

76



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

GUIA PARA VERIFICAR LAS BUENAS PRACTICAS DE  
FABRICACION EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA  
DEDICADA A LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS  
PARA USO HUMANO

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
VAZQUEZ MIRANDA ELENA ADELA

N A M  
FES  
ARAGOZA



O NUMERO EJE  
MUESTRA REALIZACION

DIRECTOR DE TESIS: Q. CARLOS LARIOS CARDENAS

MEXICO, D.F.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA 2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

*AGRADECIMIENTOS*

*A DIOS*

*Por permitirme vivir y  
realizar uno de mis sueños.*

*A mi Padre (†)*

*Por su amor, su confianza, su apoyo y por la mejor de las herencias: MI VIDA  
Siempre estarás conmigo  
Dios te bendiga PAPITO*

*A mi Madre*

*Por su amor, sus consejos, su fortaleza y su apoyo brindado a lo largo  
de mi vida.  
Gracias Mamita.  
LA QUIERO MUCHO.*

*A mis Hermanos y familiares*

*Por su cariño y apoyo incondicional esperando que sigamos tan unidos  
como hasta ahora.*

*Al amor de mi vida: Bernardino*  
*Por llenar mi vida de ilusiones, de esperanzas y mucho amor*  
*por tu confianza y apoyo incondicional*  
*Gracias por existir y coincidir*  
*TE AMO*

*A la familia Aguilar Cardona*  
*Por su cariño, aceptación y respeto.*

*Por las facilidades brindadas para realizar la parte experimental de este trabajo:*  
*IQ. Ricardo González, QFB. Juan Monroy, ING. Pablo Gazca,*  
*QBP. Carlos Vázquez y TQI. Miguel Monge.*

*Mi especial agradecimiento a:*  
*QFB. Gerardo Cedillo, QFB. Miguel A. Bernard, QFB. Jaime Ramírez y*  
*QFI. Esperanza Dávila, Por haberme dado la oportunidad de crecer como persona, por*  
*compartirme sus conocimientos y experiencias y por formar parte de mi vida*  
*profesional.*

*A Silvia y Elva*  
*Por su linda y valiosa amistad.*

*Gracias al Q. CARLOS LARIOS CARDENAS, Director de Aseguramiento de Calidad,  
Laboratorios Armstrong de México S.A. de C.V.*

*Por su gran valor humano, su experiencia compartida y ayuda incondicional para  
realizar este trabajo.*

*Gracias al jurado del examen profesional por su tiempo empleado en la revisión de este  
trabajo y las sugerencias hechas para enriquecerlo:*

*QFB. Domitila Burgos, M en C. Beatriz Espinosa, QFB. Ma. Martha Ugalde y  
QFB. Ma. Cirenía Sandoval.*

*A todas aquellas personas que han compartido su tiempo, amistad, conocimientos y  
experiencias conmigo  
Gracias.*

## INDICE

|  |    |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN  | i  |
| 2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA  | 1  |
| 2.1. BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA EN LOS E.U.A.                           | 1  |
| 2.1.1. FUNDAMENTACIÓN DE LAS REGULACIONES cGMP                               | 2  |
| 2.2. BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA A NIVEL MUNDIAL                         | 3  |
| 2.2.1. NORMAS PROVISIONALES SOBRE LA INSPECCIÓN DE FABRICANTES FARMACÉUTICOS | 5  |
| 2.2.2. FUNCIÓN DEL INSPECTOR   | 7  |
| 2.2.3. PROCESO DE INSPECCIÓN   | 8  |
| 2.2.3.1. INSPECCIÓN DE RUTINA  | 8  |
| 2.2.3.2. INSPECCIÓN CONCISA  | 8  |
| 2.2.3.3. INSPECCIÓN DE SEGUIMIENTO (REVALORACIÓN O REINSPECCIÓN)             | 9  |
| 2.2.3.4. INSPECCIÓN ESPECIAL   | 9  |
| 2.2.4. REVISIÓN DE SISTEMAS DE CALIDAD                                       | 10 |
| 2.2.5. FRECUENCIA Y DURACIÓN DE LAS INSPECCIONES                             | 10 |
| 2.2.6. CONDUCCIÓN DE LA INSPECCIÓN   | 11 |
| 2.2.7. REPORTE   | 13 |
| 2.2.8. ACCIONES REGULATORIAS   | 14 |
| 2.3. LA REGULACIÓN SANITARIA EN MÉXICO                                       | 15 |
| 2.3.1. PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DE LAS BUENAS PRACTICAS DE FABRICACIÓN       | 16 |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA  | 20 |
| 4. HIPÓTESIS   | 21 |
| 5. OBJETIVO GENERAL  | 22 |
| 5.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS   | 22 |
| 6. DIAGRAMA DE FLUJO   | 23 |
| 7. METODOLOGÍA   | 24 |
| 8. RESULTADOS  | 25 |

## 1. INTRODUCCIÓN

La Secretaría de Salud quien es la instancia oficial responsable de determinar y verificar los requisitos que deben cumplir los establecimientos dedicados a la fabricación de medicamentos para uso humano, elaboró y emitió la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 referente a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). en la cual se establecen los requisitos que deberán cumplir dichos establecimientos durante los procesos de fabricación que les permita garantizar así la calidad de sus productos.

Tomando como base esta norma, se diseñó una guía práctica en forma de cuestionario para verificar el cumplimiento de las BPF en establecimientos de la Industria Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos para uso humano.

Se elaboró la guía y se sometió a aprobación con el director del proyecto. Una vez aprobada la guía, se presentó el proyecto a los responsables de 4 laboratorios farmacéuticos, 2 de ellos nacionales y 2 transnacionales a quienes se les solicitó la autorización para realizar la evaluación de la efectividad y aplicabilidad de la guía en su establecimiento. Se omitieron los nombres de los laboratorios participantes a petición de los mismos.

Aprobada la guía por los responsables de los laboratorios, se determinó su aplicabilidad realizando entrevistas a los responsables de cada área del laboratorio en cuestión así como visitas guiadas por las diferentes áreas del laboratorio, obteniendo respuestas y comentarios favorables para cada uno de sus capítulos.

El total de las preguntas de la guía aplicaron a los cuatro laboratorios evaluados independientemente de su giro nacional o transnacional, sin embargo se presentaron casos específicos en cada uno de ellos, ya que algunas partes de la guía no se evaluaron debido a que

el laboratorio no contaba o no requería de las condiciones y/o características a verificar. Además se observó la facilidad y rapidez con que se inspeccionó el cumplimiento de las BPF en cada uno de los laboratorios evaluados.

Por lo anterior podemos decir que la guía diseñada puede ser utilizada como una herramienta práctica y confiable para que los laboratorios farmacéuticos que así lo requieran verifiquen periódicamente el cumplimiento de las BPF y garanticen la calidad de sus productos, además permite detectar fácilmente cualquier situación inconveniente que pueda ser sujeta de mejoras continuas, con la finalidad de optimizar los recursos y obtener así productos de calidad uniforme.



## 2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

### 2.1. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA EN LOS E.U.A.

Las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP por sus siglas en inglés "Good Manufacturing Practices") surgieron como reacción del gobierno de los Estados Unidos a una serie de sucesos que hicieron evidente la necesidad de una regulación que controlara la *manufactura de medicamentos y alimentos para consumo humano*.

A consecuencia de algunas publicaciones realizadas en los Estados Unidos en las que se *describían las condiciones del manejo de productos de uso y consumo humano*, el congreso de los Estados Unidos creó en 1906 las primeras leyes federales sobre medicamentos y alimentos con el fin primordial de prevenir adulteraciones. De esta forma nació una entidad gubernamental que se conoce hoy como la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés "Food and Drug Administration")

En 1938 la FDA emitió a consecuencia de un incidente que causó la muerte a cientos de personas, una acta federal sobre Alimentos, Fármacos y Cosméticos, que se convertiría en las primeras GMP, en las que el mensaje principal era poder demostrar la seguridad del producto. Esta acta requería que los establecimientos presentaran ante la FDA evidencias de seguridad de sus productos antes de comercializarlos. Para 1962, también como resultado de otro incidente, la FDA requiere además que la *Industria Farmacéutica no sólo demuestre la seguridad de los productos sino también su eficacia*.<sup>1</sup>

En el Federal Register del 20 de junio de 1963 (28 FR 6385), la FDA publicó las primeras regulaciones cGMP (por sus siglas en inglés "Current Good Manufacturing Practices", ahora codificadas como CFR 21 partes 210 a 226) en donde se dictaron las disposiciones sobre las

buenas prácticas de fabricación que deben seguirse en la elaboración, envasado y tenencia de productos farmacéuticos terminados.<sup>2</sup>

La FDA ha modificado estas regulaciones varias veces desde 1963 para asegurar que reflejen el nivel de control necesario y que incorporen la tecnología actual a un grado tal que influya en el cumplimiento de las cGMP.<sup>2,3</sup> Las principales modificaciones a las regulaciones cGMP se publicaron en los Federal Registers del 15 de enero de 1971 (36 FR 601), 29 de septiembre de 1978 (43 FR 45014) y 20 de enero de 1995 (60 FR 4087).

La última modificación fue el resultado de una evaluación exhaustiva de las regulaciones cGMP de acuerdo con la Ley de Flexibilidad Regulatoria (Regulatory Flexibility Act) (pub. L.96-354). Durante esta evaluación, la FDA solicita al público sus comentarios con respecto a cualquier regulación que pudiera parecer innecesariamente costosa, gravosa o carente de beneficio público. Las modificaciones que finalizaron en enero de 1995 se basaron en los comentarios recibidos, así como en la experiencia de la FDA en la aplicación de estas regulaciones.

### 2.1.1. FUNDAMENTACIÓN DE LAS REGULACIONES cGMP.

A partir del desarrollo de las regulaciones cGMP, la FDA ha equilibrado la necesidad de contar con estándares precisos y fácilmente comprensibles, que eliminen tanto los cumplimientos como los esfuerzos gravosos, con la necesidad de estimular la innovación y el desarrollo de mejores tecnologías de manufactura, continúa equilibrando estos aspectos como parte del proceso de regulación y eligiendo los medios de regulación más adecuados a cualquier aspecto particular del proceso de manufactura, se esfuerza en proporcionar a los fabricantes la libertad respecto a cómo lograr el nivel de control necesario bajo las cGMP, reconociendo que en algunos pocos casos se requiere una mayor orientación de la Agencia debido al daño potencial y al estrecho

rango de medias aceptables para lograr un objetivo cGMP específico o para obtener un estándar uniforme para toda la industria.

Las regulaciones cGMP se basan en conceptos fundamentales de aseguramiento de calidad: 1) la calidad, la seguridad y la efectividad deben diseñarse e integrarse al producto; 2) la calidad no puede inspeccionarse o probarse en un producto terminado; y 3) cada paso del proceso de manufactura debe controlarse para maximizar la probabilidad de que el producto terminado sea aceptable. Para lograr estos objetivos, la Agencia debe reevaluar y modificar periódicamente las regulaciones cGMP para incorporar los avances tecnológicos que brinden una mayor seguridad al proceso de fabricación. Así como la tecnología y el conocimiento científico evolucionan, también evoluciona el entendimiento del material crítico, el equipo y las variables de proceso que deben definirse y controlarse para garantizar la homogeneidad y la conformidad con las especificaciones apropiadas del producto final.

Las regulaciones cGMP no lograrían sus propósitos estatutarios si éstos no se reevaluaran periódicamente para detectar y eliminar disposiciones obsoletas, o bien modificar aquellas que ya no reflejen el nivel de control de calidad que la tecnología actual dicta y que la mayoría de los fabricantes haya adoptado. La FDA se ha empeñado en asegurar que el proceso de fabricación de medicamentos dé como resultado consistente productos que sean seguros y tengan la calidad y la pureza que pretenden tener, a la vez que reconoce el interés de las empresas en mantener cierta libertad en el logro del nivel de control necesario para cumplir con las cGMP.<sup>2</sup>

## 2.2 BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA A NIVEL MUNDIAL

El primer proyecto de norma de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre las GMP fue preparada en 1967 por un grupo de especialistas, y posteriormente se presentó en la Vigesimoprimerá Asamblea de Salud Mundial bajo el título de "Proyecto de norma para las

Buenas Prácticas de Manufactura en la Fabricación y Control de Calidad de Fármacos y Especialidades Farmacéuticas" y se aceptó.

En 1968 el texto fue analizado por el Comité de Expertos de la OMS con respecto a las Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas y se publicó como un anexo a su vigesimosegundo reporte; el texto se reprodujo (con algunas revisiones) en 1971 en el Suplemento de la Segunda Edición de la Farmacopea Internacional.

La Asamblea de Salud Mundial recomendó en el acuerdo WHA 22.50 (1969) la primera versión del Esquema de Certificación de la OMS sobre la calidad de productos Farmacéuticos que circulan en el Comercio Internacional y al mismo tiempo aceptó el texto de las GMP como parte integral del Esquema.

En 1975 las versiones revisadas, tanto del Esquema de Certificación como del texto de las GMP, se aprobaron. Desde entonces el Esquema de Certificación se ha ampliado para incluir la certificación de: Productos de Veterinaria administrados a animales de consumo, Materias primas para uso en formas farmacéuticas, cuando están sujetas a control de acuerdo con la legislación del estado exportador y del importador, e Información sobre seguridad y eficacia. (acuerdo WHA 41.18, 1988).

A partir de esta fecha se a logrado un desarrollo considerable en las GMP y han aparecido importantes documentos nacionales e internacionales, incluyendo nuevas revisiones, como son:

- Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice 1983. Londres, Her Majesty's Stationary Office, 1983 (Guía Naranja) (sustituida por la Guía EEC 1992).

- *Bonnes Pratiques de Fabrication et de Production Pharmaceutiques*. Paris, Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale, Secrétariat d'État chargé de la Santé, Direction de la Pharmacie et du Médicament, 1985. (sustituida por la Guía EEC 1992).
- *ASEAN Good Manufacturing Practices Guidelines*, 2a. ed., Association of South East Asian Nations, 1988.
- *Good Manufacturing Practice for Medicinal Products in the European Community*. Commission of the European Communities, 1992.
- *Guide to Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products*. Convention for the Mutual Recognition of Inspection in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products (PIC), 1992.<sup>4</sup>

Otras organizaciones han desarrollado estándares para definir la calidad en el proceso de manufactura. Una de ellas es la Organización Internacional de Estandarización (International Organization of Standardization, ISO). Dichos estándares son un conjunto de normas internacionales que comprenden manuales, procedimientos, métodos de trabajo, especificaciones, auditorías y objetivos, que forman parte de un sistema de calidad. Sin embargo, no son específicos de la industria farmacéutica ya que son aplicables a cualquier industria.<sup>2</sup>

## 2.2.1. NORMAS PROVISIONALES SOBRE LA INSPECCIÓN DE FABRICANTES FARMACÉUTICOS

Para promover la armonización de las prácticas farmacéuticas de inspección y asesorarlos en la valoración del cumplimiento de las GMP se crean las Normas sobre la inspección de fabricantes farmacéuticos.

Estas normas abarcan la inspección de la producción y control de formas farmacéuticas finales de productos farmacéuticos para uso humano y veterinario, así como de fármacos (ingredientes farmacéuticos activos o fármacos a granel) empleados en su manufactura.

Se pretende que estas normas promuevan la armonización de las prácticas farmacéuticas de inspección entre los estados miembros de la OMS. Están dirigidas a los inspectores gubernamentales, particularmente a aquellos que trabajan dentro de pequeñas dependencias regulatorias nacionales, para asesorarlos en la valoración del cumplimiento de las GMP por parte de los fabricantes. También ayudarán a los fabricantes mismos cuando éstos realicen sus autoinspecciones o auditorías.

La inspección y la autorización sanitaria de instalaciones de manufactura farmacéutica con base en el cumplimiento de las GMP, constituyen un elemento vital para el control de fármacos. Son además el centro de operación del Esquema de Certificación de la OMS sobre la Calidad de Productos Farmacéuticos que circulan en el Comercio Internacional, el cual requiere de un testimonio por parte de la autoridad reguladora competente del país exportador de que un producto dado se fabrica en áreas que utilizan prácticas de operación acordes con las GMP.

Las normas también tienen relevancia en otros contextos, incluyendo: La autoinspección o auditoría interna de una fábrica o una parte de ella, llevada a cabo por personal de la compañía. La inspección realizada por una persona independiente o un grupo de personas, del sistema de calidad de una compañía de acuerdo con los estándares publicados por la Organización Internacional de Estandarización (ISO 9000-9004), la Institución Británica de Estándares (BS5750) o bien con otros estándares nacionales equivalentes.

La auditoría de un fabricante o proveedor por parte de agentes del cliente autorizados. La inspección gubernamental representa el brazo ejecutor de la autoridad reguladora nacional de

fármacos. Su función es asegurar el apego por parte de los fabricantes a todas las disposiciones de licencia y específicamente a las de las GMP.

Los objetivos son el controlar y establecer estándares generales de producción y proporcionar la autorización para la manufactura de productos farmacéuticos específicos. El primer objetivo implica un examen secuencial de las actividades de producción y control con base en las normas de las GMP publicadas por la OMS o en requisitos nacionales determinados. El segundo requiere la verificación de que los procedimientos de producción y de control de calidad empleados en la fabricación de productos específicos se lleven a cabo correctamente y de acuerdo con los datos proporcionados en la solicitud de licencia. La inspección, por supuesto, dependerá de la legislación y la regulación nacional y/o de los recursos disponibles.

### 2.2.2. FUNCIÓN DEL INSPECTOR

Los inspectores deben tener una capacitación previa y experiencia práctica en la manufactura y/o control de calidad de productos farmacéuticos. Los Farmacéuticos, Químicos o Científicos con experiencia industrial en producción farmacéutica se consideran aptos para esa función.

La responsabilidad primordial de un inspector es presentar un reporte objetivo y detallado sobre estándares de manufactura y control aplicados a productos específicos. Sin embargo, la inspección no debe limitarse a la recopilación de fallas, irregularidades y discrepancias. Siempre y cuando se siga la política nacional y no se rompa el acuerdo con respecto a la confidencialidad de la información que tiene valor comercial, deben ofrecerse sugerencias sobre cómo mejorar los procedimientos de producción y de control. De un inspector debe esperarse, que sugiera cómo mejorar procedimientos de análisis durante el proceso u ofrecer otro tipo de asistencia, para lo cual debe asistir a cursos y seminarios sobre temas relevantes, incluyendo tecnología farmacéutica moderna, microbiología y aspectos estadísticos del control de calidad. Una

inspección debe considerarse como una oportunidad para asesorar y motivar a un fabricante a cumplir con las GMP, así como para corregir cualquier deficiencia específica.

### 2.2.3. PROCESO DE INSPECCIÓN

La planeación, la organización, el método de trabajo y el formato de reporte resultante deben ser siempre determinados por el objetivo preciso de la inspección. Las inspecciones varían en su naturaleza de acuerdo con el objetivo. Dentro de los tipos de inspección se encuentran: Inspección de rutina, inspección concisa, inspección de seguimiento (revaloración o reinspección) e inspección especial.

#### 2.2.3.1. INSPECCIÓN DE RUTINA

Es una inspección completa de todos los componentes aplicables de las GMP y disposiciones para la licencia. Puede indicarse cuando el fabricante está recientemente establecido, solicita una renovación de licencia para operar; ha introducido nuevas líneas de productos o nuevos productos, ha hecho modificaciones significativas a los métodos de manufactura o a los procesos, o ha hecho cambios en el personal clave, áreas, equipo, etc., tiene un historial de incumplimiento de las GMP y no ha sido inspeccionado durante los últimos 3-5 años.

#### 2.2.3.2. INSPECCIÓN CONCISA

Los fabricantes con un registro de cumplimiento constante de las GMP a través de inspecciones previas de rutina son elegibles para una inspección concisa. El foco de ésta se centra en un número limitado de requerimientos de las GMP seleccionados como indicadores de toda la



ejecución de las GMP, más la identificación de cualquier cambio significativo que podría haber sido realizado desde la última inspección, colectivamente, la información obtenida indica la posición de la empresa con respecto a las GMP.

La evidencia de un cumplimiento insatisfactorio de las GMP observada durante una inspección concisa debe traer como consecuencia una inspección mas completa.

### 2.2.3.3. INSPECCIÓN DE SEGUIMIENTO (REVALORACIÓN O REINSPECCIÓN)

Las visitas de seguimiento se realizan para monitorear el resultado de las acciones correctivas. Normalmente se llevan a cabo de seis semanas a seis meses después de la inspección inicial, dependiendo de la naturaleza de los defectos y del trabajo por realizar.

Están limitadas a requerimientos específicos de las GMP que no han sido observados o que se han implantado inadecuadamente.

### 2.2.3.4. INSPECCIÓN ESPECIAL

Las visitas especiales pueden ser necesarias para llevar a cabo revisiones a raíz de quejas o retiros de mercancía originados por defectos en la calidad de los productos. El reporte de reacciones adversas de medicamentos también puede indicar que no todo esta bien. Dichas inspecciones pueden enfocarse a un solo producto, o a un grupo de productos relacionados o a operaciones específicas como la mezcla, la esterilización o el etiquetado.

Las visitas especiales también pueden realizarse para establecer como se fabrica un producto específico, como un requisito para la aprobación de una marca o la expedición de un certificado de exportación.

Otra razón más para efectuar visitas especiales consiste en la recopilación de información específica sobre (o para investigar) operaciones específicas, y en hacer que el fabricante conozca los requisitos de la regulación.

#### 2.2.4. REVISIÓN DE SISTEMAS DE CALIDAD

Su propósito es describir un sistema de aseguramiento de calidad que haya demostrado una operación satisfactoria. Vincula una descripción del sistema de calidad y los estándares por observar, normalmente en un manual que contiene la información acerca de la política del fabricante sobre el aseguramiento de calidad. También debe definir la estructura de dirección necesaria para implementar la política, junto con los procedimientos en cada área de dirección, que se necesitan para asegurar la vigencia de estándares adecuados de calidad para el producto, la correcta definición de los procesos de manufactura la conservación de los registros y la realización de actividades de control de calidad y de aseguramiento de calidad.

#### 2.2.5. FRECUENCIA Y DURACIÓN DE LAS INSPECCIONES

La frecuencia y la duración de las visitas, deben determinarse por el tipo de inspección requerida, así como por la carga de trabajo y el número de inspectores. Los nuevos establecimientos de manufactura deben inspeccionarse antes de que se les otorgue la licencia, y las nuevas instalaciones deben visitarse antes de que se inicie la producción

Para todas las compañías, las inspecciones deben llevarse a cabo con un programa regular, de preferencia en forma anual. En el caso de compañías grandes que comercializan una amplia gama de productos, la inspección del lugar puede dividirse en varias visitas por un periodo mayor, por ejemplo 5 años en aquellos lugares donde éste es el periodo de validez de la licencia de manufactura o de los certificados de las GMP.

La duración de una inspección está determinada por el tamaño de la compañía y el propósito de la visita. Se puede extender desde un par de días a dos semanas o más. El tiempo que toma también depende del número de inspectores asignados a la visita. En muchos países las visitas las hace un inspector (o más), algunas veces acompañado por un especialista cuando va a examinar la fabricación de productos biológicos, áreas de fabricación estériles u otras instalaciones especiales.

## 2.2.6. CONDUCCIÓN DE LA INSPECCIÓN

La inspección de fármacos comienza en el escritorio del inspector. Debe hacerse una revisión de los documentos referentes a la compañía por visitar, de los cuales dispone la autoridad reguladora de fármacos. Los documentos de la compañía, incluyendo el reporte anual de quejas y los reportes de las autoinspecciones/auditorías internas, son valiosas fuentes de información. Las inspecciones anunciadas abarcan visitas regulares para evaluar plantas y líneas de producción nuevas, así como para decidir sobre la renovación de una licencia. Las inspecciones no anunciadas son necesarias para las visitas concisas, de seguimiento y especiales.

La visita usualmente comienza con una reunión entre el inspector o inspectores, representantes de la compañía o el director de la planta, y aquellos responsables de los productos o áreas por inspeccionar. Deben presentarse credenciales, un oficio de inspección y una explicación del porqué, de la inspección

Después de la reunión el inspector debe efectuar una revisión de los documentos de la compañía, una inspección ocular, o ambas cosas. Esto permite al inspector finalizar el plan para la inspección.

Algunas reglas básicas para conducir la inspección son las siguientes:

- La inspección debe seguir el plan original hasta donde sea posible; quizá sea necesario que los puntos específicos de ciertas áreas de las instalaciones, se revisen en el momento de la operación.
- Es conveniente seguir el flujo de producción desde la recepción de las materias primas hasta el embarque del producto terminado.
- Los documentos como la fórmula maestra, especificaciones, procedimientos estándar de operación (POS) y expedientes de los lotes, requieren de una verificación muy cercana.

*Sin perjuicio de la necesidad de verificar la documentación, es esencial que la inspección esté basada en gran parte en la observación y abarque el total de horas de trabajo del fabricante. Los inspectores deben utilizar de manera provechosa una lista de verificación corta (checklist) para asegurarse de que todas las áreas de operación se hayan investigado.*

Ocasionalmente, un inspector puede requerir el acceso a otras áreas, documentos o información acerca de la compañía. Idealmente, la autoridad del inspector debe estar determinada por la ley, pero en ausencia de disposiciones de regulación o legales claras, se sugiere utilizar como guía el código de las GMP, y el inspector debe tener el derecho de verificar el cumplimiento de cada requisito listado en el código.

El inspector no debe preocuparse por la documentación no cubierta por las GMP, ya que esto no afecta las responsabilidades de la compañía o la educación y capacitación del personal.

Antes de que el inspector abandone las áreas después de la inspección, se recomienda una discusión final con la dirección de la compañía. Si es posible, el inspector debe anotar cualquier hallazgo no satisfactorio y señalar cualquier irregularidad u otras observaciones a las que la dirección desee responder.

### 2.2.7. REPORTE

Se recomienda que los reportes se dividan en cuatro partes: información general sobre la compañía o las instalaciones de fabricación, descripción de la inspección, observaciones y conclusiones. Los anexos pueden contener información de apoyo (una lista de productos fabricados, un organigrama, el reporte anual de la compañía, fotografías, etc.). La tercera y cuarta parte pueden combinarse.

Para ahorrar tiempo, la primera parte del reporte que contiene datos básicos puede ser proporcionada de antemano por la compañía, previendo que este hecho se establezca claramente en el reporte y la información proporcionada sea verificada por el inspector durante la visita.

La segunda debe describir el avance completo de la inspección, paso por paso, documentando que partes de la fábrica, almacenes, laboratorios, registros, documentos, etc., se han inspeccionado.

La tercera parte esta dedicada a las observaciones. El inspector debe anotar los cambios, mejoras y ejemplos de deterioros desde la inspección anterior. Deben formar parte de la

descripción las observaciones positivas de los procesos que la empresa está llevando a cabo particularmente bien y que pueden tomarse como ejemplo de las GMP. Las observaciones negativas (incumplimiento de los requerimientos de las GMP) deben distinguir si el defecto radica en el sistema mismo o en una falla en el cumplimiento con el sistema.

En la parte final del reporte, el inspector debe resumir las deficiencias, prácticas insatisfactorias, etc. (listados en orden decreciente de importancia), así como sugerir acciones correctivas y hacer recomendaciones.

Después de la aprobación de la inspección, deben proporcionarse a la dirección de la compañía una copia del *reporte escrito completo, con una carta adjunta*. También deben presentarse las acciones correctivas por realizar, junto con el tiempo límite para su ejecución.

Los reportes de la inspección pueden tratarse como documentos confidenciales, dependiendo de la legislación nacional. Bajo ciertos acuerdos internacionales, los reportes pueden ser intercambiados entre las autoridades regulatorias de fármacos.

#### 2.2.8. ACCIONES REGULATORIAS

Dependiendo de la legislación nacional, las autoridades regulatorias pueden emprender acciones para corregir prácticas insatisfactorias y evitar la distribución de productos con sospecha de defectos en la calidad o fabricados en condiciones que no se ajusten a los requerimientos de las GMP. En casos extremos puede requerirse la suspensión definitiva de las operaciones. En la práctica, estas medidas se utilizan solamente en casos excepcionales, cuando se establece que existe un peligro para la salud.

En muchos países, la autoridad reguladora de medicamentos tiene el poder legal de suspender o revocar la autorización de marca de un producto cuando el fabricante no cumple con las GMP. Además, las autorizaciones de manufactura o de marca (licencias), el registro de productos y la emisión de una licencia variante o un certificado de GMP pueden retrasarse hasta que la compañía haya tomado las medidas apropiadas, y éstas posiblemente hayan sido confirmadas por reinspecciones.<sup>5</sup>

### 2.3. LA REGULACIÓN SANITARIA EN MÉXICO

En México las acciones de regulación y control sanitario tradicionalmente se basaban en la aplicación de trámites para la autorización de los productos antes de su comercialización, lo cual no necesariamente garantizaba su calidad. Asimismo el ejercicio del control y la vigilancia se realizaba más como acto de autoridad, que como mecanismo para vigilar la calidad e inocuidad de los productos.

Ahora el país moderniza sus actividades para alcanzar mayor desarrollo y mejores condiciones de vida para la población, lo mismo que para dar respuestas cada vez mejores a la sociedad internacional, tanto con la oferta de productos inocuos, como la disponibilidad de servicios que no representen riesgos para la salud humana.

En el campo sanitario, para hacer creciente y efectivo el derecho a la protección de la salud, se han desarrollado reformas y diseñado instrumentos para lograr un cambio estructural, que permita promover el bienestar integral de personas y comunidades.

Esta actividad implica para la Secretaría una intensa relación intersectorial, para asegurar la congruencia de las acciones y los criterios, así como la celebración de convenios de coordinación y apoyo, con el fin de proporcionar un libre comercio internacional, en el que esté

garantizada la calidad de los productos y se convengan criterios y normas aplicables de manera uniforme. Por lo cual la Secretaría de Salud, implementó los mecanismos necesarios para un cambio estructural, y realizó reformas a la Ley General de Salud con el fin de lograr que la regulación sanitaria transformara sus métodos de control y vigilancia, dotándolos de instrumentos de racionalidad, eficiencia y eficacia, sustentados en bases científicas, procedimientos técnicos y administrativos, modernos y efectivos, con el objeto de mejorar la calidad sanitaria de los servicios y productos que ofrecen a la población y por lo tanto proteger su salud.<sup>6</sup>

De esta forma surge la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 que tiene como objetivo establecer los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, y proporcionar a los consumidores medicamentos de calidad.

Dentro de estos lineamientos destaca entre otros, la necesidad de una buena organización tanto del establecimiento como del personal, así como de contar con la documentación legal y técnica para todos y cada uno de los productos que se fabriquen, además de los controles en todos y cada uno los procesos productivos involucrados en la elaboración de productos.<sup>7</sup>

### 2.3.1. PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.

El establecimiento y mantenimiento de un sistema satisfactorio de garantía de calidad y la correcta fabricación de medicamentos depende de las personas. Por esta razón, debe haber suficiente personal calificado para realizar todas las tareas que corresponden al fabricante. Cada persona debe comprender claramente las responsabilidades que le son atribuidas y estas responsabilidades deberán figurar en instrucciones escritas. Todo el personal debe conocer las



Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) que le afecten y debe recibir formación inicial y continua, incluyendo instrucciones referentes a la higiene, según sus necesidades.

Los locales y equipos deben emplearse, diseñarse, construirse, adaptarse y mantenerse de forma conveniente a las operaciones que deben realizarse. Su disposición y diseño deben tender a minimizar el riesgo de errores y a permitir una limpieza y mantenimiento efectivos para evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos.

Una buena documentación constituye una parte fundamental del sistema de garantía de calidad. La documentación es de vital importancia, su propósito es reducir el riesgo de error inherente al manejo de la información mediante comunicación verbal y permite seguir la historia de los lotes. Las especificaciones, fórmulas, métodos e instrucciones de fabricación, procedimientos y controles de procesos deben estar exentos de error y presentarse en forma escrita. La legibilidad de los documentos es de importancia primordial.

Las operaciones de producción deberán seguir procedimientos claramente definidos y cumplir las normas de BPF con el fin de obtener productos de la calidad requerida.

El control de calidad se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos, así como a la organización, documentación y procedimientos de aprobación, que garanticen la realización de los ensayos pertinentes y necesarios y la no aprobación de los materiales para su uso ni de los productos para su venta o distribución, hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria. El control de calidad no se limita a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones que puedan afectar a la calidad del producto. La independencia del control de calidad respecto a la producción se considera fundamental para el funcionamiento satisfactorio del mismo.

La fabricación y análisis por terceros deberán definirse, aprobarse y controlarse correctamente para evitar malentendidos que puedan redundar en una calidad insatisfactoria del producto o del trabajo. Existirá un contrato por escrito entre el contratante y el contratista en el que se establezca claramente las obligaciones de cada parte.

Todas las reclamaciones y cualquier información relativa a productos posiblemente defectuosos deben ser objeto de revisión a fondo con arreglo a procedimientos escritos.

La fabricación de productos estériles plantea requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos. Depende en gran parte de la habilidad, formación y actitud del personal implicado. La Garantía de Calidad reviste una importancia especial, y esta fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos establecidos y validados.

La fabricación de medicamentos biológicos implica determinadas consideraciones específicas que surgen de la naturaleza de los productos y de los procesos. La forma en que se producen, controlan y administran los medicamentos biológicos hacen necesarias algunas precauciones particulares. La producción de medicamentos biológicos implica procesos y materiales biológicos, como el cultivo de células o la extracción de material a partir de organismos vivos. Por ello tienen gran importancia en la fabricación de los medicamentos biológicos los controles durante el proceso.

El alojamiento de los animales utilizados en la producción y control de productos biológicos estará separado de las áreas de producción y control. Se vigilará y registrará el estado de salud de los animales de los que se derivan algunos materiales de partida así como de aquellos que se utilizan para el control de calidad y los ensayos de seguridad.

La toma correcta de muestras es una parte esencial de un sistema de garantía de calidad, el muestreo deberá ser representativo y el número de envases o recipientes muestreados, así como la magnitud de cada muestra deberán estar basados en criterios estadísticos apropiados, en los que se consideren factores tales como la variabilidad del material en cuestión, los niveles de confianza requeridos, la precisión deseada, la confiabilidad del proveedor, así como las cantidades requeridas para su análisis y las muestras de retención.

El número de muestras tomadas para la preparación de una muestra representativa se determinará estadísticamente y se especificará en un plan de toma de muestras; las tablas más frecuentemente utilizadas en un muestreo son las tablas militar estándar.

Los líquidos, cremas y pomadas pueden ser especialmente susceptibles a la contaminación microbiana y de otro tipo durante la fabricación. Por ello, deben tomarse medidas especiales para evitar cualquier contaminación.<sup>7-12</sup>

Cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación es disminuir riesgos, obtener productos de calidad, e incrementar la productividad de una empresa, obteniendo productos seguros y efectivos.<sup>5</sup>

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La salud humana es un factor de suma importancia para el bienestar y desarrollo de la sociedad, por lo que los establecimientos dedicados a la fabricación de medicamentos para uso humano tienen la responsabilidad de garantizar que sus productos han sido fabricados bajo sistemas de calidad confiables.

Es por ello que a partir de la apertura comercial de México, y basándose en los estándares internacionales ISO 9000, la Secretaría de Salud quien es la instancia oficial responsable de determinar y verificar los requisitos que deben cumplir estos establecimientos, elaboró y emitió la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, en la cual se establecen los requisitos que deberán cumplir dichos establecimientos durante los procesos de fabricación que les permita garantizar la calidad de sus productos.

Esta norma contiene de forma general los lineamientos que deben cumplir estos establecimientos, sin embargo no presenta información de como realizar una evaluación de dichos requisitos.

Por lo que el presente trabajo tiene como finalidad diseñar, elaborar y evaluar una guía que sirva de apoyo a los laboratorios farmacéuticos para valorar de forma rápida y confiable el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación establecidas en la NOM-059-SSA1-1993 en todas y cada una de sus áreas, procesos, sistemas y equipos, para garantizar la consistencia y la calidad de los procesos y productos elaborados.

#### 4. HIPOTESIS

La guía diseñada con base en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, contará con las *características necesarias que permita a los laboratorios farmacéuticos dedicados a la fabricación de medicamentos para uso humano, realizar una autoevaluación rápida y confiable del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y asegurar así la calidad de sus procesos y productos elaborados.*

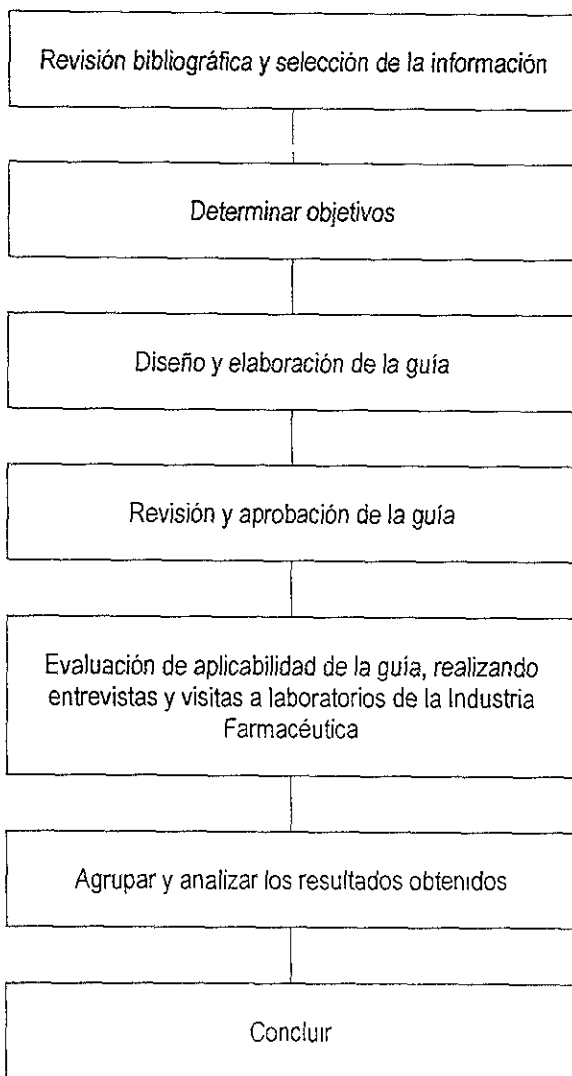
## 5. OBJETIVO GENERAL

Diseñar, elaborar y evaluar una guía con base en la Norma Oficial Mexicana (NOM-059-SSA1-1993) que permita la autoevaluación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de forma rápida y confiable en establecimientos de la Industria Farmacéutica dedicados a la *fabricación de medicamentos para uso humano*.

### 5.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar visitas a Laboratorios Farmacéuticos para evaluar la aplicabilidad de la guía elaborada como instrumento de autoevaluación.
2. Determinar la aplicabilidad de la guía como apoyo para el autocontrol y vigilancia del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación en los Laboratorios Farmacéuticos.

## 6. DIAGRAMA DE FLUJO



## METODOLOGÍA

1. Realizar la revisión bibliográfica para sustentar el proyecto a desarrollar.
2. Determinar los objetivos y el alcance del proyecto.
3. Diseñar y elaborar la guía, en forma de cuestionario, considerando cada uno de los puntos que contiene la NOM-059-SSA1-1993 y someterla a revisión.
4. Presentar el proyecto a los laboratorios que participaran y solicitar a través de entrevistas con los responsables de cada uno de ellos la autorización para evaluar la aplicabilidad de la guía.
5. Evaluar la guía mediante entrevistas y recorridos por las áreas de cada laboratorio participante. Estos recorridos se realizarán siguiendo el orden de la guía en compañía del responsable de cada laboratorio para recibir las impresiones y sugerencias a cada pregunta.
6. Presentar y discutir los resultados con los directivos y/o responsables de cada laboratorio para obtener sus comentario, dudas o sugerencias.
7. Reportar resultados en tablas comparativas con cada uno de los laboratorios participantes.
8. Realizar el análisis de los resultados obtenidos y determinar la aplicabilidad de la guía diseñada.
9. Concluir en base a los resultados obtenidos.



## 8. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos de la evaluación de la guía en los laboratorios farmacéuticos visitados.

Se consideró **SI** como respuesta a la pregunta evaluada cuando el laboratorio en cuestión cumplió con los requisitos, y **NO** cuando no cumplió con los requisitos de la pregunta, **NA** se aplicó en los casos en que los laboratorios no contaron con los procesos, las instalaciones, áreas y/o equipos a evaluar.

Las observaciones realizadas en cada uno de los laboratorios se anexan al final del apartado correspondiente.

| PREGUNTA   | LABORATORIO |    |    |    |
|--|-------------|----|----|----|
|  | A           | B  | C  | D  |
| <b>I. ORGANIZACIÓN</b>   |             |    |    |    |
| 1. ¿El establecimiento cuenta con una organización interna de acuerdo al tamaño de la empresa y los productos que fabrica?   | SI          | SI | SI | SI |
| 2. ¿Existe un organigrama detallado y actualizado en donde se identifique claramente que el Responsable de Producción y del área de Calidad no se reportan el uno al otro? | SI          | SI | SI | SI |
| 3. ¿El Responsable Sanitario ocupa el mayor nivel jerárquico del área técnica?   | SI          | SI | SI | SI |
| 4. ¿Existe un número suficiente de supervisores por área para cubrir y verificar las funciones operativas dentro del horario de trabajo?                                   | SI          | SI | SI | SI |
| 5. ¿Los Responsables de las áreas de producción y calidad, cuentan con estudios de Licenciatura en el área Farmacéutica o Química, Título y Cédula profesional?            | SI          | SI | SI | SI |
| 6. ¿El Responsable del área de producción se responsabiliza de que los productos se fabriquen dentro de especificaciones? :  | SI          | SI | SI | SI |
| 6.1 de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación?  | SI          | SI | SI | SI |

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| ¿ se siguen Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) y documentos normalizados?  | SI | SI | SI | SI |
| ¿ Las áreas, equipos, y sistemas críticos cumplen con lo indicado en la presente norma?  | SI | SI | SI | SI |
| ¿ se realizan estudios de validación de los procesos de fabricación y de los sistemas involucrados?  | NO | SI | NO | SI |
| El Responsable del área de calidad se responsabiliza de que se realicen las aprobaciones y rechazos de todos los componentes utilizados en la fabricación de los productos terminados?:        | SI | SI | SI | SI |
| ¿ se realicen todos los análisis conforme a las Buenas Prácticas de Laboratorio?   | SI | SI | SI | SI |
| ¿ se cumplan los PNO's relacionados a la función de calidad?   | SI | SI | SI | SI |
| ¿ se lleven a cabo estudios de validación de los procesos de fabricación y sistemas involucrados?  | NO | NO | NO | SI |
| ¿ se realice la asignación de fechas de reanálisis de las materias primas y fechas de caducidad de los productos y reactivos?  | SI | SI | SI | SI |
| ¿ se conserve la documentación relativa a la fabricación y control de los lotes producidos?  | SI | SI | SI | SI |
| ¿ se realicen las investigaciones correspondientes y se implementen las acciones correctivas por cada queja recibida?  | SI | SI | SI | SI |
| ¿ se cuente con un programa de evaluación o certificación de proveedores?  | NO | SI | NO | SI |
| OBSERVACIONES<br>Los laboratorios A y C cuentan con un departamento de validación que se encarga de los estudios de validación, los programas de evaluación y la certificación de proveedores. |    |    |    |    |
| <b>II. PERSONAL</b>  |    |    |    |    |
| 1. ¿ Las obligaciones y responsabilidades del personal se encuentran establecidas por escrito?   | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿ Existe un programa documentado para la capacitación y entrenamiento del personal en las funciones que le sean asignadas y en lo referente a PNO's?:                                       | SI | SI | SI | SI |
| 2.1 incluye: contenido?  | SI | SI | SI | SI |

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 2.1.1 participantes?  | SI | SI | SI | SI |
| 2.1.2 frecuencia?   | SI | SI | SI | SI |
| 2.1.3 y constancia de realización?  | SI | SI | SI | SI |
| 3. ¿El personal porta ropa limpia y confortable, equipo de protección diseñado para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de fabricación, así como riesgos de salud ocupacional?                                      | SI | SI | SI | SI |
| 4. ¿Los requerimientos de indumentaria para cada área de fabricación se encuentran definidos por escrito?   | SI | SI | SI | SI |
| 5. ¿Se cuenta con un PNO de lavado de indumentaria?   | SI | SI | SI | SI |
| 6. ¿Se cuenta con un PNO para la disposición final de indumentaria desechable?  | SI | SI | SI | SI |
| 7. ¿Se le realiza un examen médico al personal de nuevo ingreso?  | SI | SI | SI | SI |
| 8. ¿Se realiza periódicamente un examen médico a todo el personal de las áreas de fabricación, así como después de una ausencia debida a enfermedades transmisibles y se toman las acciones necesarias en caso de diagnóstico positivo? | SI | SI | SI | SI |
| 9. ¿Se evita la entrada a las áreas de fabricación al personal que padece infecciones, enfermedad contagiosa o lesiones abiertas?   | SI | SI | SI | SI |
| 10. ¿El personal de la planta, se cambia la ropa de trabajo al salir y se la vuelve a poner al momento de reingresar al área de fabricación correspondiente?  | NO | SI | NO | SI |
| 11. ¿El personal cumple con los PNO's de cada área de fabricación?  | SI | SI | SI | SI |
| 12. ¿El personal no usa joyas ni cosméticos en las áreas de producción?   | SI | SI | SI | SI |
| <b>OBSERVACIONES</b>  |    |    |    |    |
| El personal de los laboratorios A y C no se cambia la ropa de trabajo al salir de su área, se pone una bata desechable o de diferente color sobre su uniforme y se la quita al reingresar a su área.                                    |    |    |    |    |
| <b>III. DOCUMENTACIÓN LEGAL Y TÉCNICA</b>   |    |    |    |    |
| 1. ¿Todos los documentos están escritos en español e impresos en un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo e indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento?                                    | SI | SI | SI | SI |
| 1.1 la organización de su contenido permite su fácil comprensión?   | SI | SI | SI | SI |

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 1.2 los documentos son emitidos a través de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error durante su transcripción?  | SI | SI | SI | SI |
| 1.3 la documentación se archiva de forma tal que permita su fácil y rápido acceso?  | SI | SI | SI | SI |
| 1.4 todos los documentos maestros incluyen: título, tipo de documento, paginación, fecha de emisión, nombre, firma y posición dentro de la empresa de las personas que elaboraron, revisaron y autorizaron dichos documentos? | SI | SI | SI | SI |
| 1.5 los originales de los documentos maestros que presentan modificaciones, se retienen durante 5 años, después de su cancelación o sustitución?  | SI | SI | SI | SI |
| 1.6 existe un sistema que permite la revisión, distribución y cualquier modificación o cancelación de un documento maestro?   | SI | SI | SI | SI |
| 1.6.1 dicho sistema incluye las instrucciones detalladas y el personal involucrado?   | SI | SI | SI | SI |
| 1.6.2 define las responsabilidades que aseguren la distribución de los documentos actualizados y el retiro de los obsoletos?  | SI | SI | SI | SI |
| 1.7 los documentos destinados al registro de datos durante el proceso están diseñados con suficiente espacio para los datos que habrán de registrarse?  | SI | SI | SI | SI |
| 1.8 la conservación de los registros de producción, acondicionamiento, control y distribución de los lotes elaborados, son de un año después de la fecha de caducidad del producto?   | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿El establecimiento cuenta con los siguientes documentos legales. Licencia Sanitaria o permiso de funcionamiento expedido por la SSA?:   | SI | SI | SI | SI |
| 2.1 oficio de autorización del Responsable Sanitario?   | SI | SI | SI | SI |
| 2.2 registro en el padrón ante la SECOFI?   | SI | SI | SI | SI |
| 2.3 organigrama del establecimiento, indicando los puestos clave y los nombres de las personas que los ocupan?  | SI | SI | SI | SI |
| 2.4 edición vigente de la FEUM, así como los suplementos correspondientes?  | SI | SI | SI | SI |
| 2.5 relación de medicamentos registrados?   | SI | SI | SI | SI |
| 2.6 expediente legal de cada producto?  | SI | SI | SI | SI |
| 2.6.1 cuenta con el original del oficio de otorgamiento de registro emitido por la SSA?   | SI | SI | SI | SI |

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 2.6.2 con el original de los oficios de aprobación o rechazo a modificaciones que haya tenido el producto, emitidos por la SSA?  | SI | SI | SI | SI |
| 2.6.3 presenta los proyectos de marbete para envases primarios, secundarios y etiquetas, autorizados por el departamento técnico de la SSA, para todas las presentaciones expresadas en el oficio de registro? | SI | SI | SI | SI |
| 2.6.4 cuenta con el libro de control de Estupefacientes y Psicotrópicos en su caso?  | SI | NA | SI | SI |
| 3. ¿El establecimiento cuenta con los Documentos Técnicos tales como: Planos actualizados del establecimiento y de los sistemas críticos?:   | SI | SI | SI | SI |
| 3.1 relación del equipo de producción?   | SI | SI | SI | SI |
| 3.2 relación de equipos e instrumentos analíticos?   | SI | SI | SI | SI |
| 3.3 con el Expediente Maestro de cada producto?:   | SI | SI | SI | SI |
| 3.3.1 contiene la información sometida para la obtención del registro?   | SI | SI | SI | SI |
| 3.3.2 incluye la información sometida para la solicitud de modificaciones a las condiciones originales del registro del producto?  | SI | SI | SI | SI |
| 3.3.3 incluye la fórmula cualitativa-cuantitativa del producto?  | SI | SI | SI | SI |
| 3.4 con la Orden Maestra de Producción para cada tamaño de lote?:  | SI | SI | SI | SI |
| 3.4.1 incluye el nombre del producto, la forma farmacéutica y su concentración?  | SI | SI | SI | SI |
| 3.4.2 contiene la relación completa de los componentes que intervienen en la elaboración del medicamento, incluyendo: clave, nombre y cantidad?  | SI | SI | SI | SI |
| 3.4.3 contiene las instrucciones completas para la elaboración del producto, detallando equipo principal, parámetros críticos y precauciones a seguir?   | SI | SI | SI | SI |
| 3.4.4 indica los rendimientos máximos y mínimos, tanto en etapas intermedias, como al final del proceso?   | SI | SI | SI | SI |
| 3.5 con la Orden Maestra de Acondicionamiento para cada presentación y de acuerdo al equipo de acondicionamiento?:   | SI | SI | SI | SI |
| 3.5.1 incluye el nombre del producto, la forma farmacéutica y su concentración?  | SI | SI | SI | SI |
| 3.5.2 contiene la relación completa de los materiales para el acondicionamiento, incluyendo clave, nombre y cantidad?  | SI | SI | SI | SI |

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 3.5.3 contiene las instrucciones detalladas para el proceso de acondicionamiento?   | SI | SI | SI | SI |
| 3.6 define las Especificaciones de cada producto?   | SI | SI | SI | SI |
| 3.7 cuenta con el Método Analítico para cada producto?  | SI | SI | SI | SI |
| 3.8 define las Especificaciones de las Materias Primas o da referencia de las mismas?   | SI | SI | SI | SI |
| 3.9 incluye la descripción de la presentación o presentaciones del producto y el tipo de envase primario y secundario?                                  | SI | SI | SI | SI |
| 3.10 define las Especificaciones para el Material de Acondicionamiento?   | SI | SI | SI | SI |
| 3.11 incluye el PNO para la limpieza y operación de los equipos utilizados en la fabricación de los productos?  | SI | SI | SI | SI |
| 3.12 contiene los PNO's para la limpieza de las áreas de fabricación?   | SI | SI | SI | SI |
| 3.13 cuenta con los PNO's para las operaciones relacionadas con los sistemas críticos del establecimiento?  | SI | SI | SI | SI |
| 4 ¿Se cuenta con el expediente de cada lote elaborado?:   | SI | SI | SI | SI |
| 4.1 contiene la orden de producción de cada lote elaborado?   | SI | SI | SI | SI |
| 4.2 contiene la orden de acondicionamiento?   | SI | SI | SI | SI |
| 4.3 incluye los reportes analíticos del producto en sus distintas etapas?   | SI | SI | SI | SI |
| 5. ¿Se tienen los registros de los resultados analíticos de las materias primas, material de acondicionamiento y producto terminado?:                   | SI | SI | SI | SI |
| 5.1 contiene la documentación que avale los resultados del laboratorio de control conforme a los requerimientos de las Buenas Prácticas de Laboratorio? | SI | SI | SI | SI |
| 6 ¿Se cuenta con los registros de distribución para cada lote de producto distribuido?:   | SI | SI | SI | SI |
| 6.1 contienen el nombre del producto?   | SI | SI | SI | SI |
| 6.2 la presentación?  | SI | SI | SI | SI |
| 6.3 el número de Lote?  | SI | SI | SI | SI |
| 6.4 la identificación del cliente o receptor?   | SI | SI | SI | SI |
| 6.5 la cantidad enviada?  | SI | SI | SI | SI |

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 6.6 la fecha de envío y recibo?  | SI | SI | SI | SI |
| 7. ¿Cuentan con registros de quejas?   | SI | SI | SI | SI |
| 7.1 contienen la información relacionada con: El motivo de la queja?   | SI | SI | SI | SI |
| 7.2 la revisión de las muestras y datos de la misma?   | SI | SI | SI | SI |
| 7.3 los resultados de las investigaciones realizadas para cada una?  | SI | SI | SI | SI |
| 7.4 la determinación de las acciones correctivas, de las medidas adoptadas y del seguimiento respectivo sobre la implementación de las mismas? | SI | SI | SI | SI |
| 8. ¿Cuentan con registros de devoluciones?:  | SI | SI | SI | SI |
| 8.1 contienen el nombre del producto y presentación?   | SI | SI | SI | SI |
| 8.2 la cantidad devuelta?  | SI | SI | SI | SI |
| 8.3 el nombre y localización de quien devuelve?  | SI | SI | SI | SI |
| 8.4 la causa y dictamen técnico de la devolución?  | SI | SI | SI | SI |
| 8.5 el destino del producto y las autorizaciones correspondientes?   | SI | SI | SI | SI |

**OBSERVACIONES**

El laboratorio B no produce medicamentos que contengan Estupefacientes por lo cual no cuenta con el libro correspondiente.

**IV. DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN**

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 1. ¿El establecimiento está diseñado, construido y conservado de acuerdo a las operaciones que en él se efectúan?   | SI | SI | SI | SI |
| 1.1 su construcción y distribución aseguran la protección de los productos contra cualquier contaminación?  | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿Se encuentra colocado en la entrada de la empresa y en la fachada, un rotulo donde se indique el nombre y clasificación del establecimiento, el nombre y número de autorización del responsable, el número de la cédula profesional, su horario de asistencia y el nombre de la institución superior que expidió el título profesional? | SI | SI | SI | SI |
| 3. ¿El acceso del personal a las áreas de producción, almacenes y control de calidad es seguro y está controlado?   | SI | SI | SI | SI |

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 4. ¿Existe un área de recepción y distribución que garantice la conservación de la calidad de los insumos y productos?   | SI | SI | SI | SI |
| 5. ¿Las actividades de mantenimiento son programadas, realizadas y documentadas de tal manera que eviten los riesgos de contaminación del producto?  | SI | SI | NO | SI |
| 6. ¿Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad, no se usan como vías de acceso para el personal?   | SI | SI | SI | SI |
| 7. ¿El establecimiento cuenta con sistemas de descarga de aguas residuales?  | SI | SI | SI | SI |
| 7.1 es independiente el sistema de descarga de aguas negras del drenaje pluvial?   | NO | NO | NO | SI |
| 8. ¿Las dimensiones de las diferentes áreas están en función de la capacidad de producción, de la diversidad de productos y del tipo de operaciones para las que están destinadas?   | NO | SI | NO | SI |
| 8.1 las áreas tienen el tamaño, diseño y construcción para efectuar los procesos de fabricación correspondientes, así como permitir un flujo de materiales y personal que no pongan en riesgo la calidad de los procesos y productos?  | SI | SI | SI | SI |
| 9. ¿Las superficies interiores de las áreas de producción cuentan con acabados sanitarios?   | SI | SI | SI | SI |
| 10. ¿Las instalaciones de ductos de ventilación, líneas de energía eléctrica y otros servicios inherentes a las áreas de producción, se encuentran ocultas o fuera de éstas?   | SI | SI | NO | SI |
| 11. ¿Las áreas están iluminadas y ventiladas, y en caso de que así lo requieran cuentan con control de aire, polvo, humedad y temperatura?   | SI | SI | SI | SI |
| 12. ¿Los sistemas de ventilación y extracción de aire están diseñados de tal forma que no permitan el ingreso de contaminantes externos?   | SI | SI | SI | SI |
| 13. ¿Las lámparas de las áreas de producción están diseñadas y construidas de tal forma que eviten la acumulación de polvo y permitan su limpieza además de contar con cubierta protectora lisa?   | NO | SI | NO | SI |
| 14. ¿Las áreas de producción, acondicionamiento, y los servicios inherentes (particularmente los sistemas de aire) de penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, hemoderivados, biológicos virales, biológicos microbianos y otros considerados como de alto riesgo por la autoridad sanitaria, se realizan completamente independientes? | SI | SI | NO | NA |
| 15. ¿Las instalaciones destinadas para el manejo de animales de laboratorio se encuentran aisladas de las áreas de fabricación?  | SI | NA | NA | NA |
| 16. ¿Los almacenes tienen la capacidad y condiciones de temperatura y humedad relativa requeridos para la conservación de materia prima, materiales y productos?   | SI | SI | NO | SI |



|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 17. ¿Las condiciones de trabajo (temperatura, vibraciones, humedad, ruido, polvo) no perjudican al operador ni al producto, directa o indirectamente?          | SI | SI | SI | SI |
| 18. ¿Las presiones diferenciales de aire de las áreas de producción están balanceadas de tal forma, que eviten cualquier tipo de contaminación?                | SI | SI | SI | SI |
| 19. ¿Las áreas de producción cuentan con indicadores de presión diferencial?   | SI | SI | SI | SI |
| 20. ¿Los pasillos internos de los módulos de producción cuentan con aire filtrado?   | SI | SI | SI | SI |
| 21. ¿Las áreas de producción donde se generan polvos, cuentan con sistemas de recolección y procedimientos para la disposición final de los polvos colectados? | SI | SI | SI | SI |
| 22. ¿El diseño de los sistemas de extracción evita la contaminación cruzada?   | SI | SI | SI | SI |
| 23. ¿Las tuberías fijas están identificadas en base al código de colores de la NOM-028-STPS-1994?  | SI | SI | SI | SI |
| 24. ¿Existe un área específica para efectuar las operaciones de acondicionamiento?   | SI | SI | SI | SI |
| 25. ¿El laboratorio de control de calidad está separado físicamente de las áreas de producción y almacenes?  | SI | SI | SI | SI |
| 25.1 tiene el espacio y las instalaciones para las pruebas y análisis que se realizan?   | SI | SI | SI | SI |
| 25.2 existe separación física entre las áreas de análisis, instrumentos de medición, área de reactivos y pruebas microbiológicas?                              | SI | SI | SI | SI |
| 26. ¿Se cuenta con un área específica para las muestras de retención de los productos fabricados?  | SI | SI | SI | SI |
| 27. ¿Las áreas destinadas para cambio y almacenamiento de ropa de trabajo, lavado, duchas y servicios sanitarios, se encuentran en lugares de fácil acceso?    | SI | SI | SI | SI |
| 27.1 corresponden con el número de trabajadores?   | SI | SI | SI | SI |
| 27.2 los servicios sanitarios se localizan en vías alternas al paso con las áreas de producción o almacenamiento?  | SI | SI | SI | SI |
| 27.2.1 están provistos de ventilación?   | SI | SI | SI | SI |
| 27.2.2 cuentan con agua fría y caliente?   | SI | SI | SI | SI |
| 27.2.3 tienen lavabos, mingitorios e inodoros?   | SI | SI | SI | SI |
| 28. En caso de contar con comedor, ¿está separado de las áreas de fabricación?   | SI | SI | SI | SI |

29. ¿Se cuenta con un área específica para el taller de mantenimiento y está separada de las áreas de fabricación?

SI SI SI SI

30. ¿Se cuenta con un área destinada para el servicio médico, y está separada físicamente de las áreas de fabricación?

SI SI SI SI

**OBSERVACIONES**

En el laboratorio C las actividades de mantenimiento no siempre son programadas pero se realizan de tal manera que se evite la contaminación de los productos, las instalaciones de ductos de ventilación, líneas eléctricas y otros servicios no se encuentran ocultas por lo que planean modificaciones al respecto. La producción de los productos penicilínicos no se realiza independiente ya que no cuenta con suficientes áreas y sus almacenes tienen poca capacidad por lo que planean la construcción de nuevas áreas.

En los laboratorios A, B y C los sistemas de descarga de aguas negras no son independientes del drenaje pluvial debido a su diseño.

Se encuentran en remodelación algunas áreas de producción de los laboratorios A y C ya que su capacidad de producción así lo requiere.

En los laboratorios A y C el diseño de las lámparas no permite una limpieza efectiva, por lo que propusieron cambiarlas.

En los laboratorios B, C y D no requieren de animales de laboratorio

**V. CONTROL DE LA FABRICACIÓN**

1. ¿Para el manejo de materias primas, materiales de acondicionamiento y productos, se siguen procedimientos e instrucciones escritas?

SI SI SI SI

1.1 se cuenta con un PNO para el manejo de sustancias y productos que contengan Estupefacientes y Psicotrópicos considerando los aspectos de la regulación sanitaria vigente?

SI NA SI SI

2. ¿Los productos intermedios y productos a granel adquiridos como tales, se manejan como si fueran materias primas?

SI SI SI SI

3. ¿En el manejo de materias primas y productos secos, se tienen precauciones para controlar la generación y dispersión de polvos?

SI SI SI SI

4. ¿Se identifican las materias primas, materiales de acondicionamiento, envases con producto a granel, equipos y áreas utilizadas, al inicio y durante el proceso, indicando el producto que se está elaborando, el número de lote y cuando proceda la fase de producción?

SI SI SI SI

5. ¿Las etiquetas de identificación de los envases, equipos o áreas, son claras, inequívocas y de un formato aprobado?

SI SI SI SI

6. ¿El acceso a las áreas de fabricación está limitado al personal autorizado?

SI SI SI SI

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 7. ¿Los PNO's son accesibles al personal involucrado?  | SI | SI | SI | SI |
| 8. ¿El muestreo para el control del proceso se lleva a cabo en base a PNO's?   | SI | SI | SI | SI |
| 9. ¿El producto terminado en su empaque final, se considera en cuarentena hasta que se efectúen todos sus análisis y sea liberado por control de calidad para su distribución?       | SI | SI | SI | SI |
| 10. ¿Se cuenta con los registros de humedad y temperatura?   | SI | SI | SI | SI |
| 11. ¿Se encuentran establecidos PNO's para evitar la contaminación del producto, en caso de que se requiera un mantenimiento correctivo del equipo de proceso durante la producción? | SI | SI | SI | SI |

**OBSERVACIONES**

El laboratorio B no produce productos que contengan sustancias Estupefacientes ni Psicotrópicas por lo que no cuenta con un PNO para su manejo.

**VI. CONTROL DE ADQUISICIÓN Y RECEPCIÓN DE MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO**

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 1. ¿Las materias primas y materiales de acondicionamiento se compran a proveedores aprobados?   | SI | SI | SI | SI |
| 1.1 ¿Se realiza en base a las especificaciones internas?  | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿Al recibir cualquier envío se verifica que los recipientes se encuentren identificados (Nombre, cantidad y No. de lote o equivalente), cerrados, que no presenten deterioro o daños de cualquier tipo que puedan afectar la calidad del material que contienen y que concuerde con lo indicado en la orden de compra y factura? | SI | SI | SI | SI |
| 2.1 ¿Se asigna un número de lote interno al recibir cada lote de materia prima o material de acondicionamiento?   | SI | SI | SI | SI |
| 2.2 ¿Los recipientes se colocan sobre tarimas o anaqueles para facilitar su limpieza, inspección y manejo?  | SI | SI | SI | SI |

**OBSERVACIONES**

Sin observaciones

**VII. CONTROL DEL ALMACENAMIENTO DE MATERIAS PRIMAS, MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO Y PRODUCTO**

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 1. ¿Se realiza de acuerdo a PNO's que consideran la identificación y separación por medios físicos o sistemas de control? | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿Se realiza con equipo que este de acuerdo con sus características?  | SI | SI | SI | SI |

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 3. ¿Se cuenta con PNO's para la limpieza y mantenimiento de los almacenes?  | SI | SI | SI | SI |
| 4. ¿Se utiliza un PNO basado en el sistema de primeras entradas, primeras salidas (PEPS)?   | SI | SI | SI | SI |
| 5. ¿Las materias primas, los materiales de acondicionamiento y los productos en cualquiera de sus etapas de fabricación son colocados sobre tarimas?                        | SI | SI | SI | SI |
| 6. ¿Las materias primas y los materiales de acondicionamiento se muestrean de acuerdo al PNO correspondiente?   | SI | SI | SI | SI |
| 6.1 ¿Se analizan y dictaminan antes de su uso?  | SI | SI | SI | SI |
| 6.2 ¿Los envases muestreados son identificados?   | SI | SI | SI | SI |
| 7. ¿Las materias primas y los materiales de acondicionamiento cuya vigencia de aprobación ha terminado, son puestos en cuarentena para su reanálisis y/o disposición final? | SI | SI | SI | SI |
| 8. ¿Las materias primas, el material de acondicionamiento o los productos rechazados son identificados como tales y trasladados a una área específica delimitada?           | SI | SI | SI | SI |
| 8.1 ¿Son confinados, destruidos, devueltos o reprocesados, según dictamen y esto queda registrado?  | SI | SI | SI | SI |
| 9. ¿Se cuenta con un programa para el control y erradicación de fauna nociva?   | SI | SI | SI | SI |

**OBSERVACIONES**

En los laboratorios A y C a los PNO's se les conoce como PEO's

**VIII. PREPARACIÓN Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO**

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 1. ¿Existe un PNO que especifique que el manejo de materias primas y materiales de acondicionamiento lo realiza solamente personal autorizado?                                       | SI | SI | SI | SI |
| 1.1 el PNO asegura que son medidos, pesados y/o contados con exactitud, y que estas operaciones son verificadas y registradas por una segunda persona?                               | SI | SI | SI | SI |
| 1.2 contiene las medidas para evitar la contaminación cruzada?   | SI | SI | SI | SI |
| 1.3 incluye el tipo de indumentaria que debe llevar el personal en función de las características de la materia prima y del área?  | SI | SI | SI | SI |
| 1.4 las operaciones de surtido y verificación de las materias primas son registradas?  | SI | SI | SI | SI |
| 1.5 se identifica cada envase de materia prima o paquete de material de acondicionamiento con: nombre, cantidad, lote (interno), nombre y lote del producto en que serán utilizados? | SI | SI | SI | SI |

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 1.6 se cancela la identificación de los envases vacíos y se controla su disposición posterior?  | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿Las materias primas y los materiales de acondicionamiento preparados para la producción y/o acondicionamiento se mantienen en una área destinada para ello y separados por lote de producto?  | SI | SI | SI | SI |
| 3. ¿Los registros de inventario se llevan a cabo de manera que permitan la conciliación y rastreabilidad por lote de las cantidades recibidas contra las cantidades surtidas y en caso de existir discrepancias fuera de los límites establecidos, se emite un reporte? | SI | SI | SI | SI |

**OBSERVACIONES**

Sin observaciones

**IX. CONTROL DE PRODUCCIÓN**

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 1. ¿Cada lote de producto se controla mediante la orden de producción verificada por personal autorizado?  | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿Personal autorizado calcula y verifica el ajuste de la cantidad a surtir en función de la potencia de las materias primas, y es documentado en la orden de producción?                               | SI | SI | SI | SI |
| 3. ¿La orden de producción correspondiente está a la vista del personal que realiza el proceso antes y durante la producción?  | SI | SI | SI | SI |
| 4. ¿El área de trabajo está libre de materiales, documentos e identificaciones de lotes procesados con anterioridad o ajenos al lote que se va a procesar?   | SI | SI | SI | SI |
| 5. ¿Antes de iniciar la producción, se autoriza el área previa verificación y documentación de que el equipo y las áreas están limpios e identificados de acuerdo al PNO correspondiente?                | SI | SI | SI | SI |
| 6. ¿El responsable del proceso verifica que el personal que interviene en la producción, use la indumentaria y los equipos de seguridad, de acuerdo a la orden de producción y/o al PNO correspondiente? | SI | SI | SI | SI |
| 7. ¿Las operaciones se realizan de acuerdo a la orden de producción y son registradas, en el momento que se llevan a cabo?   | SI | SI | SI | SI |
| 8. ¿La orden de producción indica las operaciones que deban ser supervisadas?  | SI | SI | SI | SI |
| 9. ¿La orden de producción establece los parámetros y controles del proceso que sean requeridos?   | SI | SI | SI | SI |
| 10. ¿Los resultados de las pruebas y/o análisis realizados durante el proceso se registran en la orden de producción o son anexados?   | SI | SI | SI | SI |

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 11. ¿Los responsables de producción y del área de calidad, revisan, documentan y evalúan cualquier desviación a la orden de producción y definen las acciones conducentes? | SI | SI | SI | SI |
| 12. ¿El rendimiento final y los rendimientos intermedios indicados en la orden de producción son registrados y comparados contra sus límites?                              | SI | SI | SI | SI |
| 12.1 ¿En caso de exceder los rendimientos finales e intermedios, se lleva a cabo una investigación y se anexa el resultado de la misma en la orden de producción?          | SI | SI | SI | SI |
| 13. ¿Existen PNO's que garanticen la separación e identificación de los productos para evitar la mezcla, confusión o contaminación cruzada?                                | SI | SI | SI | SI |
| 14. ¿Se realizan controles durante el proceso para garantizar que el producto permanezca dentro de especificaciones?   | SI | SI | SI | SI |
| 15. ¿El área de calidad dictamina si un lote de producto es Rechazado o Liberado?  | SI | SI | SI | SI |
| OBSERVACIONES<br>Sin observaciones   |    |    |    |    |
| <b>X. CONTROL DE LA PRODUCCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS</b>   |    |    |    |    |
| 1. ¿Los equipos en donde se generan polvos están provistos de sistemas de extracción eficientes?   | SI | SI | SI | SI |
| 1.1 están situados e instalados de tal forma que eviten contaminación cruzada, en cubículos físicamente separados?   | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿La disposición de los polvos colectados y la limpieza de los colectores se llevan a cabo de acuerdo a los PNO's correspondientes?                                      | SI | SI | SI | SI |
| 3. ¿Se cuenta con un control que evite la contaminación cruzada en las mangas y filtros de los secadores de lecho fluidizado?  | SI | SI | SI | SI |
| 3.1 se emplea un juego de mangas y/o filtros exclusivos por producto para aquellos productos en que este control no sea suficiente?  | NO | SI | NO | SI |
| 4. ¿Se cuenta con un registro del uso e inspección de tamices, dosificadores, punzones y matrices para detectar el momento en que no cumplan con las especificaciones?     | SI | SI | SI | SI |
| 5. ¿Las cápsulas de gelatina dura vacías, se consideran y se tratan como materia prima?  | SI | SI | SI | SI |
| OBSERVACIONES<br>En los laboratorios A y C cuentan solamente con un juego de mangas como control de contaminación cruzada  |    |    |    |    |

### XI. CONTROL DE LA PRODUCCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS Y SEMISÓLIDAS NO ESTÉRILES

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 1. ¿El área de producción cuenta con suficientes tanques y marmitas de preparación con tapa, y cuando se requiera, enchaquetados y con sistemas de agitación?                    | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿Los tanques, recipientes, líneas de conducción y bombas están diseñados, contruidos e instalados de manera que se puedan limpiar y sanitizar fácilmente?                     | SI | SI | SI | SI |
| 3. ¿Cuentan con tomas identificadas de agua purificada?  | SI | SI | SI | SI |
| 4. ¿Se sigue un procedimiento validado, después de haber sanitizado los sistemas de agua por medios químicos, a fin de garantizar que el agente sanitizante haya sido eliminado? | NO | SI | NO | SI |
| 5. ¿Las líneas de conducción por las que se transfieren materias primas o productos, son de material inerte, que no contamina y están identificadas?                             | SI | SI | SI | SI |
| 6. ¿Se garantiza la homogeneidad del producto durante las distintas fases del proceso?   | SI | SI | SI | SI |
| 7. ¿Se especifican las condiciones y el período máximo de almacenamiento, cuando un producto no se envasa inmediatamente?  | SI | SI | SI | SI |
| 8. ¿Se mantienen registros de las temperaturas de proceso en las etapas críticas del mismo?  | SI | SI | SI | SI |
| 9. ¿Se llevan gráficas de control de peso o volumen durante el proceso de llenado y se anexan a la orden de producción?  | SI | SI | SI | SI |

**OBSERVACIONES**  
 El procedimiento para garantizar que el agente sanitizante ha sido eliminado de los sistemas de agua, se encuentra en proceso de validación en los laboratorios A y C.

### XII. CONTROL DE LA PRODUCCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS ESTÉRILES

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 1. ¿La producción de formas farmacéuticas estériles se realiza en áreas limpias y en las que el personal, el producto y/o los materiales ingresan o salen cumpliendo con los requisitos que establece el PNO correspondiente a fin de evitar contaminación? | SI | SI | SI | NA |
| 2. ¿Las áreas limpias se mantienen con el grado de limpieza que corresponda a su clasificación (ver anexo 1), y reciben aire que haya pasado por filtros con el grado de eficiencia establecido en el diseño y construcción?                                | SI | SI | SI | NA |
| 3. ¿Las diversas operaciones de preparación de materiales y productos, llenado y esterilización, se realizan en zonas separadas dentro del área limpia?   | SI | SI | SI | NA |
| 4. ¿Para productos que se procesan por técnica de llenado aseptico se cumple con los parámetros establecidos en un protocolo de prueba de simulacion de proceso?  | NO | SI | SI | NA |

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 5. ¿Los procesos de esterilización están validados?   | SI | SI | NO | NA |
| 6. ¿En las áreas limpias, está presente el mínimo de personas necesarias, en especial durante los procesos asépticos, en donde se inspeccionan y controlan desde el exterior?   | SI | SI | SI | NA |
| 7. ¿El personal empleado en éstas áreas (incluyendo el de limpieza y mantenimiento) recibe capacitación en conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestido, técnicas asépticas, reglas de higiene y otros temas específicos para productos estériles? | SI | SI | SI | NA |
| 8. ¿El material y diseño de la ropa es confortable y genera el mínimo de partículas?  | SI | SI | SI | NA |
| 8.1 ¿La ropa utilizada en el área aséptica es previamente esterilizada?   | SI | SI | SI | NA |
| 9. ¿El sistema de aire, se controla de tal manera, que cumpla con los parámetros de su diseño (flujo, velocidad, diferenciales de presión, cantidad de partículas, humedad, temperatura, biocarga y ruido)?   | SI | SI | SI | NA |
| 10. ¿Se cuenta con indicadores y/o alarmas para detectar oportunamente fallas en el sistema de aire, a fin de tomar las medidas necesarias?   | NO | SI | NO | NA |
| 11. ¿El equipo, los sistemas de aire, agua y esterilización, reciben mantenimiento y son calificados periódicamente y esto se documenta?  | SI | SI | SI | NA |
| 12. ¿Se toman en cuenta los resultados del control ambiental durante las operaciones asépticas, para dictaminar un lote, como complemento al resultado analítico final?   | SI | SI | SI | NA |
| 13. ¿Existen PNO's que establezcan tiempos límite entre la esterilización y utilización de los materiales?  | SI | SI | SI | NA |
| 13.1 la preparación y esterilización/llenado del producto?  | SI | SI | SI | NA |
| 13.2 la recolección de agua grado inyectable y su uso?  | SI | SI | SI | NA |
| 13.3 el inicio y término de llenado?  | NO | SI | NO | NA |
| 13.4 el tiempo que debe permanecer el personal dentro de las áreas involucradas?  | NO | SI | NO | NA |
| 14. ¿Después del llenado, los productos parenterales, se inspeccionan para detectar partículas y otros defectos de acuerdo a un PNO?  | SI | SI | SI | NA |
| 15. ¿Los operarios que realizan la inspección del control de partículas de productos estériles se someten a controles periódicos de agudeza visual?   | SI | SI | SI | NA |
| 16. ¿Se realiza la prueba de hermeticidad a los productos parenterales de acuerdo a un PNO?   | SI | SI | SI | NA |



**OBSERVACIONES**

El laboratorio A no cuenta con un protocolo de prueba de simulación de proceso.

En el laboratorio C los procesos de esterilización se encuentran en proceso de validación.

Los laboratorios A y C no cuentan con alarmas para detectar fallas en el sistema de aire y en sus PNO's no se establecen tiempos de inicio y término de llenado, ni el tiempo que debe permanecer el personal dentro de las áreas de llenado.

Para el laboratorio D éste capítulo no aplica ya que no cuenta con producción de medicamentos estériles.

**XIII. CONTROL DEL ACONDICIONAMIENTO**

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 1. ¿Cada lote de producto, se controla mediante una orden de acondicionamiento, verificada por personal autorizado?   | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿Existen áreas específicas para el acondicionamiento, evitando confusiones y mezclas de los materiales y/o productos?  | SI | SI | SI | SI |
| 3. ¿Antes de iniciar el acondicionamiento, se verifica que el equipo y las áreas estén limpios, libres de materiales ajenos e identificados conforme a PNO's?                                 | SI | SI | SI | SI |
| 4. ¿El personal que interviene en el acondicionamiento, usa la indumentaria indicada en el PNO respectivo?  | SI | SI | SI | SI |
| 5. ¿Las operaciones de acondicionamiento, se llevan acabo de acuerdo a la orden respectiva y se registran conforme se vayan realizando?   | SI | SI | SI | SI |
| 6. ¿En la orden de acondicionamiento, se indican las operaciones que deben supervisarse?  | SI | SI | SI | SI |
| 7. ¿Los controles que se llevan acabo, se indican en la orden de acondicionamiento?   | SI | SI | SI | SI |
| 8. ¿Los resultados de las pruebas realizadas durante el acondicionamiento, se registran y anexan en la orden respectiva?  | SI | SI | SI | SI |
| 9. ¿Los responsables de acondicionamiento y del área de calidad, revisan, documentan y evalúan cualquier desviación hecha a la orden de acondicionamiento y definen las acciones conducentes? | SI | SI | SI | SI |
| 10. ¿Al finalizar las operaciones de acondicionamiento, se documenta el balance de los materiales y del producto?   | SI | SI | SI | SI |
| 10 1 ¿Las devoluciones, destrucciones y/o entrega de productos se realiza de acuerdo a PNO's?   | SI | SI | SI | SI |
| 11 ¿Existen PNO's que garanticen la separacion e identificacion de los productos?   | SI | SI | SI | SI |

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 12. ¿La orden de producción, de acondicionamiento, los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentos inherentes, se revisan para comprobar que cumplen con las especificaciones de proceso establecidas? | SI | SI | SI | SI |
|---|----|----|----|----|

OBSERVACIONES  
Sin observaciones

#### XIV. CONTROL DE LA ROTULACIÓN

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 1. ¿Existen áreas específicas para la rotulación de los materiales?  | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿La rotulación de los materiales, es revisada y verificada por personal autorizado y éste lo registra?  | SI | SI | SI | SI |
| 3. ¿Existen PNO's que garanticen la seguridad del manejo de los materiales a rotular, de los rotulados, de los materiales para impresión y de los obsoletos? | SI | SI | SI | SI |
| 4. ¿Existe un área específica para el almacenamiento de materiales rotulados, si procede?  | SI | SI | SI | SI |

OBSERVACIONES  
Sin observaciones

#### XV. MAQUILAS

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 1. ¿Las responsabilidades entre el maquilador y el contratante, están claramente establecidas en un contrato?             | SI | SI | SI | SI |
| 1.1 contiene los aspectos comerciales, las especificaciones de proceso, producto y rendimiento?                           | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿El contratante, notifica por escrito a la SSA las partes del proceso a realizar por el maquilador?                    | SI | SI | SI | SI |
| 3. ¿En el contrato de maquila, el contratante asume la responsabilidad de la calidad del producto?                        | SI | SI | SI | SI |
| 4. ¿El maquilador proporciona al contratante la documentación original referente a la fabricación del producto maquilado? | SI | SI | SI | SI |
| 5. ¿El contratante, tiene la posibilidad de supervisar la fabricación de su producto?                                     | SI | SI | SI | SI |
| 6. ¿El contratante, asegura que los productos o materiales enviados por el maquilador se ajustan a las especificaciones?  | SI | SI | SI | SI |

OBSERVACIONES  
Sin observaciones

### XVI. CONTROL DE LA DISTRIBUCIÓN

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 1. ¿Se establecen PNO's para el control de la distribución de los productos?   | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿El sistema de distribución de los medicamentos, se establece de acuerdo a la política de primeras entradas y primeras salidas (PEPS)?                          | SI | SI | SI | SI |
| 3. ¿Se garantiza la identificación e integridad de los productos?  | SI | SI | SI | SI |
| 4. ¿Los productos se manejan en condiciones de temperatura y humedad de acuerdo a lo establecido en la etiqueta?   | SI | SI | SI | SI |
| 5. ¿Se mantiene un registro de distribución de cada lote de producto para facilitar su retiro del mercado en caso necesario?                                       | SI | SI | SI | SI |
| 6. ¿Existe un PNO para el control de los productos devueltos?  | SI | SI | SI | SI |
| 6.1 considera poner en cuarentena dichos productos y ser evaluados por Control de Calidad el cual determine si se liberan, reprocesan o destruyen tales productos? | SI | SI | SI | SI |
| 6.2 incluye los registros de recepción, evaluación y destino?  | SI | SI | SI | SI |
| 7. ¿Existe un PNO para el manejo de quejas que considere: la obligatoriedad de la atención de todas las quejas?  | SI | SI | SI | SI |
| 7.1 la necesidad de identificar la causa de la queja?  | SI | SI | SI | SI |
| 7.2 la definición de las actividades a realizar respecto al problema?  | SI | SI | SI | SI |
| 7.3 los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo?   | SI | SI | SI | SI |
| 7.4 la forma de notificar al cliente en su caso?   | SI | SI | SI | SI |
| 7.5 los registros de los resultados obtenidos y las decisiones tomadas en relación a las quejas?   | SI | SI | SI | SI |

**OBSERVACIONES**

Sin observaciones

### XVII. CONTROL DE RECUPERACIÓN O REPROCESO DE MATERIALES

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 1. ¿Se cuenta con un PNO para la recuperación y/o reproceso de productos?  | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿La recuperación y/o el reproceso se llevan a cabo con la revisión y autorización previa del área de Calidad? | SI | SI | SI | SI |

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 3. ¿Se elabora una orden de producción y/o acondicionamiento específica para el lote a recuperar y/o reprocesar? | SI | SI | SI | SI |
| 4. ¿La liberación de un lote reprocesado cuenta con la autorización del Responsable Sanitario?                   | SI | SI | SI | SI |

OBSERVACIONES  
Sin observaciones.

### XVIII. CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 1. ¿Las áreas de producción y acondicionamiento están separadas y comunicadas entre sí, de acuerdo a un orden que corresponda a la secuencia de las operaciones y a los niveles de limpieza requeridos, para minimizar el riesgo de confusión, evitar la contaminación cruzada y disminuir el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase de la fabricación? | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿Se cuenta con sistemas de inyección y extracción de aire filtrado en las áreas de producción y acondicionamiento, que evite la contaminación cruzada, la contaminación por el ambiente externo y la contaminación ambiental?   | SI | SI | SI | SI |
| 3. ¿El acceso a las áreas de producción y acondicionamiento está restringido y definido por PNO's que indiquen la indumentaria requerida y su uso para cada área?  | SI | SI | SI | SI |
| 4. ¿Las áreas y equipos se limpian y sanitizan de acuerdo a PNO's específicos que aseguren la disminución de microorganismos y otros contaminantes a límites preestablecidos?  | SI | SI | SI | SI |
| 5. ¿Se realizan evaluaciones periódicas para verificar que los límites de contaminación microbiológica en áreas y superficies, se mantengan dentro de lo establecido?  | SI | SI | SI | SI |

OBSERVACIONES  
Sin observaciones.

### XIX. VALIDACIÓN

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 1. ¿Los procesos de producción son validados en base a protocolos que toman en cuenta al personal, áreas, materias primas, equipo y sistemas generales?                             | SI | SI | NO | SI |
| 2. ¿El grado y alcance del trabajo de validación depende de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado?   | SI | SI | SI | SI |
| 3. ¿Los sistemas críticos y equipos de producción y acondicionamiento son calificados de acuerdo a protocolos que toman en cuenta su diseño, construcción, instalación y operación? | SI | SI | NO | SI |
| 4. ¿La documentación relativa a los estudios de validación, se encuentra completa, ordenada y disponible?   | SI | SI | NO | SI |

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 5. ¿Existe un sistema de control de cambios que regule las modificaciones que puedan afectar la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso, método o sistema? | SI | SI | NO | SI |
| 6. ¿Los procesos son objeto de revalidación para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos?   | SI | SI | NO | SI |

OBSERVACIONES  
 En el laboratorio C los estudios de validación se encuentran en proceso.

**XX. CONTROL DE LABORATORIO ANALÍTICO**

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 1. ¿Se cuenta con especificaciones escritas para la evaluación de cada lote de materia prima, producto a granel, material de acondicionamiento y producto terminado?   | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿Se cuenta con PNO's para el muestreo de materia prima, producto a granel, material de acondicionamiento y producto terminado?  | SI | SI | SI | SI |
| 3. ¿Se cuenta con métodos de análisis validados para producto a granel, producto terminado y materia prima en caso de no aparecer en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) o en cualquier Farmacopea Internacional? | SI | SI | SI | SI |
| 4. ¿Se cuenta con métodos de prueba para el material de acondicionamiento?   | SI | SI | SI | SI |
| 5. ¿Se cuenta con un programa de calibración de instrumentos de medición?  | SI | SI | NO | SI |
| 6. ¿Se realizan los estudios de estabilidad, de acuerdo a lo requerido por la NOM-073-SSA1-1993?   | SI | SI | NO | SI |
| 7. ¿Se conservan muestras de retención representativas de cada lote de producto, así como de cada uno de los materiales involucrados en la fabricación de este?  | SI | SI | SI | SI |
| 7.1 el tiempo de retención es de cuando menos 1 año después de su fecha de caducidad?  | SI | SI | SI | SI |
| 8. ¿Existen PNO's para la limpieza, mantenimiento y operación de cada uno de los instrumentos y equipos del laboratorio analítico?   | SI | SI | SI | SI |
| 9. ¿Los reactivos se preparan de acuerdo a la FEUM y suplementos vigentes, o de acuerdo a la bibliografía de referencia y se documenta?  | SI | SI | SI | SI |
| 10. ¿La etiqueta de los reactivos indica: su nombre, la fecha de preparación y el nombre de quien lo preparó?  | SI | SI | SI | SI |
| 10.1 la referencia de su registro?   | SI | SI | SI | SI |
| 10.2 la concentración y el factor de valoración?   | SI | SI | SI | SI |

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 10.4 la fecha de caducidad?   | SI | SI | SI | SI |
| 10.5 las condiciones de almacenamiento?   | SI | SI | SI | SI |
| 10.6 la fecha de re-valoración?   | SI | SI | SI | SI |
| 10.7 la fecha de recepción cuando se compran preparados?  | SI | SI | SI | SI |
| 11. ¿Las sustancias de referencia primarias y secundarias son fechadas, almacenadas, manejadas y utilizadas, de tal manera que no se afecte su calidad? | SI | SI | SI | SI |
| 11.1 se registra el origen, identidad, o cualquier información relativa a su preparación y caracterización, la fecha en que se usa y su vida útil?      | SI | SI | SI | SI |
| 12. ¿Los medios de cultivo se preparan de acuerdo a la FEUM y suplementos vigentes o a la bibliografía de referencia y se documentan?                   | SI | SI | SI | SI |
| 12.1 ¿ Se utilizan controles negativos y positivos como testigos durante el uso de los medios de cultivo?   | SI | SI | SI | SI |

#### OBSERVACIONES

El laboratorio C no cuenta con un programa establecido para la calibración de los instrumentos de medición y los estudios de estabilidad los realiza en base a los requerimientos internos.

#### XXI. EQUIPO DE FABRICACIÓN

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 1. ¿El equipo de fabricación posee el diseño y tamaño correspondiente a los procesos de fabricación y está localizado de manera que se facilite su operación, limpieza y mantenimiento?  | SI | SI | NO | SI |
| 2. ¿El equipo está construido de tal forma que facilite su desmontaje, limpieza, montaje y mantenimiento?  | SI | SI | SI | SI |
| 2.1 las superficies en contacto con los componentes de la formula, los materiales del proceso o los productos, no son reactivas, aditivas o absorbivas como para alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto? | SI | SI | SI | SI |
| 2.2 las sustancias requeridas para la operación del equipo, como lubricantes, refrigerantes u otros, no están en contacto con los componentes de la formula, envases primarios del producto o del producto en sí?                          | SI | SI | SI | SI |
| 3. ¿Los tanques y tolvas cuentan con cubiertas?  | SI | SI | SI | SI |
| 4. ¿Los engranes y partes móviles están protegidos para evitar la contaminación del producto en proceso y para la seguridad del operario?  | SI | SI | SI | SI |

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 5. ¿El equipo y los utensilios se limpian, mantienen y sanitizan de acuerdo a un programa establecido para prevenir el mal funcionamiento o contaminación?   | SI | SI | SI | SI |
| 6. ¿Se retira toda la documentación y etiquetas, adheridas al equipo que identifica al lote del proceso anterior?  | SI | SI | SI | SI |
| 7. ¿Existen PNO's de limpieza y mantenimiento para los equipos y utensilios usados durante la producción, envasado o manejo del producto?  | SI | SI | SI | SI |
| 8. ¿El equipo permanece limpio, protegido e identificado cuando no se está utilizando?   | SI | SI | SI | SI |
| 9. ¿Se verifica la limpieza del equipo antes de utilizarlo?  | SI | SI | SI | SI |
| 10. ¿El equipo está calificado para el producto que se vaya a fabricar?  | SI | SI | SI | SI |
| 11. ¿El equipo utilizado en la producción, empaque o manejo de los productos está localizado e instalado de tal manera que no obstaculice los movimientos del personal y facilite el flujo de los materiales?  | SI | SI | SI | SI |
| 11.1 asegura el orden durante los procesos y controla el riesgo de confusión u omisión de alguna etapa del proceso?  | SI | SI | SI | SI |
| 11.2 permite su limpieza y la de las áreas adyacentes, y no interfiere con otras operaciones del proceso?  | SI | SI | SI | SI |
| 11.3 se encuentra físicamente separado y cuando es necesario aislado de cualquier otro equipo para evitar el congestionamiento de las áreas de producción, así como la posibilidad de contaminación cruzada?   | SI | SI | SI | SI |
| 12. ¿Los equipos automáticos, mecánicos y electrónicos, son calibrados e inspeccionados, de acuerdo a un programa escrito y se documentan estas operaciones?   | SI | SI | NO | SI |
| 13. ¿Se cuenta con un sistema de protección de datos, para evitar modificaciones a las fórmulas o registros?   | SI | SI | SI | SI |
| 14. ¿Se mantiene un respaldo en copias fieles, cintas o microfilms, de toda la información archivada en las computadoras, para asegurar que la información emitida por estos sistemas sea exacta, completa y que no existen modificaciones inadvertidas? | SI | SI | SI | SI |
| 15. ¿Los filtros empleados en la producción o el envasado de productos, son de material que no libera fibras u otros cuerpos extraños?   | SI | SI | SI | SI |
| 16. ¿En caso de ser necesarios prefiltros que liberen fibras, posteriormente se filtra la solución a través de un filtro que las retenga?  | SI | SI | SI | SI |
| 17. ¿Los filtros utilizados son compatibles con el producto a filtrar?   | SI | SI | SI | SI |

|   |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|
| 18. ¿Se realiza la prueba de integridad a los filtros utilizados en la esterilización de una solución, antes y después de este proceso? | SI | SI | SI | NA |
| 18.1 éstas operaciones se verifican y documentan?   | SI | SI | SI | NA |

**OBSERVACIONES**

En el laboratorio C algunos instrumentos no tienen el diseño, ni el tamaño correspondiente a los procesos de fabricación y las calibraciones no siempre se realizan bajo programas escritos debido a que se realizan de acuerdo a sus requerimientos.

**XXII. DESTRUCCIÓN Y DISPOSICIÓN FINAL DE RESIDUOS**

|  |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|
| 1. ¿Se cuenta con un sistema documentado que garantice el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica, para la disposición final de residuos? | SI | SI | SI | SI |
| 2. ¿Se da aviso a las autoridades competentes para llevar a cabo la disposición final de los mismos?   | SI | SI | SI | SI |
| <b>OBSERVACIONES</b><br>Sin observaciones  |    |    |    |    |



## 9. ANALISIS DE RESULTADOS

La inspección interna o externa de instalaciones, equipos, áreas, procesos, etc. en la Industria farmacéutica, contemplan entre otros puntos la verificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), para asegurar así la calidad de los productos elaborados por el establecimiento. Cumplir con las BPF, es disminuir riesgos, obtener productos de calidad, e incrementar la productividad de una empresa obteniendo productos seguros y efectivos.

*El propósito de la guía elaborada fue facilitar la auto-evaluación del cumplimiento de las BPF establecidas por la SSA en la norma oficial NOM-059-SSA1-1993, en establecimiento dedicados a la elaboración de medicamentos para uso humano.*

Se logró la participación de 4 laboratorios para la evaluación de la guía, dos de los cuales tienen giro nacional y dos con giro transnacional. Se omitieron los nombres de los laboratorios a petición de los mismos.

Cada laboratorio se evaluó bajo condiciones individuales, debido a sus particularidades en procesos, áreas, equipos, etc. Sin embargo se logró realizar una comparación de la aplicabilidad de la guía en general en los cuatro laboratorios, al vaciar los datos obtenidos durante la evaluación de la misma. Los resultados de la aplicabilidad de la guía se presentan en las tablas reportadas en el apartado de resultados.

Se considera que la guía es aplicable, cuando las preguntas evaluadas obtuvieran SI como respuesta. En los casos en que las preguntas no aplicaron debido a que en alguno de los laboratorios no existieran los procesos, áreas, equipos o sistemas a evaluar se consideró como respuesta NA. El 100 % de aplicabilidad se consideró cuando el total de preguntas contenidas en cada capítulo de la guía, tuvieron como respuesta SI y en los casos en los que la respuesta obtenida fue NO y NA se calculó el porcentaje de aplicabilidad para cada laboratorio participante,

dividiendo el número de preguntas con respuesta afirmativa entre el número de respuestas totales (Tablas 1 y 2).

TABLA 1. Comparativo de respuestas afirmativas obtenidas de la evaluación de la guía en cada laboratorio.

| CAPITULOS CONTENIDOS EN LA GUIA                   | TOTAL DE RESPUESTAS AFIRMATIVAS POR LABORATORIO |    |    |    | TOTAL DE PREGUNTAS DE LA GUIA |
|---|---|----|----|----|-------------------------------|
|   | A   | B  | C  | D  |                               |
| I. ORGANIZACIÓN                                   | 15  | 17 | 15 | 18 | 18                            |
| II. PERSONAL                                      | 15  | 16 | 15 | 16 | 16                            |
| III. DOCUMENTACIÓN LEGAL Y TECNICA                | 70  | 69 | 70 | 70 | 70                            |
| IV. DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN                         | 37  | 38 | 32 | 38 | 40                            |
| V. CONTROL DE LA FABRICACIÓN                      | 12  | 11 | 12 | 12 | 12                            |
| VI. CONTROL DE ADQUISICIÓN Y RECEPCIÓN            | 5   | 5  | 5  | 5  | 5                             |
| VII. CONTROL DEL ALMACENAMIENTO                   | 12  | 12 | 12 | 12 | 12                            |
| VIII. PREPARACIÓN Y SURTIDO                       | 9   | 9  | 9  | 9  | 9                             |
| IX. CONTROL DE PRODUCCIÓN                         | 16  | 16 | 16 | 16 | 16                            |
| X. CONTROL DE LA PRODUCCIÓN DE F.F.S*             | 6   | 7  | 6  | 7  | 7                             |
| XI. CONTROL DE LA PRODUCCIÓN DE F.F.L**           | 8   | 9  | 8  | 9  | 9                             |
| XII. CONTROL DE LA PRODUCCIÓN DE F.F.E***         | 17  | 21 | 17 | 0  | 21                            |
| XIII. CONTROL DEL ACONDICIONAMIENTO               | 13  | 13 | 13 | 13 | 13                            |
| XIV. CONTROL DE LA ROTULACIÓN                     | 4   | 4  | 4  | 4  | 4                             |
| XV. MAQUILAS                                      | 7   | 7  | 7  | 7  | 7                             |
| XVI. CONTROL DE LA DISTRIBUCIÓN                   | 14  | 14 | 14 | 14 | 14                            |
| XVII. CONTROL DE RECUPERACIÓN O REPROCESO         | 4   | 4  | 4  | 4  | 4                             |
| XVIII. CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN                | 5   | 5  | 5  | 5  | 5                             |
| XIX. VALIDACIÓN                                   | 6   | 6  | 1  | 6  | 6                             |
| XX. CONTROL DEL LABORATORIO ANALITICO             | 21  | 21 | 19 | 21 | 21                            |
| XXI. EQUIPO DE FABRICACIÓN                        | 24  | 24 | 22 | 22 | 24                            |
| XXII. DESTRUCCIÓN Y DISPOSICIÓN FINAL DE RESIDUOS | 2   | 2  | 2  | 2  | 2                             |

\* Formas farmacéuticas sólidas, \*\* Formas farmacéuticas líquidas y semisólidas no estériles, \*\*\* Formas farmacéuticas estériles

Como puede observarse en las tablas correspondientes los capítulos de la guía VI - IX, XIII -XVIII y XXII las preguntas obtuvieron un 100% de aplicabilidad. Lo cual no se observó en los capítulos de la guía II, III, V, XX y XXI en los que las preguntas obtuvieron entre un 90 y 99% de aplicabilidad.

TABLA 2. Comparativo del porcentaje de aplicabilidad de la guía por laboratorio.

| CAPITULOS CONTENIDOS EN LA GUIA                  | PORCENTAJE DE APLICABILIDAD POR LABORATORIO |     |     |     |
|--|---|-----|-----|-----|
|  | A   | B   | C   | D   |
| I ORGANIZACIÓN                                   | 83  | 94  | 83  | 100 |
| II. PERSONAL                                     | 94  | 100 | 94  | 100 |
| III. DOCUMENTACIÓN                               | 100   | 99  | 100 | 100 |
| IV. DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN                        | 92  | 95  | 80  | 95  |
| V. CONTROL DE LA FABRICACIÓN                     | 100   | 92  | 100 | 100 |
| VI. CONTROL DE ADQUISICIÓN Y RECEPCIÓN           | 100   | 100 | 100 | 100 |
| VII. CONTROL DEL ALMACENAMIENTO                  | 100   | 100 | 100 | 100 |
| VIII. PREPARACIÓN Y SURTIDO                      | 100   | 100 | 100 | 100 |
| IX. CONTROL DE PRODUCCIÓN                        | 100   | 100 | 100 | 100 |
| X. CONTROL DE LA PRODUCCIÓN DE F.F.S*            | 86  | 100 | 86  | 100 |
| XI. CONTROL DE LA PRODUCCIÓN DE F.F.L**          | 88  | 100 | 88  | 100 |
| XII. CONTROL DE LA PRODUCCIÓN DE F.F.E***        | 81  | 100 | 81  | 0   |
| XIII. CONTROL DEL ACONDICIONAMIENTO              | 100   | 100 | 100 | 100 |
| XIV. CONTROL DE LA ROTULACIÓN                    | 100   | 100 | 100 | 100 |
| XV. MAQUILAS                                     | 100   | 100 | 100 | 100 |
| XVI. CONTROL DE LA DISTRIBUCIÓN                  | 100   | 100 | 100 | 100 |
| XVII. CONTROL DE RECUPERACIÓN O REPROCESO        | 100   | 100 | 100 | 100 |
| XVIII. CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN               | 100   | 100 | 100 | 100 |
| XIX. VALIDACIÓN                                  | 100   | 100 | 17  | 100 |
| XX. CONTROL DEL LABORATORIO ANALITICO            | 100   | 100 | 90  | 100 |
| XXI EQUIPO DE FABRICACIÓN                        | 100   | 100 | 92  | 92  |
| XXII DESTRUCCION Y DISPOSICIÓN FINAL DE RESIDUOS | 100   | 100 | 100 | 100 |

\* Formas farmacéuticas sólidas, \*\* Formas farmacéuticas líquidas y semisólidas no estériles, \*\*\* Formas farmacéuticas esteriles

En los capítulos X y XI se observó un bajo porcentaje de aplicabilidad en los laboratorios A y C, debido a la cantidad reducida de preguntas, ya que al calcular el porcentaje una respuesta negativa influyó de forma importante.

Los capítulos con menor porcentaje fueron el I, XII y XIX ya que en algunos casos las preguntas no fueron aplicables para todos los laboratorios. En el capítulo I se observó que habría de reestructurar algunas de las preguntas debido a que los laboratorios cuentan con diferentes sistemas u organigramas.

Por ejemplo los laboratorios A y C cuentan con un área o departamento de validaciones el cual se encarga de los estudios de validación así como de la evaluación y certificación de proveedores, por lo que algunas preguntas obtuvieron una respuesta negativa, de la misma forma en el capítulo XII se observó un bajo porcentaje ya que estos dos laboratorios no cumplieron con los requerimientos de algunas preguntas, debido a las deficiencias en sus procesos, documentación y sistemas existentes.

En los capítulos IV y XIX la baja aplicabilidad de la guía se debió a que el laboratorio C, no cumplió con los requerimientos de las preguntas evaluadas, ya que tiene deficiencias en el diseño y construcción de la planta, documentación y sistemas existentes, además de que sus estudios de validación se encontraban en proceso.

Los laboratorios participantes mostraron interés por corregir las deficiencias encontradas e implementar aquello con lo que aún no cuentan, para lo cual esta guía les será de mucha utilidad.

## 10. CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos se concluye que:

1. La guía diseñada permitió evaluar de forma rápida y confiable el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación establecidas en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, en los laboratorios participantes.
2. Las visitas y entrevistas realizadas en los laboratorios farmacéuticos fueron satisfactorias ya que se corroboró la aplicabilidad de las preguntas de esta guía.
3. La guía demostró que puede servir de apoyo para que personal capacitado de cualquier laboratorio Farmacéutico que así lo requiera, realice periódicamente el auto-control y vigilancia del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación en sus instalaciones.

## 11. SUGERENCIAS

1. Revisar y actualizar periódicamente la guía para conocer los requerimientos y lineamientos marcados por las autoridades sanitarias, y delimitar así las necesidades y problemáticas reales de los establecimientos farmacéuticos.
2. Formar un grupo de expertos conformado por miembros de la Secretaría de Salud y de la Industria Farmacéutica para revisar y actualizar los lineamientos y características de la norma de acuerdo a los requerimientos reales de los establecimientos.
3. Reorganizar los capítulos en donde se tenga demasiada información, para una mejor comprensión y evaluación de su contenido.
4. Considerar también la clasificación de áreas propuesta por la Comunidad Europea para enriquecer la guía, debido a que en la norma sólo se menciona la clasificación marcada por los Estados Unidos.
5. Utilizar esta guía como apoyo técnico en la enseñanza de las Buenas Prácticas de Fabricación en Instituciones Educativas que incluyan dentro de sus planes de estudio la tecnología farmacéutica.

## 12. REFERENCIAS

1. Bautista V. *Antecedentes y Requisitos Regulatorios para cumplir con Inspecciones a Plantas Farmacéuticas por la FDA*. Food and Drug Administration, Current good manufacturing, practice for the manufacture, processing, packing, or holding of drugs. 21 cfr-part. 210 y 211. march 28, 1979, revisado febrero 1995.
2. *Propuestas de Modificaciones a las cGMP Farmacéuticas (Parte 1), The Proposed Drug cGMP Revisions*, Departamento de Salud y Servicios Humanos, Food and Drug Administration, CFR 21 partes 210 y 211, [Etiqueta No. 95N-0362], RIN 0910-AA45. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 1997; 28: 1: 32-36.
3. Erskine C R. *Seguridad y Control de Calidad*. En: Remington. *Farmacología*. 17ª ed. Buenos Aires Argentina; Editorial Médica Interamericana, 1987: vol 2: 2013-2017.
4. *Buenas Prácticas de Manufactura para productos Farmacéuticos*. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 1995; 26: 3: 29-38.
5. *Normas Provisionales sobre la Inspección de Fabricantes Farmacéuticos* Provisional Guidelines on the Inspection of Pharmaceutical Manufacturers. World Health Organization. WHO. Technical Report Series, No. 823. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 1996; 27: 4: 32-36.
6. *El Programa de Modernización de la Regulación Sanitaria*. Secretaría de Salud. México D.F. 1994: 7-34.

7. Ministerio de Sanidad y Consumo, *Guía de Normas de correcta Fabricación de Medicamentos de la Comunidad Europea. Monografía Técnica No. 19*, Madrid 1992.
8. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana; NOM-059-SSA1-1993, *Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*. México D.F. 31 de julio de 1998. : 16-33.
9. CFR (Code Federal Regulation). Title 21. Part 58, *Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies*. Washington, D.C. Office of Federal Register.
10. *Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica*, 3ª. ed Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura para la Industria Farmacéutica A.C. (CIPAM). México: 1987.
11. *Guías de Prácticas Adecuadas de Fabricación para Cuartos Limpios Monografía Técnica No 1*. México: 1992.
12. *Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios*. 1988
13. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana; NOM-073-SSA1-1993. *Estabilidad de medicamentos*. México D.F. 8 de marzo de 1996. : 59-66.
14. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana, NOM-072-SSA1-1993. *Etiquetado de medicamentos*. México D.F. 10 de abril de 2000. 18-31.



15. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana; NOM-026-STPS-1994. Seguridad colores y su aplicación. México D.F. 26 de mayo de 1994. : 75-77.
16. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana; NOM-028-STPS-1994. México D.F. 24 de mayo de 1994. : 33-35
17. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana; NOM-164-SSA1-1998. Buenas prácticas de fabricación para fármacos. México D.F. 15 de noviembre de 2000. : 17-26.
18. Diario Oficial de la Federación. Proyecto de Norma Oficial Mexicana; NOM-176-SSA1-1998. Validación de proveedores de fármacos y materias primas para la elaboración de medicamentos de uso humano. México D.F. 20 de enero de 1999. : 72-79.
19. Ley General de Salud y disposiciones complementarias. 1997
20. Ley General del Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente. 1998

ANEXO 1

CLASIFICACION DE AREAS

|   |  |                            |
|---|--|----------------------------|
| PARTICULAS<br>NO VIABLES<br>Partículas de 0.5 micras y mayores                        | CLASE 100<br>Area crítica aséptica<br>(bajo flujo unidireccional)        | 3,530 / m <sup>3</sup>     |
|   | CLASE 10,000<br>Area crítica aséptica<br>(fuera de flujo unidireccional) | 353,000 / m <sup>3</sup>   |
|   | CLASE 100,000<br>(Area limpia)   | 3,530,000 / m <sup>3</sup> |
| PARTICULAS<br>VIABLES   | CLASE 100<br>Area crítica aséptica<br>(bajo flujo unidireccional)        | < 3 / m <sup>3</sup>       |
|   | CLASE 10,000<br>Area crítica aséptica<br>(fuera de flujo unidireccional) | < 20 / m <sup>3</sup>      |
|   | CLASE 100,000<br>(Area limpia)   | < 100 / m <sup>3</sup>     |
| TEMPERATURA   | 18 - 23 °C   |                            |
| HUMEDAD RELATIVA  | 30 - 60 % *  |                            |
| CAMBIOS DE AIRE / HORA  | NO MENOS DE 20   |                            |
| VELOCIDAD DE FLUJO DE AIRE EN AREA<br>CRITICA ASEPTICA<br>(bajo flujo unidireccional) | 27 m/min +/- 20 % **   |                            |
| PRESION<br>DIFERENCIAL  | No menos de 0.05 cm de columna de agua entre áreas asépticas             |                            |
|   | No menos de 0.12 cm de columna de agua entre área aséptica y no aséptica |                            |

\* O MENOR CUANDO LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO EN PROCESO LO REQUIERA

\*\* O MAYOR CUANDO LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, PROCESO O AREA, LO REQUERA