

41



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

AUDITORÍAS EN BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN: CFR-SSA
TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A
ESCOBAR DUBÓN OSIGRIS



MÉXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

2002



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.

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Francisco Hernández Luis
Vocal	Profra. María Josefa Bernard Bernard
Secretario	Prof. Raúl Lugo Villegas
1er. Suplente	Profra. Ma. Esther Hernández Jiménez
2o. Suplente	Profra. Zoila Nieto Villalobos

Sitio donde se desarrolló el tema: Facultad de Química.

Asesor: Prof. Raúl Lugo Villegas



Sustentante: Escobar Dubon Osigris



INTRODUCCION

A través de los años términos como globalización, armonización, (entre otros) se hacen más comunes en el vocabulario de los mexicanos, debido a que, con mayor frecuencia el país mantiene tratados comerciales con diversos países. Así mismo, existen diversos organismos internacionales que mantienen la intención de crear conceptos y normalizaciones bajo esquemas similares que sean susceptibles de cumplir con la legislación de más de un país u organización.

Por otro lado, también ha sido visible el hecho de que muchas compañías transnacionales han vislumbrado en México mano de obra a bajo precio y de alta calidad con la finalidad de fabricar productos para exportación a países cuya mano de obra representa costos altos.

Tal es el caso de la industria farmacéutica que ha puesto los ojos en México como antesala para la exportación de medicamentos hacia otros países como Estados Unidos, Canadá, países de centro y sur América, así como países europeos ó asiáticos.

Obviamente dicha labor no es fácil, ya que de por sí la fabricación de medicamentos representa el cumplimiento de una serie de regulaciones nacionales, el hecho de pensar en la exportación nos trae como consecuencia pensar, también, en el cumplimiento de leyes y normas aplicables a los países a los cuales se pretende exportar el producto, sin descuidar las propias.

Para tal fin se presenta aquí una propuesta de guía en Buenas Prácticas de Fabricación tomando como base la NOM 059 y el CFR y cuya finalidad es abarcar dos tipos de regulaciones al respecto con las que se puede ampliar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

Propuesta de guía para auditorías en Buenas Prácticas de Fabricación usando el CFR (Code of Federal regulation) y NOM-059 (Norma Oficial Mexicana) como marco de referencia

¿Qué es una Norma Oficial Mexicana?

El marco jurídico mexicano se encuentra escalonado de la siguiente manera:



La máxima ley que nos rige como mexicanos es la Constitución política de los Estados Unidos Mexicanos, cuyo cumplimiento es sustentado en leyes federales y reglamentos, los cuales a su vez, hacen evidente su cumplimiento a través de Normas Oficiales Mexicanas, donde se describe de manera detallada y sistemática las actividades a realizar para cumplir con la legislación misma.

Análogo a las Normas Oficiales Mexicanas (NOM), en Estados Unidos de Norteamérica, se verifica el cumplimiento del Code of Federal Regulation (CFR).

En referencia a las Buenas Prácticas de Fabricación en México se verifica el cumplimiento de la Norma Oficial Mexicana "NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos". En tanto que en Estados Unidos se utilizan las partes 210 y 211 del Code of Federal Regulations: "Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs; general" y "Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals". (Revisión del 10 de abril de 2000).

Utilizando los documentos anteriormente mencionados se presenta la siguiente guía para realizar una auditoría de cumplimiento a las Buenas Prácticas de Fabricación.

[Cabe mencionar que el documento que se toma como base es la NOM-059 la cual es completada con el CFR.]

1. Objetivo y campo de aplicación

- ☞ Cumplimiento de BPF's en la manufactura de medicamentos comercializados en el país.
- ☞ Obligatoriedad de la NOM-059 para establecimientos que fabrican medicamentos (No se habla de sanciones).

☞ Complemento con el CFR

210.1 ☞ *Asegurar que los medicamentos cumplan con seguridad, identidad, potencia, y calidad y pureza.*

☞ *El responsable de las faltas a la regulación será acreedor de sanciones.*

210.2 ☞ *La regulación debe aplicar a productos biológicos de consumo humano.*

☞ *La aplicación de la regulación deberá ser de acuerdo a las actividades que se requieran.*

2. Referencias

- ☞ Consultar NOM-028-STPS-1994 "Servicios Generales".

☞ Complemento con el CFR

☞ No se incluyen referencias en el CFR.

3. Definiciones

- ☞ Nota: Las siguientes acepciones son presentadas en la NOM-059. Cabe mencionar que la mayoría de ellas son equivalentes a las mencionadas en el CFR.

- | | | |
|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|
| ✓ Acabado sanitario | ✓ Retención temporal | ✓ Orden de acondicionamiento |
| ✓ Acondicionamiento | ✓ Documento maestro | ✓ Partículas viables |
| ✓ Agua residual para la ind. Farm. | ✓ Envase primario | ✓ Principio activo |
| ✓ Área | ✓ Envase secundario | ✓ Procedimiento normalizado de op. |
| ✓ Área aséptica | ✓ Especificación | ✓ Producto |
| ✓ Área crítica aséptica | ✓ Etiqueta | ✓ Producto a granel |

- ✓ Area limpia
- ✓ Aseguramiento de calidad
- ✓ Buocarga
- ✓ Bioterio
- ✓ Buenas prácticas de fabricación
- ✓ Calidad
- ✓ Calificación
- ✓ Calibración
- ✓ Concentración
- ✓ Contaminación
- ✓ Contaminación cruzada
- ✓ Expediente legal
- ✓ Expediente maestro
- ✓ Fabricación
- ✓ Fármaco
- ✓ Inactivación
- ✓ Lote
- ✓ Materia prima
- ✓ Medicamento
- ✓ Número de lote
- ✓ Orden de producción
- ✓ Producto intermedio
- ✓ Producto terminado
- ✓ Pureza
- ✓ Rastreabilidad
- ✓ Rendimiento final
- ✓ Rendimiento teórico
- ✓ Sistemas críticos
- ✓ Surtido
- ✓ Retiro de producto farmacéutico
- ✓ Validación

210.3 Complemento con el CFR

210.3 *Definiciones*

Nota: Las siguientes acepciones no aparecen en la NOM-059.

- ✓ Acta (Act)
- ✓ Fibra (Fiber)
- ✓ Filtro no libre de material fibroso (Non-fiber-releasing filter)
- ✓ Ingrediente inactivo (Inactive ingredient)
- ✓ Unidad de Control de Calidad (Quality control unit)
- ✓ Potencia (Potency)
- ✓ Muestra representativa (Representative sample)

Nota: Las siguientes acepciones son presentadas en la NOM-059 pero podría completarse la definición con la definición del CFR.

- ✓ Producto terminado (Drug product)
- ✓ Criterio de aceptación (Acceptance criteria)

4. Símbolos y abreviaturas

- ☞ BPF Buenas prácticas de fabricación.
- ☞ DGIS Dirección general de Insumos para la salud.
- ☞ FEUM Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

- ☒ LNSP Laboratorio Nacional de Salud Pública.
- ☒ NOM Norma Oficial Mexicana.
- ☒ LGS Ley General de Salud.
- ☒ OMS Organización Mundial de la Salud.
- ☒ PNO Procedimiento Normalizado de Operación.
- ☒ SEMARNAP Secretaría de Medio Ambiente, Recursos Naturales y Pesca.
- ☒ SSA Secretaría de Salud.
- ☒ UFC Unidades Formadoras de Colonias.

☒ Complemento con el CFR

☞ *No se incluyen abreviaturas en el CFR.*

5. Organización de un establecimiento

- ☒ Organización acorde al tamaño de la empresa.
- ☒ Organigrama detallado que indique que las áreas de producción y garantía de calidad son independientes entre ellas.
- ☒ El responsable sanitario debe tener alto nivel jerárquico.
- ☒ Suficiente número de auxiliares de responsable y supervisores de área.
- ☒ Encargados de áreas con licenciatura en el área farmacéutica (titulados).
- ☒ Responsabilidades de producción: producto dentro de especificaciones de acuerdo a BPF's, cumplimiento de PNO's y documentos oficiales, cumplimiento de la NOM-059 en cuanto a equipos, sistemas y áreas, verificar que se validen procesos y sistemas involucrados.
- ☒ Responsabilidades de garantía de calidad: Aprobaciones y rechazos de materias primas y producto terminado, cumplimiento de buenas prácticas de laboratorio, cumplimiento de PNO's, verificar que se validen procesos y sistemas, asignación de fechas de reanálisis y caducidad, administración de la documentación generada, seguimiento quejas, evaluación de proveedores.

☒ Complemento con el CFR

211.22 ☞ *Existencia de la unidad de control de calidad cuya responsabilidad sea (cabe mencionar que esta parte se menciona en la NOM de una manera escueta):*

Revisión de documentos generados durante la fabricación.

Aprobación y rechazo de documentos que impactan en la identidad, potencia, calidad y pureza del producto..

6. Personal

- ☒ Obligaciones y responsabilidades por escrito.
- ☒ Programa de capacitación y entrenamiento (funciones y PNO's)
- ☒ Portar ropa limpia y equipo de seguridad (contaminación de producto y riesgos de salud).
 - PNO de requisitos de la indumentaria.
 - PNO para el lavado de la indumentaria.
 - PNO para disposición final de uniformes desechables.
- ☒ Examen médico al personal de nuevo ingreso.
- ☒ Examen médico periódico y después de padecer enfermedades transmisibles.
- ☒ Evitar el acceso a áreas productivas a personal con padecimientos infecto-contagiosos o lesiones abiertas.
- ☒ Cambio de indumentaria al salir de áreas productivas.
- ☒ Cumplir PNO's correspondientes para cada área.
- ☒ No usar joyas ni cosméticos en áreas productivas.

☒ Complemento con el CFR

211.25 ☒ *Capacitación periódica en Buenas Prácticas de Fabricación.*

☒ *La capacitación en BPF's debe ser impartida por personal calificado.*

☒ *Debe haber la cantidad necesaria de personal para la supervisión de la fabricación.*

211.28 ☒ *El personal debe poner en práctica hábitos de salud e higiene.*

☒ *Sólo el personal autorizado puede acceder a las áreas restringidas.*

211.34 ☒ *El personal que se contrate como consultor deberá ser personal calificado.*

7. Documentación legal y técnica

- ☒ Documentos escritos en español, impresos, legibles y comprensibles.
- ☒ El sistema de distribución de la documentación debe evitar errores de transcripción.
- ☒ Archivo de fácil y rápido acceso.
- ☒ Datos de los documentos maestros: título, tipo de documento, paginación, fecha de emisión, nombre, firma y posición dentro de la empresa del personal que elaboró, revisó y autorizó el documento.
- ☒ Los documentos cancelados se resguardan al menos por 5 años.
- ☒ Procedimiento para el control de la documentación maestra con el que se asegure el buen manejo de la misma.
- ☒ Espacio suficiente en los procedimientos de manufactura para registro de datos.

☞ Los expedientes de fabricación se conservan 1 año después de la fecha de caducidad de cada lote de producto.

☞ Documentos oficiales:

- Licencia sanitaria ó aviso de funcionamiento expedido por la SSA.
- Constancia de aviso del responsable sanitario.
- Registro en el padrón ante la Secretaría de Economía.
- Organigrama.
- FEUM (edición vigente).
- Relación de medicamentos registrados.
- Expediente legal de cada producto con los siguientes documentos como mínimo:
 - Registro original emitido por la SSA.
 - Oficios de cambios aprobados o rechazados por la SSA.
 - Proyectos de marbete para envases autorizados por la SSA.
 - Cualquier oficio emitido por la SSA con relación al producto.
- Libro de control de estupefacientes y psicotrópicos.

☞ Documentos Técnicos como mínimo:

- Planos actualizados incluyendo sistemas críticos.
- Relación de equipo de producción.
- Relación de equipos e instrumentos analíticos.
- Expediente maestro de cada producto:
 - Información sometida para el registro.
 - Información sometida para modificaciones.
 - Fórmula cualitativa-cuantitativa.
- Orden maestra de producción para cada tamaño de lote con los siguientes datos:
 - Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración.
 - Relación completa de los componentes que intervienen en la elaboración del medicamento, aparezcan o no en el producto terminado, incluyendo clave, nombre y cantidad.
 - Instrucciones para la elaboración completa del producto (equipo, parámetros críticos y precauciones)
 - Indicación de rendimientos máximos y mínimos (etapas intermedias y etapa final).

- Orden maestra de acondicionamiento para cada tamaño de lote con los siguientes datos:
 - ▶ Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración.
 - ▶ Relación de materiales, incluyendo nombre, clave y cantidad.
 - ▶ Instrucciones detalladas.
 - Especificaciones del producto para el proceso.
 - Método analítico para el producto.
 - Especificaciones de materias primas.
 - Descripción del producto y tipo de envase primario y secundario.
 - Especificaciones para material de acondicionamiento.
 - PNO para limpieza y operación de equipos.
 - PNO para limpieza de áreas de fabricación.
 - PNO's de las operaciones relacionadas con los sistemas críticos.
- ☞ Expediente de fabricación de cada lote producido con la siguiente información como mínimo:
- Orden de producción de cada lote elaborado
 - Orden de acondicionamiento.
 - Reportes analíticos del producto en sus distintas etapas.
- ☞ Resultados analítico de materias primas, material de acondicionamiento y producto terminado (acorde a buenas prácticas de laboratorio).
- ☞ Registros de distribución:
- Nombre del producto.
 - Presentación.
 - Número de lote.
 - Identificación del cliente o receptor.
 - Cantidad enviada.
 - Fecha de envío y recibo.
- ☞ Registros de quejas:
- Motivo.
 - Revisión de muestras y datos de la misma.
 - Resultados de la investigación.
 - Acciones correctivas y medidas adoptadas (seguimiento a las mismas).

- Determinación de responsabilidades.
- ☞ Registros de devoluciones:
 - Nombre del producto y presentación.
 - Cantidad devuelta.
 - Nombre y localización de quien devuelve.
 - Causa y dictamen técnico de la devolución.
 - Destino del producto y autorizaciones correspondientes.

8 Complemento con el CFR

211.180 ☞ *La documentación de los productos OTC se deberán mantener 3 años después de la distribución.*

☞ *La documentación de componentes, contenedores y etiquetas deberá mantenerse 1 año después de la fecha de caducidad en el caso productos OTC se deberán mantener 3 años después de la distribución*

☞ *Los registros deben mantenerse en las instalaciones donde fueron originados.*

☞ *Se debe tener control sobre documentos originales , copias oficiales, y fotocopias.*

☞ *Reporte de la revisión anual de resultados de cada producto.*

☞ *PNO's para la notificación por escrito de desviaciones a la agencia regulatoria correspondiente (FDA, SSA).*

211.182 ☞ *Registros de uso, limpieza y mantenimiento de equipos.*

211.184 ☞ *Registros en relación a componentes (identificación, inventario, estado, etc.).*

211.186 ☞ *PNO para la preparación de información maestra.*

☞ *Consideraciones para el cálculo de un excedente de componente.*

☞ *Incluir muestra de etiquetas en la documentación maestra.*

211.188 ☞ *Registros incluidos en el expediente de fabricación:*

- *Despeje de línea*
- *Muestra de etiquetas*
- *Descripción de contenedores*
- *Identificación del personal que realiza y supervisa las actividades*
- *Investigaciones realizadas (si las hay)*
- *Resultado de la inspección del producto terminado.*

211.192 ☞ *Revisión del expediente de fabricación para detección de fallas durante la fabricación.*

En

caso de haberlas se deberá realizar una investigación rastreando posibles lotes involucrados.

211.194 *☛ Registros de laboratorio de todas las actividades realizadas:*

- *Descripción e identificación de la muestra recibida.*
- *Identificación de métodos utilizados.*
- *Verificación de la adecuabilidad del sistema utilizado.*
- *Registros de pesos y medidas tomadas.*
- *Registros de cromatogramas, espectros, gráficas, etc. debidamente identificados.*
- *Registro de cálculos efectuados.*
- *Registro de referencias utilizadas.*
- *Fecha en que se efectuó cada prueba y firma del analista.*
- *Fecha en que se efectuó cada prueba y firma de la persona que revisó.*
- *Justificación de modificaciones efectuadas.*
- *Registros de sustancias y soluciones estandarizadas.*
- *Calibración de equipos e instrumentos.*

211.196 *☛ Los registros de distribución de los gases comprimidos de uso médico, no requieren contener lote o*

número de control.

211.198 *☛ Quejas:*

- *Procedimiento para recepción de quejas.*
- *Registro para cada queja.*
- *Los registros deben resguardarse en el establecimiento donde el producto fue manufacturado.*
- *Los registros de quejas se mantienen al menos 1 año después de la fecha de caducidad del producto.*
- *Para los productos OTC, los registros se mantienen hasta 3 años después de la distribución del producto.*

211.204 *☛ Devolución de producto*

- *Si el producto devuelto llega dañado y se duda de su calidad, este deberá ser destruido.*
- *El producto puede ser reprocesado si cumple con los estándares de calidad.*
- *Investigación si existen otros lotes involucrados por el motivo de la devolución.*

211.206 *☛ El producto devuelto expuesto a condiciones impropias no deberá ser redistribuido, a menos que se*

*compuebe mediante pruebas de laboratorio, que el producto cumple con especificaciones.
La examinación organoléptica es aceptable solo como evidencia suplementaria.*

8. Diseño y construcción de un establecimiento de la industria químico farmacéutica.

- ☞ Localización, diseño y construcción de acuerdo a operaciones. Protección contra contaminación cruzada.
 - Colocar en la entrada autorización sanitaria de la empresa y del responsable sanitario.
 - Acceso controlado.
 - Existencia de un área de recepción y distribución.
 - Documentación de actividades para evitar contaminación cruzada.
 - No usar como vías de acceso las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad.
 - Sistema independiente de descarga de aguas residuales.
- ☞ Dimensiones de áreas de acuerdo a capacidad y operaciones a realizar.
 - Tamaño, diseño y construcción para efectuar los procesos correspondientes.
 - Control en el flujo de personal y materiales.
- ☞ Acabados sanitarios en las áreas de producción (Superficies e interiores).
- ☞ Las instalaciones de servicios en áreas productivas deben estar ocultas pero de fácil acceso.
 - Areas iluminadas y ventiladas y de ser necesario, con control de aire, polvo, temperatura y humedad.
 - Los sistemas de ventilación y extracción deben evitar el acceso de contaminantes externos.
 - El diseño de las lámparas debe evitar la acumulación de polvo.
- ☞ Las áreas de Fabricación de productos penicilínicos, cefalosporínicos, inmunodepresores, hormonales, hemoderivados, biológicos virales y microbianos, etc, deberán de fabricarse en áreas completamente independientes.
- ☞ Las áreas para el manejo de animales deben encontrarse aisladas de las área productivas.
- ☞ Almacenes con capacidad y condiciones de temperatura y humedad relativa requerida.
- ☞ Las condiciones de trabajo no deben afectar al operador ni al producto.
- ☞ Debe realizarse balanceo de presiones diferenciales para evitar contaminación en las áreas productivas.
- ☞ Debe haber indicadores de presión diferencial en las áreas de producción.

- ☒ Los pasillos de las áreas productivas deben contar con aire filtrado.
- ☒ De ser necesario debe haber procedimientos y sistemas de recolección y disposición final de polvos.
- ☒ El sistema de extracción debe evitar contaminación cruzada.
- ☒ Identificación de tuberías en base al código de colores de la NOM-028-STPS-1994.
- ☒ Los drenajes deben tener dispositivos para evitar contaminación.
- ☒ Si existen canales, estos deben ser de fácil limpieza y sanitización.
- ☒ Debe existir un área específica para el acondicionamiento.
- ☒ El laboratorio de control de calidad debe ser independiente de las áreas productivas, así mismo debe haber separación física entre las áreas de análisis, instrumentación, reactivos y microbiología.
- ☒ Area específica para muestras de retención.
- ☒ Las esclusas y sanitarios deben ser de fácil acceso y de tamaño acorde al número de empleados. Los sanitarios no se deben comunicar directamente con las áreas productivas y deben contar con: Ventilación, agua fría y caliente, lavabos y mingitorios e inodoros.
- ☒ El comedor debe estar separado de las áreas de producción.
- ☒ Contar con un área específica para el taller de mantenimiento separada de áreas productivas.
- ☒ Area específica para el servicio médico, separada de áreas productivas.

Complemento con el CFR

211.42 ☒ *El diseño debe facilitar la limpieza y el mantenimiento de las instalaciones.*

☒ *Controles de temperatura y humedad.*

211.45 ☒ *Si se tiene recirculación de aire, se debe tener el control adecuado para evitar contaminación.*

☒ *El sistema de aire de las áreas de manufactura de penicilínicos debe ser independiente de las demás áreas.*

211.48 ☒ *Plomería.- El agua potable deberá ser recibida bajo condiciones de presión positiva en un sistema de*

plomería libre de defectos. El agua potable debe cumplir con los requerimientos del CFR 40 parte 141.

☒ *Se debe evitar el efecto de "sifón" con la finalidad de que las aguas residuales no regresen a las áreas productivas.*

211.50 ☒ *Las aguas residuales, basura y desechos deben ser dispuestos de una manera segura.*

211.52 ↗ Debe haber instalaciones para lavado, con agua fría y caliente, detergente, jabón, secadores de aire.

211.56 ↗ Los edificios deben de estar libres de roedores, aves e insectos. La basura y desechos orgánicos

deben disponerse de una manera segura.

↗ Debe haber PNO's para el uso de rodenticidas, insecticidas, fungicidas, agentes fumigantes y sanitizantes.

En dichos procedimientos se debe estipular prevenir la contaminación de equipos, componentes y contenedores.

Se debe sustentar el uso de estas sustancias en el acta federal de insecticidas, fungicidas y rodenticidas.

↗ Los procedimientos de sanitización pueden ser realizados por personal externo.

211.58 ↗ Las instalaciones deben mantenerse en buen estado.

9. Control de la fabricación

☞ Generalidades.

- El manejo de materias primas debe ser de acuerdo a procedimientos.
 - ▶ PNO para estupefacientes y psicotrópicos.
- Los productos intermedios y a granel se deben manejar como materias primas.
- Control de dispersión de polvos en el manejo de materias primas sólidas.
- Identificación de materias primas y materiales al inicio y durante el proceso de producción, considerando producto, lote y etapa productiva.
- las etiquetas de identificación de áreas, equipos, etc. deben ser claras, inequívocas y de un formato aprobado.
- El acceso de personal a las áreas productivas es limitado.
- Los PNO's deben estar accesibles al personal involucrado.
- El muestreo para el control de proceso deberá ser en base a PNO's.
- El producto terminado es retenido hasta que se apruebe por control de calidad.
- Debe haber registros de humedad y temperatura del almacenamiento de materias primas y productos.

- El mantenimiento correctivo de un equipo deberá sustentarse en PNO's para evitar contaminación del producto.

Complemento con el CFR

211.80 ➤ *Debe haber procedimientos para recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, análisis y*

aprobación o rechazo de materias primas y productos.

➤ *Los componentes deben identificarse de acuerdo a su estado: cuarentena, aprobado, rechazado)*

☞ **Control de adquisición y recepción de materias primas y material de acondicionamiento.**

- **Adquisición.**
 - ▶ Las materias primas deben adquirirse con proveedores aprobados.
 - ▶ Deben considerarse especificaciones internas.
- **Recepción.**
 - ▶ En la recepción de embarque se deben evaluar las condiciones de los materiales recibidos así como una adecuada y exacta identificación.
 - ▶ Asignar número de lote a cada embarque recibido.
 - ▶ Las materias primas recibidas se deben colocar sobre tarimas o anaqueles, de modo tal que se facilite la limpieza, inspección y manejo.

☞ **Control del almacenamiento de materias primas y producto terminado.**

- Debe realizarse en base a PNO's considerando identificación clara y separación por medios físicos.
- Utilizar equipo de acuerdo a las características de los materiales.
- Deben existir PNO's para limpieza y mantenimiento de almacenes.
- Debe existir un PNO para un sistema PEPS.
- Los materiales y productos deben colocarse en todo momento sobre tarimas.
- El muestreo de materias primas deberá realizarse en base a un PNO.
- Las materias primas con fecha de caducidad vencida deberán ser retenidas para su reanálisis o disposición final.
- Las materias primas y productos terminados rechazados no deberán ser utilizados. Deberán ser confinados, reprocesados, devueltos, según el dictamen final.
- Programa de control y erradicación de fauna nociva.

■ Complemento con el CFR

211.82 ➤ *Las materias primas recibidas deben ponerse en cuarentena hasta su liberación.*

211.84 ➤ *No deben usarse materias primas hasta que sean muestreadas, analizadas y aprobadas.*

➤ *El muestreo de componentes debe realizarse en base a criterios estadísticos para la variabilidad, niveles de*

confianza grados de libertad, datos históricos del proveedor y la cantidad requerida para el análisis y muestra de retención.

➤ *Las muestras deben ser tomadas haciendo las siguientes consideraciones:*

- *Limpiar los contenedores antes de tomar la muestra.*
- *Muestrear de modo que se evite contaminación de la materia prima.*
- *De ser necesario utilizar técnicas asépticas para el muestreo.*
- *Si es necesario el muestreo de la superficie, el medio y el fondo de un recipiente, las muestras no deben mezclarse para el análisis.*
- *Los contenedores de las muestras tomadas deberán estar debidamente identificados: nombre del material muestreado, Lote, Contenedor de donde se tomó la muestra, fecha de muestreo y nombre de la persona que muestreo.*
- *Los contenedores muestreados deberán tener la identificación de que se tomó una muestra de ellos.*
- *Análisis de las muestras:*
- *Al menos realizar una identidad.*
- *Verificar la pureza, potencia y calidad de las materias primas. El certificado del proveedor puede ser aceptado siempre y cuando se realice una prueba de identidad y verificando que la metodología del proveedor está validada.*
- *Realizar un examen microscópico cuando sea necesario.*
- *Cualquier contenedor expuesto a contaminación, deberá ser debidamente examinado.*
- *Cualquier contenedor expuesto a contaminación microbiológica, deberá ser debidamente examinado.*
- *Los materiales que cumplan con especificaciones deberán ser liberados para su uso. Si un lote no cumple con especificaciones, este deberá ser rechazado.*

211.87 ➤ *Las materias primas pueden ser remuestreadas y reanalizadas si se requiere: almacenamiento a condiciones extremas o por almacenamiento prolongado.*

211.88 ➤ *Los contenedores para las materias primas deben ser inertes.*

☞ *Los contenedores deben proveer protección contra agentes externos.*

☞ *Los contenedores deberán estar limpios o esterilizados si se requiere.*

☞ *Debe haber procedimientos para eliminar pirógenos.*

☞ **Preparación y surtido de materias primas y material de acondicionamiento.**

- Los PNO's deben contener al menos:
 - ▶ Que el manejo de materiales se realice por personal autorizado.
 - ▶ Que el surtido sea exacto y verificado por otra persona.
 - ▶ Medidas para evitar la contaminación cruzada.
 - ▶ Indumentaria del personal dependiendo del material a surtir.
 - ▶ Verificación del surtido y registrado.
 - ▶ Que se identifiquen los materiales con los siguientes datos: nombre, cantidad, lote interno y nombre y lote del producto al que será destinado.
 - ▶ Que se cancele la identificación y se controle la disposición posterior de los envases vacíos.
- Las materias primas preparadas deberán mantenerse en un área específica para ello y separadas por lote de producto.
- Los registros de inventario deben permitir conciliación y rastreabilidad. Si existen discrepancias en este sentido, se deberá emitir un reporte.

☞ **Complemento con el CFR**

211.101 ☞ *Los PNO's deberán estar diseñados para asegurar la identidad, pureza, potencia y calidad de los productos.*

211.102 ☞ *El lote deberá ser formulado con la intención de obtener una potencia del 100% del principio activo.*

☞ **Control de la producción.**

- Consideraciones generales.
 - ▶ Control de cada lote mediante el orden de producción.
 - ▶ Los ajustes de las cantidades a surtir deben calcularse y verificarse.
 - ▶ La recepción de los materiales se revisa, verifica y firma, solo por personal autorizado.
 - ▶ El orden de producción debe estar a la vista del personal que realiza la operación.
 - ▶ El área de trabajo debe estar libre de materiales y documentos utilizados con anterioridad en otro producto.
 - ▶ Se debe autorizar el uso del área de acuerdo al PNO correspondiente.

- ▶ Verificar la indumentaria y equipo de seguridad requerido, de acuerdo a PNO.
- ▶ Las operaciones deben realizarse y registrarse de acuerdo a la orden de producción.
- ▶ La orden de producción debe indicar las operaciones que requieren supervisión.
- ▶ La orden de producción debe especificar los parámetros y controles requeridos.
- ▶ Los controles en proceso realizados deberán registrarse en la orden de producción.
- ▶ La orden de producción deberá ser revisada por el responsable del área para evaluar cualquier desviación y definir acciones correctivas.
- ▶ Cálculos de rendimientos finales e intermedios.
- ▶ PNO's para garantizar la separación e identificación de los productos.
- ▶ Controles en proceso para asegurar que el producto permanece dentro de especificaciones.
- ▶ Revisión de la documentación para dictaminar por parte de control de calidad.

Complemento con el CFR

211.100 ➤ *Los procedimientos deben incluir los cambios efectuados y deben ser revisados y aprobados por control de calidad.*

➤ *Las desviaciones a los procedimientos deben ser registradas y justificadas.*

211.103 ➤ *El calculo de rendimiento debe ser realizado por una persona y verificado por otra.*

211.105 ➤ *Equipo, contenedores, líneas de proceso deben estar identificados.*

➤ *El equipo debe ostentar una identificación (código) que deberá registrarse en la orden de producción.*

- Control de la producción de formas farmacéuticas sólidas.
 - ▶ Extracción de polvos para evitar contaminación cruzada.
 - ▶ PNO para la disposición de polvos colectados y limpieza de colectores.
 - ▶ Control de mangas y filtros de secadores de lecho fluidizado.
 - ▶ Control de tamices, dosificadores, punzones y matrices.
 - ▶ Las cápsulas de gelatina dura vacías se consideran como materia prima.
- Control de la producción de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas no estériles.
 - ▶ Contar con equipo suficiente.
 - ▶ Contar con equipo y accesorios que permitan fácil limpieza y sanitización.
 - ▶ Contar con tomas identificadas de agua purificada.
 - ▶ Validación del sistema de agua para asegurar la eliminación del sanitizante.

- ▶ Las líneas de transporte de materias primas o producto, deben ser de materiales inertes.
- ▶ Garantizar la homogeneidad del producto en todas las etapas del proceso.
- ▶ Establecer condiciones y periodo máximo de almacenamiento.
- ▶ Mantener registros de temperaturas en etapas críticas del proceso.
- ▶ Gráficas de control de peso o volumen durante el llenado.
- Control de la producción de formas farmacéuticas estériles.
 - ▶ Deberán fabricarse en áreas limpias de acuerdo a PNO's. para evitar contaminación.
 - ▶ La limpieza de las áreas deberá ser acorde a la clasificación de las áreas y con aire filtrado de acuerdo al diseño y construcción.
 - ▶ Las operaciones implicadas en el proceso se deben realizar en zonas separadas.
 - ▶ Las condiciones de los procesos asépticos deberán realizarse en base a pruebas de llenado aséptico.
 - ▶ Validación de los procesos de esterilización.
 - ▶ Mantener el menor número de personas posible en las áreas limpias.
 - ▶ El personal debe estar capacitado en: conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestido, técnicas asépticas, reglas de higiene y temas específicos para productos estériles.
 - ▶ Ropa confortable que genere el menor número de partículas. Esterilizada para el área aséptica.
 - ▶ Control de aire: flujo, velocidad, presión diferencial, partículas, humedad, etc.
 - ▶ Alarmas o indicadores para fallas en el sistema de aire.
 - ▶ Equipo y sistemas (aire, agua, esterilización) deben ser objeto de mantenimiento y calificación periódica.
 - ▶ Control ambiental durante operaciones asépticas para dictaminar.
 - ▶ PNO's para establecer tiempos límite para:
 - ◊ Esterilización y utilización de materiales.
 - ◊ Preparación y esterilización/llenado de producto.
 - ◊ Recolección y uso de agua inyectable.
 - ◊ Inicio y término de llenado.
 - ◊ Tiempo de permanencia del personal en las áreas involucradas.
 - ▶ Inspección de partículas en productos parenterales.
 - ▶ Examen de agudeza visual para el personal de inspección de partículas.
 - ▶ PNO para prueba de hermeticidad.

📄 Complemento con el CFR *No contiene control de producción para cada forma farmacéutica.*

🔗 **Control de acondicionamiento.**

- **Consideraciones generales.**
 - ▶ Orden de acondicionamiento para cada lote de producto.
 - ▶ Areas específicas para acondicionamiento.
 - ▶ PNO para realizar despeje de línea antes de iniciar el acondicionamiento.
 - ▶ PNO para especificar la indumentaria requerida.
 - ▶ Las operaciones y registros se realizan de acuerdo a la orden de acondicionamiento.
 - ▶ En la orden de acondicionamiento se deben indicar las operaciones que deben supervisarse.
 - ▶ Los controles que se realicen se deben indicar en la orden de acondicionamiento.
 - ▶ Los resultados de los controles realizados se deben anexar a la orden de acondicionamiento.
 - ▶ Los documentos generados durante el acondicionamiento deberán ser revisados para evaluar desviaciones y acciones correctivas correspondientes.
 - ▶ Realizar balance de materiales de acuerdo a PNO's.
 - ▶ Control y documentación de materiales impresos.
 - ▶ Registro de rendimientos comparados contra límites establecidos. Si estos se exceden se deberá realizar la investigación correspondiente.
 - ▶ Revisión de la documentación generada durante la fabricación, acondicionamiento y análisis realizados para establecer el dictamen por parte de control de calidad.
- **Control de la rotulación.**
 - ▶ Areas específicas para rotulación.
 - ▶ Registrar revisar y verificar la rotulación.
 - ▶ PNO's que garanticen la seguridad de la rotulación en el manejo de materiales y productos.
 - ▶ Area específica para los materiales rotulados.

📄 Complemento con el CFR

211.122 📄 *PNO's para recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, inspección y análisis de etiquetas y material de acondicionamiento.*

☞ Las etiquetas que cumplan con especificaciones serán liberadas para su uso, en caso contrario serán rechazadas y se deberá evitar su uso.

☞ Conservar registros de cada lote de etiquetas recibido.

☞ Las etiquetas o material impreso para diferentes productos deberán almacenarse por separado.

☞ El materia obsoleto o caduco deberá ser destruido.

☞ Está prohibido utilizar una misma etiqueta para diferentes productos.

☞ Se puede interrumpir el etiquetado solo si:

Se tienen líneas exclusivas para un producto.

Se tienen medios electrónicos para hacer una inspección al 100%.

Se realiza una inspección visual al 100% .

211.125 ☞ Control estricto en la emisión de etiquetas.

☞ Las etiquetas emitidas para un lote deberán ser cuidadosamente revisadas y comparadas con los expedientes maestros.

211.130 ☞ Procedimientos escritos para asegurar un acondicionado y etiquetado correcto.

☞ Evitar mezclas a través de separaciones físicas.

211.132 ☞ Acondicionamiento de productos OTC

Para el acondicionamiento de productos OTC se requiere que tengan dispositivos de seguridad para evitar que los envases sean violados.

Los envases deberán ostentar distintivos que impidan ser fácilmente duplicados.

Los dispositivos de seguridad deben ser diseñados de tal manera que se conserven intactos aún después del manejo del producto.

Considerar también las cápsulas de gelatina dura.

☞ El dispositivo de seguridad debe asegurar que el producto se conserva íntegro.

☞ Es necesario atender peticiones acerca del dispositivo de seguridad.

☞ Los cambios de envasado en productos OTC deberán ser notificados a la FDA.

☞ Maquilas.

- Las condiciones deben establecerse mediante un contrato de maquila.
- Notificación a la Secretaría de Salud por parte del contratante.
- La calidad del producto es responsabilidad del contratante.
- El maquilador proporciona la documentación generada al contratante.

- El contratante debe tener la capacidad de supervisar la fabricación del producto.
- La responsabilidad de las especificaciones de los materiales es del contratante.

¶ Complemento con el CFR No contiene este apartado.

☞ Control de la distribución

- La distribución deberá realizarse de acuerdo a PNO's.
- Sistema de distribución de acuerdo a PEPS.
- Garantizar la identificación e integridad de los productos.
- Las condiciones de temperatura y humedad durante el manejo se deben realizar de acuerdo a lo establecido en la etiqueta.
- Registros de distribución de cada lote de producto.

¶ Complemento con el CFR

211.142 ☞ *Los productos permanecerán en cuarentena antes de su liberación por parte de control de calidad.*

☞ *Los productos deberán ser almacenados bajo condiciones apropiadas de temperatura, humedad e iluminación para garantizar la calidad del producto.*

- Devoluciones y quejas.
 - ▶ PNO para el control del producto devuelto:
 - ◊ Retención temporal para dictaminar su destino.
 - ◊ Registros de recepción, evaluación y destino.
 - ▶ PNO para manejo de quejas:
 - ◊ Obligatoriedad de la atención a quejas.
 - ◊ Identificación de la queja.
 - ◊ Definición de las actividades a realizar .
 - ◊ Casos bajo los cuales se notifica a la autoridad sanitaria.
 - ◊ Forma de notificar al cliente.
 - ◊ Registros de resultados obtenidos y decisiones tomadas en relación a quejas.

¶ Complemento con el CFR

211.204 ☞ *Producto devuelto*

- *Si el producto devuelto llega dañado y se duda de su calidad, este deberá ser destruido.*
- *El producto puede ser reprocesado si cumple con los estándares de calidad.*
- *Investigación si existen otros lotes involucrados por el motivo de la devolución.*

211.208 *El producto devuelto expuesto a condiciones impropias no deberá ser redistribuido, a menos que se*

compuebe mediante pruebas de laboratorio, que el producto cumple con especificaciones. La examinación organoléptica es aceptable solo como evidencia suplementaria.

☞ Control de recuperación o reproceso de materiales.

- PNO para recuperación y/o reproceso de productos.
- Actividades realizadas previa revisión y autorización del área de calidad.
- Elaboración de orden de producción y/o acondicionamiento autorizada por el responsable sanitario.
- La liberación del lote reprocesado la autoriza el responsable sanitario.

☞ Complemento con el CFR

211.115 *Procedimientos.*

☞ Aprobación por control de calidad.

☞ Control de la contaminación.

- Areas separadas y comunicadas de acuerdo a secuencia de operaciones y niveles de limpieza.
- Sistema de inyección y extracción de aire filtrado en producción y acondicionamiento.
- Acceso restringido de acuerdo a PNO's que indiquen indumentaria y su uso para cada área.
- PNO's para limpieza y sanitización de equipos y áreas.
- Evaluaciones periódicas para verificar límites de contaminación microbiológica.

☞ Complemento con el CFR

211.115 *Procedimientos para evitar microorganismos objetables.*

☞ Procedimientos para evitar contaminación microbiológica de productos estériles.

☞ Validación.

- Procesos validados en base a protocolos, considerando: personal, áreas, materias primas, equipo, sistemas, etc.
- El alcance de la validación dependerá de la naturaleza del proceso.
- Métodos analíticos validados.
- Sistemas críticos y equipos de producción deben de calificarse en base a protocolos.
- Deberán elaborarse registros generados por la validación.

- Sistema de control de cambios que regule modificaciones.
- Revalidación de procesos.

☞ Complemento con el CFR (No contiene un capítulo de validación).

211.165 ☞ *Validación de métodos analíticos.*

☞ Control del laboratorio analítico.

- Contar con especificaciones escritas para evaluar cada lote de materias primas y productos.
- PNO's para muestreo de materias primas y productos.
- Métodos analíticos validados en caso de métodos no farmacopeicos.
- Métodos de prueba para material de acondicionamiento.
- Programa de calibración de instrumentos.
- Estudios de estabilidad de acuerdo a la NOM-073-SSA1-1993.
- Conservar muestras de retención de cada lote de materias primas y productos (hasta al menos 1 año después de la fecha de caducidad).
- PNO's para limpieza, mantenimiento y operación de cada instrumento.
- Preparación de reactivos de acuerdo a FEUM u otras farmacopeas.
- Reactivos etiquetados: nombre, fecha de preparación, nombre de quien lo preparó, referencia de registro, Valoración, caducidad, almacenamiento, revaloración y recepción.
- Control de sustancias de referencia.
- Control de medios de cultivo.
 - ▶ Uso de controles negativos durante las pruebas con medios de cultivo.

☞ Complemento con el CFR

211.160 ☞ *Las desviaciones a los procedimientos de laboratorio deberán ser registradas y justificadas.*

☞ *Debe haber PNO's que describan todas las actividades a realizar.*

☞ *El programa de calibración de instrumentos debe incluir instrucciones específicas, límites de aceptación, acciones correctivas.*

☞ *Los instrumentos que no cumplan con lo establecido no podrán ser utilizados.*

211.165 ☞ *Los productos a los que se realicen pruebas microbiológicas podrán ser liberados antes de que finalice la prueba siempre y cuando se concluya lo antes posible.*

- ☞ Debe haber métodos para evaluar la existencia de microorganismos objetables.
 - ☞ Registro de cantidad de unidades muestreadas por lote.
 - ☞ Establecer criterios de aceptación.
 - ☞ La validación de métodos analíticos deberá incluir exactitud, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad.
 - ☞ Los productos que no cumplan con especificaciones deberán ser rechazados.
- 211.166 ☞ Realizar estudios de estabilidad de acuerdo a las características de los productos.
- ☞ Debe haber un programa escrito que incluya el tamaño de muestra y los intervalos de prueba basado en criterios estadísticos para cada atributo, condiciones de almacenamiento, métodos de prueba, contenedor.
 - ☞ Establecer la fecha de caducidad.
 - ☞ Requerimientos para productos homeopáticos.
- 211.167 ☞ Probar pirogenicidad en cada lote de producto estéril.
- ☞ Evaluar la ausencia de partículas extrañas en soluciones oftálmicas.
 - ☞ Realizar las pruebas para productos de liberación controlada.
- 211.170 ☞ Muestras de retención:
- ☞ Muestra representativa de cada lote de cada embarque: el doble de la cantidad necesaria para todos los análisis requeridos.
 - ☞ Retención de la muestra hasta 1 año después de su caducidad.
 - ☞ Los productos radiactivos se retienen 3 meses si la caducidad es de 30 días ó menos.
 - ☞ Los productos radiactivos se retienen 6 meses si la caducidad es de más de 30 días.
 - ☞ Productos OTC 3 años después de la fecha de fabricación.
- 211.173 ☞ Animales de laboratorio.
- 211.176 ☞ Contaminación con penicilina.

10. Equipo de Fabricación

- ☞ Contar con equipo cuyo diseño, tamaño corresponda a los procesos, así como de fácil operación, limpieza y mantenimiento.
- ☞ Equipo fácil de desmontar para limpieza y mantenimiento.
 - Las superficies en contacto con el producto deben ser inertes.
 - Los lubricantes, refrigerantes, etc. para el funcionamiento del equipo, no deben tener contacto con el producto.

- Los tanques, tolvas y otro tipo de accesorio deben contar con cubiertas.
- Las partes móviles del equipo deben estar protegidas para evitar contaminación del producto y por seguridad del operador.

☞ Limpieza y mantenimiento del equipo.

- Programa para la limpieza y mantenimiento y sanitización de equipos y utensilios.
- Eliminar identificaciones del proceso anterior.
- PNO's para mantenimiento y limpieza de equipos.
- El equipo no utilizado, deberá permanecer limpio, protegido e identificado.
- Antes de utilizar un equipo se deberá verificar la limpieza.
- Equipo calificado.
- La localización e instalación del equipo deberá:
 - ▶ No obstaculizar movimientos de personal y flujos de materiales.
 - ▶ Asegurar el orden de los procesos.
 - ▶ Permitir su limpieza así como de las áreas adyacentes, sin interferir operaciones de otro proceso.
 - ▶ Estar separado físicamente y aislarlo cuando sea necesario.

☞ Complemento con el CFR

211.67 ☞ *Se deben definir las responsabilidades de la limpieza y el mantenimiento del equipo.*

☞ *Establecer calendarios para el mantenimiento y limpieza, así como rotación de sanitizantes.*

☞ Equipo automático, mecánico y electrónico.

- Calibrados e inspeccionados de acuerdo a un programa.
- Contar con sistema de protección para asegurar la exactitud de los datos.
- Mantener respaldo en copias fieles, cintas o microfilms de la información archivada en computadoras o sistemas relacionados.

☞ Complemento con el CFR

211.68 ☞ *El equipo automático debe ser calibrado, inspeccionado y verificado de acuerdo a un programa.*

Ⓜ Complemento con el CFR

211.69 **↗ Se deben definir las responsabilidades de la limpieza y el mantenimiento del equipo.**

Ⓜ Complemento con el CFR

211.70 **↗ Se deben definir las responsabilidades de la limpieza y el mantenimiento del equipo.**

- ↗ Las modificaciones en los equipos electrónicos deben realizarse por personal autorizado.**
- ↗ Las verificaciones de los sistemas deberán realizarse de acuerdo a la complejidad de cada sistema.**

Ⓜ Filtros.

- **Construidos con materiales que no desprendan fibras o cuerpos extraños. No se permite el uso de asbesto.**
- **Si se usan filtros que liberen fibras, se deberá filtrar nuevamente a través de un filtro que las retenga.**
- **Los filtros deben ser compatibles con el producto a filtrar.**
- **Realizar, documentar y verificar la prueba de integridad de los filtros.**

211.72 **↗ Se podrán utilizar filtros de asbesto sólo con la autorización de la instancia regulatoria correspondiente (SSA, FDA).**

11. Destrucción y disposición final de residuos.

- Ⓜ Sistema para asegurar disposiciones legales en materia ecológica para disposición final de residuos.**
- Ⓜ Dar aviso a autoridades competentes.**

Ⓜ Complemento con el CFR

211.50 **↗ Las aguas residuales, basura y desechos deben ser dispuestos de una manera segura.**

ANALISIS DE RESULTADOS

Después de haber realizado la comparación de ambas regulaciones podemos visualizar sus diferencias en la siguiente tabla.

Nomenclatura:

- Suficiente
- ⊙ Mínimo indispensable
- Insuficiente o nulo

TABLA I

ASPECTO REGULATORIO	NOM	CFR	OBSERVACIONES
Objetivo y campo de aplicación	⊙	●	El CFR es más estricto
Definiciones	●	●	Prácticamente el glosario es el mismo
Organización de un establecimiento	●	⊙	La NOM es más específica
Personal	⊙	⊙	Ambas regulaciones se complementan
Documentación legal y técnica	⊙	●	El CFR es mas específico en referencia a los productos OTC, a los cuales la NOM no hace referencia. El CFR detalla la conformación y revisión del expediente de fabricación.
Diseño y construcción de un establecimiento	⊙	⊙	Ambas regulaciones se complementan
Control de la fabricación (generalidades)	●	⊙	Manejan los mismos conceptos. La NOM maneja controles para cada forma farmacéutica.
Control de adquisición y recepción de materias primas.	⊙	●	La descripción es mas amplia en el CFR.
Preparación y surtido de materias primas.	●	○	La NOM describe el surtido de materias primas en tanto que el CFR lo hace obvio.
Control de acondicionamiento	⊙	●	El CFR hace mucho énfasis al etiquetado del producto.
Maquilas	●	○	El CFR no menciona este punto.
Control de la distribución	●	●	Ambas regulaciones se complementan
Devoluciones y quejas	●	⊙	La NOM maneja más ampliamente el tema.
Reproceso	⊙	⊙	En ambas regulaciones este tema es muy escueto.

ASPECTO REGULATORIO	NOM	CFR	OBSERVACIONES
Control de contaminación	⊙	○	En ambas regulaciones no se maneja a fondo este tema.
Validación	⊙	○	En ambas regulaciones no se maneja a fondo este tema. La NOM menciona más aspectos a revisar.
Control de laboratorio analítico	⊙	●	El CFR trata más ampliamente este punto.
Equipo de fabricación	●	●	Ambas regulaciones manejan la misma información
Filtros	●	●	Ambas regulaciones manejan la misma información
Destrucción y disposición final	⊙	⊙	En ambas regulaciones este tema es muy escueto.

CONCLUSIONES

Es importante mencionar que esta guía puede tener campo de aplicación en la verificación de buenas prácticas de fabricación, para productos que sean comercializados tanto en México como en Estados Unidos ya que como podemos ver, al unificar ambas regulaciones tenemos la certeza de que el producto se verifica bajo un esquema más amplio basado en controles y regulaciones.

Cabe mencionar también que las diferencias entre ambos documentos no significa que uno sea mejor o peor que el otro, sino que cada uno fue diseñada para aplicarlas en países diferentes y cuya cultura laboral en relación a la fabricación de medicamentos, es diferente.

El objetivo principal del presente trabajo es tener una guía muy completa en Buenas Prácticas de Fabricación, ahora bien, cabe mencionar que de igual importancia lo es el hecho de tener un amplio criterio para aplicarla, además de estar plenamente conscientes de lo que significa la fabricación de medicamentos.

Otro aspecto que debemos tomar en cuenta , es el hecho de que la NOM-059 fue elaborada en el año 1993, mientras que las fracciones 210 y 211 del CFR 21 fueron revisadas en el año 2000. Este es un claro indicativo de que es necesaria una revisión de la NOM-059 debido a que existen cambios y avances tecnológicos que deben ser implementados bajo un esquema regulatorio, así mismo, existen una serie de actividades que se trabajan en la industria, pero que no encuentran sustento en normas nacionales o son escasas en la NOM-059, tales como: Devolución de producto, Buenas prácticas de documentación, buenas prácticas de laboratorio, Validación de proveedores, validación de procesos de limpieza, validación de software y protección al trabajador.

A continuación se describe la propuesta de los aspectos antes mencionados con los cuales sería factible completar la NOM-059.

RUBRO	RAZÓN	PROPUESTA
Devolución de producto	En la norma se describe (9.8.6.1) que en caso de que el producto sea devuelto debe haber una evaluación por parte de control de calidad para determinar si se libera, reprocesa o destruye el producto. Considero que la palabra "evaluación" resulta confusa, ya que pudiera significar desde una evaluación visual (condición física del producto) hasta un análisis químico completo lo cual sería óptimo, pero que por razones de tiempo y costo no se hace y en un momento dado pudiera redistribuirse un producto que ya no cumpliera con las especificaciones determinadas.	Debería de especificarse, dependiendo del tipo del principio activo, las pruebas mínimas que se deben realizar a un producto devuelto, las cuales pudieran ser contenidas y degradaciones.
Buenas Prácticas de Documentación	A lo largo de la norma se solicita hacer el registro de diversas actividades en todas las áreas y etapas que se involucren en la fabricación y considerando que todos estos registros son la parte medular de los expedientes de fabricación de un producto considero que debería de incluirse en la NOM 059 algo referente a este tema.	Existe una guía de buenas prácticas de documentación emitida por el CIPAM, a la cual pudiera darse el carácter de oficial al convertirla en una norma ó incluir una parte de esta en la NOM-059.
Buenas Prácticas de Laboratorio	En la NOM-059 solo se hace mención acerca del cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio (5.7.2), pero no se especifica exactamente a que se refieren estas.	Emitir una Norma Oficial de Buenas Prácticas de Laboratorio (Se puede tomar como referencia la guía del CIPAM y el CFR 21 parte 58)
Validación de proveedores	Se hace mención del punto, pero falta hacer referencia a la Norma que por el momento es proyecto de norma.	Poner en vigencia el proyecto de norma para la validación de proveedores.
Validación de proceso de limpieza	En la norma no se hace mención de este punto el cual es muy importante y que además está teniendo mucho auge en la Industria Farmacéutica. Sería importante que se considerara ya como un punto obligatorio, además de que, aún cuando la norma no hace mención al respecto, los verificadores sanitarios, si lo consideran como punto a revisar.	Considerarlo en la próxima revisión que se haga de la norma.

RUBRO	RAZÓN	PROPUESTA
Validación de software	<p>Actualmente con el avance de la tecnología una gran mayoría de equipos e instrumentos analíticos se controlan o manejan bases de datos por medio de un sistema computarizado, de los cuales en muchas ocasiones se desconoce el alcance del programa o de la instalación del mismo.</p> <p>Este es un punto que apenas se está empezando a manejar tanto nacional como internacionalmente por eso considero que ahorita que está empezando a surgir, es el momento de empezar a regularlo.</p>	<p>Considerar este punto para empezar a elaborar guías y posteriormente evaluar si se incluye en la norma.</p>
Protección al trabajador	<p>La norma habla acerca de practicar un examen médico al personal que se encuentra en contacto directo con el producto durante la fabricación, más sin embargo, en ningún momento se hace mención de la protección del trabajador por estar en contacto directo con diversas sustancias incluyéndose aquí no solamente personal de fabricación, sino también personal de laboratorio y almacenes.</p>	<p>Incluir en la NOM-059 un punto al respecto, considerando también que las normas ISO ya están poniendo más atención al respecto.</p>

BIBLIOGRAFIA

1. Norma Oficial Mexicana "NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos".
2. Code of Federal Regulations Title 21. Part 210-"Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs; general."
3. Code of Federal Regulations Title 21. Part 211-"Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals."

CONTENIDO

INTRODUCCION	3
NORMA OFICIAL MEXICANA	4
OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACIONES	5
REFERENCIAS	5
DEFINICIONES	5
SIMBOLOS Y ABREVIATURAS	6
ORGANIZACION DE UN ESTABLECIMIENTO	7
PERSONAL	8
DOCUMENTACION LEGAL Y TECNICA	8
DISEÑO Y CONSTRUCCION DE UN ESTABLECIMIENTO DE LA INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA	13
CONTROL DE FABRICACION	15
EQUIPO DE FABRICACION	26
DESTRUCCION Y DISPOSICION FINAL DE RESIDUOS	28
ANALISIS DE RESULTADOS	29
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFIA	33