos controles deberán realizarse por el maquilador, por lo que deberá éste entregar dichos registros junto con el producto.

Durante el proceso de acondicionamiento, se toman también muestras del producto terminado al inicio, medio y final del proceso, con objeto de obtener una muestra

representativa de cada lote, para su verificación final, así como para muestras de retención.

Para muestras de retención de producto terminado se debe manejar un registro para el manejo y control de las mismas, debiendo informar lo siguiente: nombre del producto, presentación, dosis, fecha de fabricación, fecha de caducidad, tamaño de muestra, fecha de destrucción, muestra solicitada, quién solicita, fecha de solicitud, motivo de dicha solicitud, número de control de almacenaje y condiciones de almacenamiento.

En el caso de muestras de retención de producto terminado, éstas se deberán almacenar durante 5 años a partir de la fecha de fabricación, o bien hasta un año después de vencida la fecha de caducidad del producto correspondiente.

Como hemos visto, el Area de Inspección interviene en todas las etapas de manufactura y acondicionamiento de un producto farmacéutico, por lo que es importante que cuente también con manuales de procedimientos que describan detalladamente cómo realizar cada uno de los controles de proceso así como la forma de manejar cada uno de los documentos que genera durante la inspección.

También deberá contar con procedimientos estándares de operación para el manejo y control de muestras de retención, así como para la emisión y codificación de documentos, ya que para tener un control adecuado y actualizado de los mismos, se debe asignar un código a cada documento, de tal forma que indique el número de formato, el área a que pertenece y la vigencia del mismo, con lo que se podrá evitar el uso erróneo de éstos.

#### AREA DE LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD:

El Laboratorio de Control de Calidad es el responsable de realizar todas las pruebas y análisis físicos, químicos, biológicos y microbiológicos requeridos para las materias primas y materiales de acondicionamiento, para los productos en proceso, a granel y terminados, con objeto de verificar que cumplen con las especificaciones establecidas.

Para llevar a cabo éstas pruebas y análisis debe contar con un sistema de documentación que permita tanto realizar cada actividad dentro de Prácticas Adecuadas de Laboratorio, como registrar todos los acontecimientos ocurridos y los resultados obtenidos durante las mismas, de tal forma que informen detalladamente y con claridad la calidad de los materiales o productos que han sido verificados.

Este sistema de documentación inicia con Manuales de Especificaciones de cada materia prima y cada producto en proceso, granel y terminado en sus diferentes concentraciones y presentaciones.

Las especificaciones de materia prima deberán contener como mínimo: nombre, código, fórmula y descripción física, descripción de cada una de las pruebas y los métodos analíticos a realizar, así como el equipo a utilizar; límites de aceptación, periodo de reanálisis y la referencia bibliográfica de donde fue tomada.

Las especificaciones de producto ya sea en proceso, granel o terminado deberán incluir lo siguiente: nombre, código y descripción física; especificaciones y descripción de métodos analíticos; límites establecidos para cada prueba o análisis que garanticen la calidad de los productos que se elaboran, equipos a utilizar, periodos de reanálisis y referencias bibliográficas.

De éstos manuales de especificaciones se genera la necesidad de contar con manuales de procedimientos estándares de operación para el manejo de equipos, para el manejo de materiales, para el lavado de material de vidrio; manuales de seguridad en los cuales se debe contemplar tanto el uso y manejo de equipo de protección personal así como

el manejo de sustancias peligrosas y qué hacer en caso de algún derrame de éstas, etc. Estos manuales de procedimientos deberán ser validados para garantizar su entendimiento y seguimiento por el personal responsable de realizar cada actividad propia del Laboratorio de Control de Calidad.

Para poder llevar a cabo los diferentes análisis requeridos, se necesita la utilización de sustancias llamadas estándares de referencia, las cuales deben tener un estricto control de uso, ya que es uno de los factores más importantes en la obtención de resultados de todo análisis, pues su concentración se considera como un patrón contra la muestra que se analiza. De aquí se desprende la necesidad de un procedimiento estándar de operación para el Manejo y Control de Estándares de Referencia, así como de registros de descargo de cada toma para análisis, resaltando el período de vigencia que podrá tener dicha sustancia.

Para reportar el resultado de cada prueba física y análisis se recomienda el uso de libretas debidamente identificadas y foliadas con objeto de poder realizar todos los cálculos y anotaciones necesarias del análisis de cada materia prima o de producto. En ésta libreta se deberá anotar como mínimo el nombre y número de lote de la materia prima o producto, referencia al método o procedimiento

empleado, datos obtenidos durante cada análisis, incluyendo gráficas y espectros, mismos que deberán estar perfectamente identificados; registro de cálculos y resultados correspondientes al análisis del lote, incluyendo las unidades de medida, factores de conversión y los factores de equivalencia; firma y fecha de quien analizó y reportó, además de quien verificó; dictamen, estándar de referencia utilizado si procede, etc.

Dichos resultados deberán ser asentados en el Informe de Análisis de Producto o de Materia Prima (formatos no. 14 y no. 5 respectivamente) según corresponda, con el cual se informará el resultado obtenido.

Dentro de la documentación interna del Laboratorio de Control de Calidad se tienen los sistemas de identificación de soluciones y reactivos de acuerdo a un procedimiento establecido; registros de calidad de productos y materias primas, mismos que son útiles para valorar el comportamiento de estándares de referencia, analistas, proveedores de materias primas, etc.; manuales de seguridad para el manejo de desechos, programas de mantenimiento preventivo de equipos y áreas, control de recepción de reactivos, manual de procedimientos para la preparación de soluciones testigo y valoradas, etc.

Otras de las responsabilidades que se tienen en el Laboratorio de Control de Calidad, son los análisis y controles biológicos y microbiológicos, para lo cual requiere de un sistema de documentación específico que cuente con procedimientos estándares de operación para el manejo y cuidado de animales de laboratorio (conejos, ratones, etc.), registros de control de temperatura de animales, manuales de operación para el manejo y cuidado de cepas microbianas, registros de controles ambientales de las diferentes áreas de manufactura y acondicionamiento, así como de microbiología; bitácoras de trabajo de áreas y equipos, control de calidad de medios de cultivo, manual de lavado de material de microbiología, manual para el manejo de desechos de microbiología, etc.

Los resultados de éstas pruebas biológicas y microbiológicas deberán ser registrados en los formatos establecidos para cada una de ellas, recomendándose transferir al Informe de Análisis de Producto o al de Materia Prima el resultado final de cada prueba, anexando a éste los documentos específicos de las pruebas que fueron realizadas.

Toda la documentación generada en el Laboratorio de Control de Calidad para el informe de resultados de los análisis solicitados, deberán ser turnados al Area de

Inspección para que sean elaboradas las etiquetas de identificación según el dictamen dado por el responsable del Laboratorio de Control de Calidad.

En general, éste es el sistema de documentación mínimo que debe manejar el Departamento de Aseguramiento de Calidad.

DOCUMENTACION DE DISTRIBUCION (1,2)

Como fué mencionado en la sección de documentación de acondicionamiento, una vez que se han cubierto todos los requisitos necesarios para la liberación final de un producto y se ha constituido el expediente del lote, se procederá a transferir el producto al Almacén de Producto Terminado Aprobado para posteriormente proceder a su distribución.

Se deberá mantener un registro de distribución por cada lote de producto, con la finalidad de poder localizar fácilmente a quién fue distribuido el lote en cuestión, en el caso de que sea necesario retirar y recolectar el lote del mercado.

También se recomienda, para llevar a cabo la distribución de un lote de producto, el indicar en cada factura surtida al cliente, la clave del producto, su nombre, su número de lote y cantidad. Este sistema también será de gran utilidad cuando se tenga que localizar un lote determinado en el mercado.

Así como para el surtido de materias primas y materiales se recomendó la utilización de un sistema de

surtido que favorezca la política de primeras entradas - primeras salidas, también es recomendable cuando se habla de la distribución de un producto terminado a fin de asegurar que siempre se surtirá producto cuya fecha de manufactura sea anterior al producto recientemente manufacturado.

Cabe mencionar que es importante manejar un sistema de documentación de quejas y devoluciones ya que éste sistema servirá al fabricante para poder recibir información del cliente en cuanto a cómo percibe éste último al producto manufacturado, debiendo contarse para la implementación del sistema, con documentos donde se registren las quejas y devoluciones, así como las acciones tomadas cuando éstas se presenten, además de las acciones correctivas tomadas dentro de la planta con el principal objetivo de mejorar continuamente la calidad de los productos fabricados por la empresa.

Se debe contar con un procedimiento estándar de operación para el proceso de distribución, el cual debe contemplar la política mencionada de primeras entradas - primeras salidas, así como las precauciones necesarias para preservar la integridad del producto durante su traslado, de tal forma que no se afecten su calidad, seguridad y pureza.

**C O N C L U S I O N E S**

### C O N C L U S I O N E S

De acuerdo a lo tratado en ésta guía, se hace evidente la necesidad de contar con un Sistema de Documentación que demuestre que los productos de una empresa farmacéutica y las condiciones durante su elaboración cumplen con las especificaciones escritas y normas de producción.

El Sistema de Documentación Directa deberá asegurar que, tanto los productos como las materias primas utilizadas para su elaboración, estuvieron bajo un estricto control durante todo su proceso, es decir que desde la solicitud de los materiales se garantizó la calidad requerida para ser comprados y usados en la manufactura y acondicionamiento de los productos de la empresa en particular, habiendo sido también monitoreadas cada una de las etapas de éstas mismas como fué descrito en las secciones que para cada uno de éstos procesos se revisó en ésta guía.

Otra de las ventajas que se obtienen con la implementación de un adecuado Sistema de Documentación Directa, es la consistencia en la calidad obtenida en los productos manufacturados por una empresa farmacéutica, además de que permite el rastreo de los productos y de las materias primas utilizadas en su elaboración en cualquier

momento que se requiera hacer una revisión de las diferentes fases de proceso.

El sistema de documentación en general deberá ser fácil de manejar, de tal forma que favorezca el flujo de los procesos y no que los entorpezca, por lo que al diseñar un sistema de documentación se deberá considerar el para qué, qué, cuándo y cómo documentar.

Como lineamientos generales un sistema de documentación deberá contemplar:

- \* Los registros que se requieren según las etapas del proceso
- \* La manera en que se deberá manejar su archivo
- \* El período que deberán ser retenidos
- \* Causas de modificación, destrucción o alguna otra disposición.

El manejo adecuado del sistema de documentación directa descrito en éste trabajo ayudará a la conjunción del expediente técnico de cada lote de producto elaborado, el cual deberá contener la documentación generada durante el proceso de manufactura y acondicionamiento, como son: Orden de Fabricación y de Acondicionamiento, registros de control de proceso, informes analíticos que cubran cada una de las etapas, investigación de desviaciones a proceso si se

presentan y, en el caso de maquilas, aquellos documentos generados por el maquilador.

Como punto final, el manejo de un sistema de documentación adecuado asegurará la obtención de productos farmacéuticos que satisfagan tanto las especificaciones de diseño como las necesidades del cliente, el cual puede ser uno mismo, quien busca un producto que sea puro, seguro y de la más alta calidad que garantice el efecto terapéutico para el cual fue diseñado.

E X P E D I E N T E  
T E C N I C O

---

## D O C U M E N T A C I O N

PAQUETE DE PRODUCCION

- \* ORDEN DE FABRICACION (AJUSTE DE POTENCIA, FIRMAS Y FECHAS DE QUIEN LO HIZO Y QUIEN LO CHECO
- \* PROCEDIMIENTO DE FABRICACION
  - ° FIRMAS DE QUIEN LO REALIZO Y QUIEN VERIFICO
  - ° FECHAS
  - ° OBSERVACIONES
- \* ETIQUETAS DE IDENTIFICACION DE MATERIAS PRIMAS SURTIDAS
- \* LIBERACION DE AREAS Y EQUIPOS
  - ° FABRICACION
  - ° ENVASADO
    - ASEPTICO
    - NO ASEPTICO
- \* CONTROLES DE PROCESO
  - ° GRAFICAS
  - ° REGISTROS DE TEMPERATURA, TIEMPO, HUMEDAD, PESOS, VOLUMEN, ETCETERA
- \* VALES DE ENTRADA A GRANEL
- \* JUSTIFICACIONES
- \* PARA MAQUILAS:
  - ° SOLICITUD DE MAQUILA AUTORIZADA POR LA SECRETARIA DE.SALUD
  - ° SOLICITUD INTERNA DE MAQUILA DEBIDAMENTE REQUISITADA
  - ° CONTROL DE PROCESOS POR PARTE DEL MAQUILADOR

D O C U M E N T A C I O N  
PAQUETE DE ACONDICIONAMIENTO

- \* ORDEN DE ACONDICIONAMIENTO
- \* PROCEDIMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO
  - ° CONTROLES
  - ° FIRMAS Y FECHAS DE QUIEN LO HIZO Y QUIEN LO CHECO
  - ° OBSERVACIONES
- \* CAJA, ETIQUETA Y/O TIRA DE CELOPOLIAL, BLISTER O POLICEL APROBADOS DE IMPRESION
- \* VALE DE ENTRADA A PRODUCTO TERMINADO
- \* JUSTIFICACIONES
- \* EN CASO DE MAQUILAS:
  - ° SOLICITUD DE MAQUILA AUTORIZADA POR LA SECRETARIA DE SALUD
  - ° SOLICITUD INTERNA DE MAQUILA DEBIDAMENTE REQUISITADA
  - ° CONTROL DE PROCESO POR PARTE DEL MAQUILADOR
- \* JUSTIFICACIONES DE RENDIMIENTOS

**D O C U M E N T A C I O N**  
**PAQUETE DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD**

\* **CONTROLES DE PROCESO DE:**

- FABRICACION
- ENVASADO PRIMARIO
- LOTEADO
- ACONDICIONADO
- MAQUILAS

\* **REPORTES DE ANALISIS DE:**

- ANALISIS EN PROCESO
  - FISICOQUIMICOS
  - MICROBIOLOGICOS
  - BIOLOGICOS
- ANALISIS DE PRODUCTO TERMINADO
  - FISICOQUIMICOS
  - MICROBIOLOGICOS
  - BIOLOGICOS
- CERTIFICADO DE ANALISIS DEL MAQUILADOR SI PROCEDE

**B I B L I O G R A F I A**

B I B L I O G R A F I A

- 1) CIPAM. Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica.  
3a. Ed. México, 1989.
- 2) Food and Drug Administration.  
Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing and Holding.  
Federal Register.  
February 13, 1986.
- 3) Steinborn L. (Ed.)  
The Quality Assurance Manual for the Pharmaceutical and Medical Device Industries.
- 4) World Health Organization (Ed.)  
Prácticas Adecuadas para la Fabricación y la Inspección de la Calidad de los Medicamentos Actas Oficiales de la Organización Mundial de la Salud No. 226 Anexo 12 (1975).
- 5) CIPAM. Guía de Procedimientos Adecuados de Laboratorio Analítico.  
Monografía Técnica No. 2  
México, 1988

- 6) **Guía de Validación de Proveedores**  
**Dirección General de Control de Insumos para la Salud,**  
**S.S.A.**  
**México, 1990.**
  
- 7) **Ley General de Salud**  
**3a. edición**  
**Ed. Ediciones Andrade S.A.**  
**México, 1991.**
  
- 8) **Personeus, G.R., Ascione, P. "Preparation and Use of Drug**  
**Master Files in The Pharmaceutical Industry"**  
**Journal of Parenteral Science and Technology. 35/2/62-69**  
**(1981)**
  
- 9) **Blockstein W. L. (Ed.)**  
**Control Procedures in Drug Production Master - Formula and**  
**Batch - Production Records a Necessary Part of Good**  
**Manufacturing Practice.**  
**University of Wisconsin - Extension Services in Pharmacy**  
**United States of America (1966).**

10) Diario Oficial de la Federación.

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios.

Tomo CDXII No. 11

México, D. F., Lunes 18 de enero de 1988.