

57



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

LA IMPORTANCIA DE PROCEDIMIENTOS Y LA  
CALIFICACION DE EQUIPOS EN LA INDUSTRIA  
FARMACEUTICA

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**INGENIERO MECANICO ELECTRICISTA**  
P R E S E N T A :  
**HUMBERTO MARQUEZ ALVAREZ**

ASESOR: ING. MARCOS BELISARIO GONZALEZ LORIA

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO

2002

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

EXAMENES PROFESIONALES  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES  
ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"La importancia de Procedimientos y la Calificación de  
Equipos en la Industria Farmacéutica".

que presenta el pasante: Humberto Mijares Alvaraz  
con número de cuenta: 2132773-4 para obtener el título de:  
Ingeniero Mecánico Electricista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de Noviembre de 2001

PRESIDENTE Ing. Ma. Del Pilar Sepeda Moreno

VOCAL Ing. Reyes Hugo Torres Marino

SECRETARIO Ing. Marcos Belisario González Loria

PRIMER SUPLENTE Ing. Guillermo Santos Olmos

SEGUNDO SUPLENTE Ing. Rolando Cortés Montes de Oca

**Agradecimientos:**

**Gracias a mis padres por la educación, esfuerzo, paciencia y dedicación que me han brindado. . .**

**Gracias a mi familia por la solidaridad que me han demostrado. . .**

**Gracias a mi esposa por el amor y confianza que nos une. . .**

**Gracias a mis amigos y maestros por todo lo aprendido hasta este día. . .**

**Omar, Sabas, siempre están en mi pensamiento y por fin lo logre . . .**

**Gracias a Dios por vivir esta vida . . .**

## INDICE

I.	INTRODUCCIÓN .....	1
1.1	¿Qué es la Industria Farmacéutica?.....	2
II.	ANTECEDENTES.....	5
2.1	Principios.....	5
2.2	Siglos XIX -XX.....	9
2.3	La Industria Farmacéutica en México.....	18
2.3.1	Los orígenes de la farmacia México.....	18
2.3.2	La Industria Farmacéutica en México durante el siglo XX ...	20
2.3.3	Problemas actuales de la Industria Farmacéutica en México..	26
2.3.4	Futuro de la Industria Farmacéutica en México.....	27
III.	VÍNCULO DE LA INGENIERÍA CON LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.....	29
3.1	Funciones de la Ingeniería en la Industria Farmacéutica.....	29
3.2	La Ingeniería en el proceso administrativo.....	30
IV.	ALGUNOS ASPECTOS SOBRE GUÍAS Y NORMAS.....	32
4.1	FDA.....	32
4.2	NOM-059-SSA1-1993.....	32
4.3	Relación del trabajo de tesis con la NOM-059.....	33
V.	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN, LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO.....	35
5.1	Definición de Procedimiento .....	35
5.2	Procedimientos de Operación .....	36
5.3	Procedimientos de Mantenimiento .....	36
5.4	Procedimientos de Limpieza.....	37
5.5	Carpetas de Procedimientos .....	38
5.6	Procedimientos sin relación con el producto .....	38

VI.	INTERPRETACIÓN DE UN PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN.....	39
6.1	Definición.....	39
6.2	Propósito.....	39
6.3	Clasificación de una Calificación.....	39
6.4	Alcance.....	40
6.5	Referencias.....	41
6.6	Responsabilidades.....	41
6.7	Símbolos, abreviaturas y definiciones.....	41
6.8	Procedimientos.....	42
6.9	Desviaciones.....	42
6.10	Ejecutores.....	42
6.11	Equipos e instrumentos de prueba.....	42
6.12	Criterios de aceptación.....	43
6.13	Descripción del equipo.....	44
6.14	Requerimientos de seguridad.....	44
6.15	Pruebas de funcionalidad y reto.....	45
VII.	EJEMPLO EN CAMPO.....	46
7.1	Línea de empaque de comprimidos.....	46
7.2	Blisteadora.....	46
7.2.1	Calificación de Instalación en una Blisteadora.....	49
7.2.2	Calificación de la Operación de una Blisteadora.....	50
7.3	Encajilladora.....	55
7.3.1	Calificación de la Instalación de una encajilladora.....	57
7.3.2	Calificación de la Operación de una encajilladora.....	57
7.4	Verificadora de Pesos.....	59
7.4.1	Calificación de la Instalación de una Verificadora de pesos.....	61
7.4.2	Calificación de la Operación de una Verificadora de pesos.....	62

7.5	Etiquetadora de sellos de seguridad.....	64
7.5.1	Calificación de la Instalación de una Etiquetadora de sellos de seguridad.....	66
7.5.2	Calificación de la Operación de una Etiquetadora de sellos de seguridad.....	67
7.6	Agrupadora de cajillas.....	68
7.6.1	Calificación de la Instalación de una agrupadora de cajillas..	69
7.6.2	Calificación de la Operación de una agrupadora de cajillas..	70
7.7	Calificación de una línea de empaque de comprimidos .....	70
VIII.	ACTUALIDAD DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.....	106
8.1	Fusiones del año 2000 .....	106
8.2	Mercado farmacéutico mundial .....	106
8.3	Problemas de la industria farmacéutica mundial.....	108
IX.	CONCLUSIONES.....	110
X.	ANEXO NOM-059-SSA1-1993.....	112
	GLOSARIO.....	163
	BIBLIOGRAFIA.....	165

## **I. INTRODUCCIÓN**

La producción de medicamentos es una actividad compleja por los cuidados que requiere y si se habla de producir medicamentos para satisfacer las necesidades de un mercado cada vez más exigente, se torna entonces más difícil, por que implica además de requerimientos legales, una serie de políticas empresariales que darán la confianza del producto hacia los consumidores.

Una de las políticas fundamentales para reforzar los planes y programas de aseguramiento de la calidad de cualquier empresa dedicada a la producción y empaque de productos farmacéuticos, es el de contar con un sistema integral de calificación de equipos y elaboración de procedimientos. Esto permite obtener beneficios directos en los niveles de productividad, competitividad e imagen positiva de la empresa.

Es por ello que los sistemas de Calificación de equipos y elaboración de Procedimientos deben de estar apoyados por diversas direcciones o gerencias de la empresa, con el fin de alinear objetivos y metas a alcanzar a corto, mediano y largo plazo, según las expectativas de esta.

Bajo este criterio es necesario crear una estrategia que incluya las instalaciones, equipos auxiliares, accesorios, servicios, materias primas, procedimientos de operación, seguridad e higiene laboral, protección ambiental y principalmente el contar con equipos de trabajo interdisciplinarios con una misión común para avanzar en acciones específicas en garantía de calidad.

Para cumplir con 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, surge la necesidad

de contar con procedimientos de operación para todos los procesos y equipos que intervienen en la fabricación y empaque.

Ante esto la Industria Farmacéutica debe de contar con personal dedicado a la calificación de equipos y elaboración de procedimientos. El personal responsable de estas actividades son generalmente profesionistas especializados en las diferentes áreas que componen a la empresa; así como consultores externos los cuales deben de apegarse a las políticas de confiabilidad, seguridad y calidad de la empresa.

### **1.1 ¿Qué es la Industria Farmacéutica?**

La Industria Farmacéutica es el sector dedicado a la fabricación y preparación de productos químicos medicinales para la prevención o tratamiento de las enfermedades. Algunas empresas del sector fabrican productos químicos farmacéuticos a granel (producción primaria), y todas ellas los preparan para su uso médico mediante métodos conocidos colectivamente como producción secundaria. Entre los procesos de producción secundaria, altamente automatizados, se encuentran la fabricación de fármacos dosificados, como pastillas, cápsulas o sobres para administración oral, soluciones para inyección, óvulos y supositorios.<sup>1</sup>

Otros preparados pueden chuparse como los dulces o caramelos, tomarse oralmente (como los jarabes) o administrarse en forma de inhalaciones con aerosoles dosificados, de gotas para la nariz, oídos u ojos, o de cremas, pomadas y lociones aplicadas sobre la piel. Algunas empresas también fabrican anestésicos y medios de contraste utilizados para visualizar

---

<sup>1</sup> Enciclopedia Microsoft® Encarta® 99. © 1993-1998 Microsoft Corporation.

estructuras corporales mediante rayos X o resonancia magnética nuclear (RMN).

Muchas compañías farmacéuticas realizan tareas de investigación y desarrollo (I+D) con el fin de introducir nuevos tratamientos mejorados. En algunos países, cada etapa de las pruebas de nuevos fármacos con animales domésticos (de granja o de laboratorio) o con seres humanos, deben recibir la autorización de los organismos reguladores nacionales. Si se produce la aprobación final se concede la autorización para utilizarlos en condiciones determinadas. En otros países se puede obtener el permiso para distribuir un fármaco presentando la autorización del país de origen.

La mayoría de los países conceden patentes para los medicamentos o fármacos recientemente desarrollados o modificados, por periodos de unos 15 años a partir de la fecha de autorización. Las compañías asignan una marca registrada a sus innovaciones, que pasa a ser de su propiedad exclusiva. Además, los nuevos medicamentos reciben un nombre genérico oficial de propiedad pública. Una vez que expira la patente, cualquier empresa que cumpla las normas del organismo regulador puede fabricar y vender productos con el nombre genérico.

La mayor parte de las empresas farmacéuticas tienen carácter internacional y poseen filiales en muchos países. El sector, tecnológicamente muy avanzado, da empleo a muchos licenciados universitarios, como biólogos, bioquímicos, químicos, ingenieros, microbiólogos, farmacéuticos, farmacólogos, médicos, físicos y veterinarios, así como diplomados en enfermería. Estos profesionales trabajan en investigación y desarrollo (I+D), producción, control de calidad, mercadotecnia, representación médica, relaciones públicas o administración general. En 1994, las dos mayores

empresas farmacéuticas del mundo eran la británica Glaxo y la estadounidense Merck & Co. Cada una da empleo a unas 50.000 personas en todo el mundo, de las que unos 7.000 son licenciados universitarios.

## **II. ANTECEDENTES HISTORICOS**

El ejercicio de la Medicina es una actividad que el hombre ha realizado desde que rasgó la esencia de la nada para surgir como hombre mismo.

### **2.1 Principios**

Desde el principio de sus días el hombre ha buscado por varios métodos aliviar su dolor físico. Y así la Historia nos ha enseñado el tipo de Medicina que fue practicada por distintos pueblos de la antigüedad, desde la medicina sacerdotal de los sumerios y babilonios, la terapéutica del antiguo Egipto, plasmada en el papiro de Eber, que contiene casi mil recetas y, desde luego, la medicina basada en deidades de los pueblos precolombinos de América.

Pero sobre todo, resalta el ejercicio profesional de los antiguos griegos como Hipócrates (padre de la medicina); quien junto con sus discípulos se preocuparon sobre todo de las maneras de curar enfermedades. Una de ellas era dar medicamentos al paciente; otra retirar del cuerpo las sustancias que producían la enfermedad con distintos métodos, que incluían el sangrado.

La administración de sustancias medicinales ocasionalmente iba acompañada de rituales y conjuros en las antiguas civilizaciones y es muy probable que la terapia psicológica de estos ritos fuera tan eficaz como los propios medicamentos.

Uno de los dogmas básicos de la magia es el principio de correspondencia. Este principio mágico afirma que entre cosas diferentes existen lazos de unión que se deben a la analogía. Se consideraba que las plantas presentaban similitudes con diferentes aspectos del organismo humano; así por ejemplo, las hepáticas, aplanadas y musgosas, se emplearon hasta el

siglo XVII contra los achaques de hígado, simplemente por su similitud física al hígado.

Otra creencia relacionada es la que se refiere a la transferencia de poderes de un tipo u otro objeto. Cuando un caníbal comía el corazón de un fuerte guerrero al que había matado en combate, creía que parte de la fuerza del guerrero pasaría a él. Por el mismo motivo, la carne momificada fue en otros tiempos un remedio popular: se pensaba que una cosa que había sobrevivido tan bien a la muerte ayudaría a quien la comiese a lograr lo mismo.

Lo inverso de esto es el traspaso de cualidades malas de una persona enferma a cualquier otra persona u objeto. Si la medicina primitiva se basaba en creencias mágicas, no es sorprendente que muchos achaques se interpretasen como posesión o agresión de un ser maligno. Es muy posible que estas creencias hayan conducido a iniciar la cirugía, cuyas primeras pruebas se encuentran en los cráneos trepanados procedentes de yacimientos prehistóricos. La trepanación o perforación del cráneo fue una operación realizada probablemente como medio para dejar salir de la cabeza del paciente a un espíritu maligno.

Una excesiva presión en el cráneo puede conducir a un comportamiento interpretable como posesión demoníaca, por lo que esta operación podía haber sido provechosa, irónicamente, para quienes sobreviviesen al tratamiento.

En el primer milenio de nuestra era, en algunas partes de Europa, las víctimas de un "disparo de los elfos" (rayo) eran enterradas hasta el cuello a fin de que los espíritus malignos pasasen a la tierra, en donde quedarían aprisionados. Más recientemente, quienes sufrían de reumatismo dormían con esclavos jóvenes y sanos para transferirles sus dolores. Y aún se usa un remedio contra el reumatismo que no tiene base alguna: llevar brazaletes de cobre.

Al desarrollarse la civilización, se conservaron en forma tergiversada muchas prácticas mágicas antiguas. La división griega de los principios corporales en cuatro humores (sangre, flema, bilis amarilla, bilis negra) refleja su filosofía sobre el universo, compuesto por cuatro elementos (tierra, aire, fuego y agua). Bastante tiempo después de que los alquimistas descubriesen que la materia estaba compuesta por muchos elementos más, los humores eran aún la base de la práctica médica. Para restablecer la salud, se creía necesario encontrar tratamientos que restablecieran el equilibrio entre ellos.

La medicina china se basaba en un mantenimiento similar del equilibrio, sólo que sus principios se llamaban yin (negativo, femenino, oscuro) y yang (positivo, masculino, claro). Se prescribían medicamentos para restablecer la armonía entre ambos.

Aunque los sistemas primitivos de medicina no se basaban en premisas científicas, no todas las curas propuestas eran útiles. Los médicos de entonces eran lo bastante observadores como para advertir cuándo una planta era realmente eficaz. En algunas civilizaciones antiguas había leyes estrictas que regulaban el ejercicio de la medicina. Hace más de 4000 años, en Babilonia, un médico que causaba la muerte de su paciente se arriesgaba a que le amputasen las manos. En el antiguo Egipto había penas similares: en los papiros sobre medicina, tras la descripción de los síntomas para efectuar el diagnóstico, se advierte frecuentemente al médico que no trate al paciente, sino que deje a la naturaleza seguir su curso.

De las civilizaciones india, egipcia, griega y china han llegado hasta nosotros informes escritos sobre las enfermedades y las curas de entonces. En muchos casos, materiales se usan ahora ampliamente con fines diferentes, debido a su sabor agradable: por ejemplo: el ruibarbo, el té, el café y el tabaco (del que entonces se pensaba que era bueno para la salud). Algunos de los

medicamentos más primitivos se emplean todavía en medicina, debido a que ahora se comprende la base científica de su actuación. Lo sorprendente es el empleo continuado de muchos en los que no se ha descubierto ninguna propiedad curativa: por ejemplo, el cuerno de rinoceronte como afrodisíaco, o el ginseng (una hierba originaria de China), todavía ampliamente utilizado como curalotodo.

Al desarrollarse la civilización se fueron clasificando los conocimientos populares sobre las propiedades curativas de diversas sustancias y rituales: fue el primer paso hacia la medicina científica. Una vez catalogados y clasificados los supuestos remedios, se podrían consignar los que resistiesen la prueba del tiempo. Sin embargo, hasta el Siglo XIX no se realizaron progresos importantes en la comprensión de por qué algunos extractos vegetales, por ejemplo, tenían propiedades curativas; por entonces la química había avanzado lo suficiente para identificar las estructuras moleculares de determinadas sustancias, de modo que se podían sintetizar en el laboratorio y probarlas luego terapéuticamente.

Una de las primeras farmacopeas (catálogo de medicamentos) fue la recopilada por Dioscórides, famoso cirujano del ejército de Nerón. Durante sus viajes anotó las plantas y otros remedios usados en diferentes países. Estas notas fueron la base de una tradición que, aunque perdida tras la caída del Imperio Romano, retornó a Europa por medio de los árabes en el Siglo XV. Entonces se llamaba a los farmacéuticos aromatarii, pues los materiales que vendían eran sustancias aromáticas extraídas de plantas. También se usaban remedios de base animal o mineral.

Por aquel tiempo, una continua interacción de diversos factores hizo avanzar la ciencia farmacéutica en varios frentes simultáneamente. Aunque había miles de "remedios" conocidos para diversos achaques, una escuela de médicos teóricos argumentaban aún, que existía una sustancia todavía no

descubierta que curaba toda las enfermedades. Esta idea del "curalotodo" está en la tradición alquimista de la piedra filosofal, que transformaría otros materiales en oro, y del alcahest, o disolvente universal, que disolvería todas las demás materias.

Cuando el Viejo y el Nuevo mundo se hubieron explorado completamente, el número de sustancias vegetales con acción farmacológica conocida era enorme. Entre ella estaban el opio de la adormidera, la emetina (remedio contra la disentería amebiana) de la ipecacuana, la quinina de la corteza del quino, el aceite de ricino de las semillas del ricino y la salicina del sauce. También se conocían otras sustancias vegetales de efectos importantes sobre los organismos viviente, como la belladona, la estrictina y el curare. Utilizadas antes como venenos, estas sustancias son hoy valiosas en medicina, aunque sus efectos fisiológicos son tan poderosos que deben emplearse en dosis controladas. Sólo cuando se aislaron sus ingredientes activos fue posible emplearlas cuantitativamente.

## **2.2 Siglos XIX – XX**

Durante el siglo XIX, la química se desarrolló rápidamente como ciencia exacta y se logró aislar muchas sustancias vegetales en forma de compuestos cristalinos puro. Todas ellas se clasificaron como sustancias químicas orgánicas; y hasta 1828 los científicos no comprobaron que estas sustancias químicas se podían sintetizar en el laboratorio. En dicho año, Friedrich Wöhler sintetizó la urea a partir del cianato amónico, cambiando radicalmente la química orgánica. Hasta entonces se había creído que esas sustancias sólo se podían producir por procesos vitales. Sin embargo, las estructuras químicas de muchas sustancias vegetales farmacológicamente útiles son tan complejas que incluso es más barato extraerlas de las plantas que sintetizarlas en los laboratorios.

La complejidad de algunas de esas sustancias no se descubrió hasta bien entrado el siglo XX, cuando se inventaron perfeccionadas técnicas de análisis molecular. Esto produce frecuentemente una sustancia relacionada que comparte algunas propiedades con el compuesto original, pero no otras. Por el método del ensayo y error, los químicos empezaron gradualmente a mejorar los remedios naturales, obteniendo productos análogos a los compuestos naturales pero que eran más seguros, más eficaces o de efectos secundarios menos desagradables. Así se inició la actual industria farmacéutica, que no sólo modifica la naturaleza, sino que ha añadido mucho por sí misma.

A principios del siglo XX, los remedios más eficaces se derivaban todavía de las plantas. Ahora se producen en fábricas siguiendo las instrucciones marcadas por los laboratorios químicos.

A finales del siglo XIX empezó a entenderse la naturaleza de las estructuras químicas y los investigadores, sobre todo en Alemania, sintetizaron centenares de nuevos compuestos moleculares orgánicos basados en átomos de carbono. Así nació la idea de una industria farmacéutica basada en la química. A menudo, los intentos de fabricar versiones sintéticas de los compuestos naturales, con conocimientos incompletos, condujeron a resultados curiosos. El primer colorante sintético, la malveína, lo produjo accidentalmente en 1856 William Perkin, mientras intentaba producir quinina. Este descubrimiento fue el inicio de la industria de los colorantes sintéticos.

Al cabo de unas décadas se producían cientos de colorantes sintéticos. Irónicamente, fue a partir de esta abundancia de la que nació la quimioterapia, el tratamiento de enfermedades mediante productos químicos. El científico alemán Paul Ehrlich descubrió que algunos colorantes teñían sólo tejidos específicos cuando se trataba con ellos especímenes microscópicos. Esto le

sugirió la idea de que algunos colorantes podrían destruir inocua y selectivamente a los microorganismos que producen enfermedades.

Ehrlich probó 500 colorantes diferentes en ratones que habían sido infectados con tripasomas (parásitos de la sangre que producen enfermedad del sueño y otras dolencias). Ninguno dio resultado. Entonces probó otros compuestos similares a los colorantes pero que también contenían átomos de arsénico. Su compuesto "606" o salvarsán, aunque ineficaz contra los tripanosomas, resultó eficaz contra las bacterias que producen sífilis. Se empezó a fabricar en 1910.

Otro científico alemán, Gerhard Domagk, realizó el segundo gran descubrimiento terapéutico procedente de la industria de los colorantes. A principios de los años 30 descubrió que el colorante rojo pronosil era un eficaz bacteriostático: una sustancia sintética que impedía la proliferación de bacterias en la sangre.

Hasta entonces, la parte más peligrosa de muchas operaciones quirúrgicas había sido el período postoperatorio: muchos pacientes morían de septicemia (infección por bacterias introducidas en el cuerpo durante la operación). Los científicos franceses descubrieron enseguida que sólo una parte de la molécula del pronosil, la sulfanilamida, era eficaz. Pocos años después, las sulfamidas habían reducido drásticamente la mortalidad postoperatoria, y en 1938 se dió otro paso más: modificando la molécula de sulfanilamida se obtuvo la sulfapiridina, eficaz contra la tuberculosis.

Casi al mismo tiempo, las propiedades bacteriostáticas del hongo penicilínico, descubiertas por Alexander Fleming en 1928, estaban siendo investigadas por Howard Florey y Ernst Cahin. La fabricación industrial de la penicilina, iniciada durante la II Guerra Mundial, anunció la era de los antibióticos. Se descubrió que muchos microorganismos contienen sustancias químicas complejas que podrían combatir a otros microorganismos. En 1943 se descubrió la

estreptomycin y, desde entonces, se han descubierto y fabricado a escala comercial docenas de antibióticos nuevos.

El primer fármaco sintético fue la acetofenidina, comercializada en 1885 como analgésico por la empresa Bayer de Leverkusen (Alemania) bajo la marca Phenacetin. El paracetamol utilizado hoy como analgésico se derivó posteriormente de aquel compuesto.

El segundo fármaco sintético importante, comercializado en 1897, fue el ácido acetilsalicílico, creado por el doctor Felix Hoffmann en los laboratorios de investigación de Bayer. Este fármaco se vendió en todo el mundo con el nombre comercial de aspirina, propiedad de Bayer, y supuso un tratamiento nuevo y eficaz para los dolores reumáticos. A partir de estos primeros comienzos, Bayer creció hasta convertirse en la gigantesca empresa. IG Farbenindustrie.

El primer fármaco que curó una enfermedad infecciosa que causaba una gran mortalidad fue la "bala mágica" del bacteriólogo alemán Paul Ehrlich. Convencido de que el arsénico era clave para curar la sífilis, una enfermedad venérea, Ehrlich sintetizó cientos de compuestos orgánicos del arsénico. Más tarde inyectó estos compuestos en ratones previamente infectados con el organismo causante de la enfermedad, la *Treponema pallidum*. Algunos de los 605 compuestos probados mostraron ciertos indicios prometedores, pero morían demasiados ratones. En 1910, fabricó y probó el compuesto número 606, la arsfenamina, que restablecía plenamente a los ratones infectados.

Ehrlich se enfrentó entonces al problema de fabricar su compuesto en grandes cantidades, preparado de forma adecuada para su inyección, así como para su distribución. Buscó la ayuda de la empresa química Hoechst

AG; de Frankfurt (Alemania). La empresa comercializó la sustancia en ampollas de vidrio con una dosis única de arsfenamina en polvo, que debía disolverse en agua esterilizada antes de ser inyectada. El fármaco, exportado a todo el mundo, recibió el nombre comercial de salvarsán. Este proceso de descubrimiento, producción comercial y distribución sigue siendo típico de la industria farmacéutica.

En 1916 los científicos de Bayer inventaron un fármaco eficaz para tratar una enfermedad tropical, la tripanosomiasis o enfermedad del sueño. Este mal, que afecta a los seres humanos y al ganado, es provocado por microorganismos llamados tripanosomas, transportados por la mosca tsetsé. La I Guerra Mundial interrumpió los suministros de productos químicos alemanes (y también suizos) a Gran Bretaña y Estados Unidos, lo que estimuló las actividades de investigación y desarrollo en esos países.

Se considera que los años de entreguerras correspondieron a la "adolescencia" de la industria farmacéutica. El 11 de enero de 1922, en la Universidad de Toronto (Canadá), F.G. Banting y Charles H. Best inyectaron un extracto pancreático a un muchacho de 14 años cuya diabetes se consideraba terminal, y sus síntomas remitieron. Inmediatamente surgió una demanda mundial de la sustancia salvadora, denominada insulina. Este avance revolucionario supuso el Premio Nobel de Fisiología y Medicina para ambos científicos.

Las autoridades de la Universidad de Toronto se dieron cuenta de que necesitaban plantearse los problemas de la fabricación y distribución de insulina con un enfoque comercial, para lo que recurrieron a la empresa farmacéutica estadounidense Eli Lilly, de Indianápolis (Indiana). A mediados de 1923, Lilly comercializaba ya suficiente insulina para tratar a miles de

diabéticos en Norteamérica. Las empresas farmacéuticas europeas que fabricaban insulina bajo licencia de la Universidad de Toronto obtuvieron un éxito similar.

Después de estos excelentes resultados, Lilly produjo en 1928 un extracto de hígado de gusto aceptable; hasta entonces, los afectados por la anemia perniciosa tenían que comer regularmente hígado crudo para sobrevivir, un régimen al que sustituyó el nuevo fármaco. El tratamiento de la anemia perniciosa volvió a transformarse en 1948, cuando un equipo de investigación de Glaxo dirigido por el doctor E. Lester Smith aisló la vitamina B<sub>12</sub>, también conocida como cianocobalamina, a partir de hígado.

La compañía descubrió la forma de fabricar esta vitamina en grandes cantidades mediante la fermentación de la pita o agave.

En 1932 el patólogo alemán Gerhard Domagk, de los laboratorios Bayer, comprobó que un colorante comercializado con el nombre de prontosil era eficaz contra la infección por estreptococos. Estos microorganismos eran los causantes de la sepsis puerperal, una enfermedad que a veces seguía al parto y provocaba con frecuencia la muerte de la madre. Se demostró que la parte activa de la molécula del prontosil era el radical sulfonamida, lo que estimuló a los investigadores farmacéuticos a sintetizar una serie de fármacos nuevos conocidos como sulfonamidas o sulfamidas.

En 1928 Alexander Fleming descubrió la penicilina y sugirió que podría usarse para tratar determinadas infecciones bacterianas. Sin embargo, este uso no se consideró seriamente hasta 1940, cuando Howard Florey y Ernst Chain (un científico huido de la Alemania nazi) consiguieron producir y

presentar la penicilina en una forma utilizable. Una serie de empresas del Reino Unido reconocieron su utilidad para el tratamiento de heridas de guerra y comenzaron a fabricarla a partir de cultivos de *Penicillium* desarrollados en baterías de botellas de vidrio. Las cantidades producidas eran insuficientes, por lo que Florey se desplazó a Estados Unidos para convencer a las compañías farmacéuticas de que fabricaran penicilina. La empresa química estadounidense Pfizer, de Brooklyn, fabricaba ácido cítrico mediante la fermentación de melazas. Después de muchas investigaciones adaptó dicho proceso para producir penicilina. Después de la guerra, los tres científicos recibieron el Premio Nobel por sus trabajos, y la penicilina pasó a estar disponible en todo el mundo.

Pronto se descubrieron otras sustancias activas contra infecciones muy diversas, que se denominaron colectivamente antibióticos. Uno de los más conocidos fue la estreptomina, descubierta por Selman A. Waksman y desarrollada en los laboratorios de la empresa farmacéutica estadounidense Merck & Co., de Nueva Jersey. Junto con los productos antibacterianos isoniacida y ácido *p*-aminosalicílico, la estreptomina curaba la tuberculosis, causada por el bacilo de Koch.

La acción eficaz de la isoniacida se descubrió de forma simultánea en los laboratorios de Squibb, en Estados Unidos, y de Hoffmann-La Roche, en Suiza. Desgraciadamente para ambas empresas, la sustancia ya se había sintetizado en 1911 como "curiosidad química", por lo que no pudieron obtener ninguna patente para cubrir el coste de la investigación y desarrollo del producto.

En la década de 1950 la industria farmacéutica alcanzó su mayoría de edad. Los laboratorios farmacéuticos alemanes, belgas, británicos, franceses,

franceses, suecos y suizos elaboraron fármacos nuevos y eficaces (y a veces no tan eficaces). El mercado se vio inundado de nuevos antibióticos (penicilinas modificadas químicamente para destruir a las bacterias que se habían hecho resistentes a los productos más antiguos), antihistamínicos para tratar alergias como la urticaria o la fiebre del heno, nuevos analgésicos, somníferos y anestésicos, a medida que las compañías farmacéuticas invertían cada vez más en investigación y desarrollo.

Los titulares de los periódicos europeos comenzaron a expresar críticas por la falta de control del sector a raíz del desastre de la talidomida. Este fármaco fue descubierto en Alemania en 1953 y comercializado en ese país en 1956.

La talidomida era un tratamiento eficaz para la depresión de los primeros meses del embarazo, un trastorno que a veces llevaba al suicidio a algunas mujeres. Pero, a finales de la década de 1950, se observó que el número de niños nacidos con miembros desarrollados de forma incompleta era estadísticamente mayor entre los hijos de madres tratadas con ese fármaco. Experimentos posteriores con animales demostraron que la talidomida dañaba el crecimiento de los miembros en el embrión e interrumpía el desarrollo normal de éstos. La difusión de este descubrimiento hizo que el fármaco se retirara en todos los países. La compañía alemana fue acusada de ocultar pruebas y desapareció deshonrosamente.

A partir de 1970 se establecieron en muchos países organismos gubernamentales para controlar la calidad, los ensayos clínicos y el empaquetado, etiquetado y distribución de los fármacos. Conceden autorizaciones tanto para los fármacos como para sus fabricantes y sus inspectores tienen derecho a visitar en cualquier momento las instalaciones

donde se fabrican y almacenan productos farmacéuticos. Otros organismos son responsables de controlar la fabricación y distribución de medicinas y productos de crecimiento para animales. La distribución de los numerosos fármacos disponibles a las miles de farmacias y clínicas existentes sería casi imposible sin los servicios de distribuidores mayoristas estratégicamente situados que realizan suministros diarios. Las farmacias locales, el último eslabón en la cadena del suministro de fármacos a los ciudadanos, son inspeccionadas por agentes responsables de los diferentes ministerios o departamentos de Sanidad.

El éxito de los nuevos fármacos se ha visto subrayado por el marcado aumento en la esperanza de vida en muchas partes del mundo. La industria farmacéutica también respondió a la necesidad de formas más fiables de control de la natalidad. Al descubrimiento y aislamiento de las hormonas sexuales, tras los trabajos que Adolf Butenandt realizó en Berlín en la primera mitad del siglo XX, le siguió su producción comercial por Schering AG en Alemania y Organon BV en los Países Bajos. Esto hizo posible el desarrollo después de la II Guerra Mundial de píldoras (de hecho son pastillas) anticonceptivas eficaces. Estos mismos trabajos permitieron el desarrollo posterior de la terapia de sustitución hormonal (TSH) posmenopáusica.

Las compañías farmacéuticas fueron creadas en diferentes países por empresarios o profesionales, en su mayoría antes de la II Guerra Mundial. Allen & Hambury y Wellcome, de Londres, Merck, de Darmstadt (Alemania), y las empresas estadounidenses Parke Davis, Warner Lambert y Smithkline & French fueron fundadas por farmacéuticos. La farmacia de Edimburgo que produjo el cloroformo utilizado por James Young Simpson para asistir en el parto a la reina Victoria también se convirtió en una importante empresa de suministro de fármacos. Algunas compañías surgieron a raíz de los

comienzos de la industria química, como por ejemplo Zeneca en el Reino Unido, Rhône-Poulenc en Francia, Bayer y Hoechst en Alemania o Ciba-Geigy y Hoffmann-La Roche en Suiza. La belga Janssen, la estadounidense Squibb y la francesa Roussel fueron fundadas por profesionales de la medicina.

Las nuevas técnicas, la fabricación de moléculas más complicadas y el uso de aparatos cada vez más caros han aumentado enormemente los costes. Estas dificultades se ven incrementadas por la presión para reducir los precios del sector, ante la preocupación de los gobiernos por el envejecimiento de la población y el consiguiente aumento de los gastos sanitarios, que suponen una proporción cada vez mayor de los presupuestos estatales.

### **2.3 La industria farmacéutica en México**

#### **2.3.1 Los orígenes de la farmacia en México**

Los orígenes de la farmacia en México tiene sus inicios antes de la conquista y es la cultura Teotihuacana en donde se ve más reflejada su presencia.

Del saber médico teotihuacano no hay una huella directa a excepción de algunos documentos originales, donde se hace alusión al arte de curar y muestran la práctica de la medicina y la aplicación de los remedios. Las pinturas encontradas en sus templos son los únicos testimonios objetivos.

En el famoso mural de Tepantitla (Figura 2.1) se observan escenas relacionadas con la farmacia y la medicina.<sup>2</sup> El mural hace referencia a

---

<sup>2</sup> Breve historia de la Farmacia en México y en el mundo, Islas Valentín . pág. 49

procesos quirúrgicos, a enfermos, a enfermedades que deformaban la estética humana y a aplicaciones terapéuticas.

Mezcladas con las figuras humanas están representadas diferentes hierbas y arbustos, de donde el médico – farmacéutico sacaba los elementos indispensables para su arte.

Esto indica la doble función del médico – farmacéutico dentro del esquema de salud del pueblo teotihuacano; primero, curar, un maestro en el arte de curar y segundo un experto en la selección de plantas y preparación de las mismas para fines curativos, es decir un incipiente farmacéutico.

Desde esa época resalta, como elemento cultural, el uso de plantas en la vida diaria y en la medicina de Teotihuacan.



Figura 2.1 Mural de Tepantitla

Debemos recalcar que no se ha encontrado algún acervo o imagen de plantas medicinales como el reunido en Teotihuacan, en otra cultura precolombina incluyendo a los mayas.

El patrón cultural de la práctica médica teotihuaca trascendió a otros pueblos de Mesoamérica, donde las técnicas curativas evolucionaron a partir de los conceptos médicos de Teotihuacan.

### **2.3.2 La industria farmacéutica en México durante el siglo XX**

En México a principios del siglo XX rebasaba los 10 millones de habitantes. La capital de la República había cambiado de rostro, con el establecimiento de tiendas y compañías extranjeras como la Compañía Mercantil, la Charles Mc Donald, la tienda de vinos Gatier et Reynaud entre otras, la capital se convertía en una ciudad cosmopolita.

Las boticas del siglo XIX y principios del XX eran establecimientos de aspecto especial y llamativo, tenían varios departamentos; la botica propiamente dicha, era un cuarto comunicado a la vía pública, decorado y adornado con grandes espejos, en su interior había anaqueles bien ordenados, sobre éstos, descansaban algunos frascos de vidrio con su respectiva tapa, frascos y botes de porcelana para los fármacos vegetales; todos rotulados en latín<sup>3</sup> (Figura 2.2).

La farmacia la ejercían los farmacéuticos, sin su presencia no podía establecerse una botica y el primer Código Sanitario consagró esa costumbre, reglamentando el ejercicio de la profesión farmacéutica. Con el paso del tiempo, las boticas pasaron a manos no profesionales.

---

<sup>3</sup> Breve historia de la Farmacia en México y en el mundo, Islas Valentín, pág. 119

En el aspecto legal, este punto no era favorable para el gremio farmacéutico. A principios del siglo XX proliferaron las farmacias y surgió un gremio: el de boticas, cuyos objetivos, metas e ideales no coincidían con los farmacéuticos.

Ante tales sucesos, el gremio farmacéutico de principios del siglo XX con dignidad, reforzó la preparación científica en la Universidad de los futuros farmacéuticos.

Para finales del año 1919 la Escuela de Industrias Químicas se transformó en la Escuela de Química de la Universidad y con el cambio, nació la carrera de Químico – Farmacéutico, como consecuencia de la incorporación a la Escuela de Química de los estudio de farmacia, hasta entonces cursados en la Escuela Nacional de Medicina.



Figura 2.2. Interior de una botica del Siglo XIX

Durante el primer cuarto del siglo XX sucedieron varios fenómenos que incidieron en el desarrollo de la Farmacia en México. El creciente despliegue tecnológico y científico del siglo XIX, impulsó de manera notable a las ciencias farmacéuticas, principalmente en el diseño de máquinas e instrumentos para la producción masiva de medicamentos.

Aunado a esto, el aumento en la población incrementó la demanda de medicamentos y servicios de salud. En consecuencia, la incipiente industria farmacéutica inició su consolidación y junto con las medicinas de patente, modificaron de manera imperceptible y gradual la farmacia, de su forma manual e individual a convertirla en automática, mecánica y colectiva (Figuras 2.3 y 2.4).



Figura 2.3 Equipo de recubrimiento de comprimidos

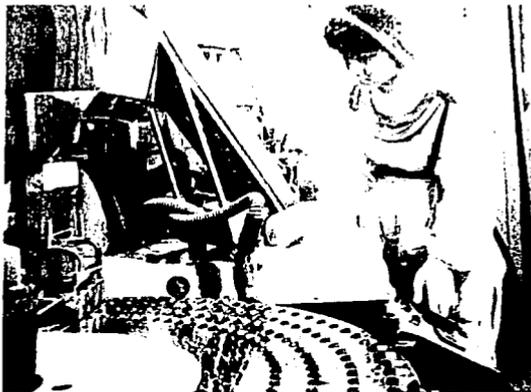


Figura 2.4 Sistema de llenado para capsúlas

Las medicinas de patente tenían una presentación agradable, su elaboración era cuidadosa y su dosificación estaba incluida. Es lógico suponer la preferencia del público por los medicamentos de patente.

En el año de 1927 se efectuó en el Anfiteatro Simón Bolívar de la Escuela Preparatoria de México, La primera convención de propietarios de farmacias y boticas. En esta reunión se analizaron problemas económicos, temas científicos el perfeccionamiento de fórmulas y sobre todo la amenaza de muerte por la medicinas de patente.

Se pedía a gritos una regulación para las medicinas de patente, hasta entonces introducidas a granel bajo el amparo de una ley complaciente.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Entre las industrias farmacéuticas en México de la década de los treinta del siglo XX se encontraban:

- Química Industrial Bayer – Meister Lucius WesKett and Company
- H.K. Mulford Company Philadelphia E.U.A.
- Laboratorios Gardee
- Compañía Medicinal “La Campana”
- Laboratorios Hermanos Grisi
- Laboratorios E. Merck-Darmstadt.
- Droguería “Del Elefante”
- Química Profiláctica Mexicana
- Laboratorio Químico Central S.A.

Al aumentar los laboratorios productores de medicamentos de patente, la actividad farmacéutica en el país tuvo un nuevo aspecto y sus efectos no se hicieron esperar.

Como consecuencia de la publicidad de las medicinas de patente. Se observó una excesiva comercialización y un sensible aumento en su precio.

Durante el proceso de desarrollo y consolidación de la Industria Farmacéutica en México. Destaca por el impulso dado a los farmacéuticos con sus programas de investigación y diseño de sus medicamentos Syntex.<sup>4</sup>

Su origen se remonta a los resultados del Dr. Rusell E. Marker, experto en química de esteroides, al dilucidar en los laboratorio del State College de Pennsylvania en 1939, la estructura molecular de la cadena lateral de las sapogeninas, sustancias esteroides de origen vegetal.

---

<sup>4</sup> Breve historia de la Farmacia en México y en el mundo, Islas Valentín . pág. 155

Marker se interesó en un sapogenina llamada diosgenina y demostró en 1940, que podía transformarse en progesterona, notable hormona sexual. Marker estaba seguro que México era el país adecuado para establecer una industria hormonal, ya que el principio activo: la diosgenina, se podía obtener en forma abundante de la raíz negra y abollonda de una planta trepadora silvestre de las selvas de Veracruz conocida como "cabeza de negro".

Marker no logro interesar a ninguna compañía farmacéutica estadounidense y viajó a México, donde se asoció con empresarios dedicados a la producción de medicamentos, fundando así los Laboratorios Syntex. S.A.

Aunque comandada por extranjeros, Syntex demostró que con infraestructura y profesionales mexicanos era posible competir con los grandes laboratorios farmacéuticos de otros países. Durante todo este periodo, impulso la industrial nacional hasta 1959, cuando trasladó su sede de México a Palo Alto California.

Otros Laboratorios fundados en México fueron:

- Diosyth creada en 1947. En 1949 fue adquirida por American Home Products y comprada en 1969 por N. V. Organon.
- Beisa (Beneficiadora Industrial S. A.) establecida por la Schering Corp. en 1951.
- Productos Químicos Naturales (Proquina), fundada por Syntex y comprada en 1963 por Schering de Alemania
- Searle, en su origen se llamó Producto Esteroides, en 1958 fue adquirida por G.D. Searle and Co. de los Estados Unidos. En 1967 cambio su nombre a Searle de México.
- Steromex, creada en 1954 por ciudadanos estadounidenses con el nombre de laboratorios Julian. Comprada por Smith Kline and French de los E.U. en 1961; adquirida por Ciba en 1970, cambió su nombre a Steromex.

### **2.3.3 Problemas actuales de la Industria Farmacéutica en México.**

Recientemente ha surgido un asunto que amenaza con estrechar aún más al mercado de la Industria Farmacéutica, y lo peor, con afectar los estándares de calidad, con la proliferación de los similares. El asunto se vincula con la posible apertura comercial con Centroamérica.

Como se sabe, Secofi, ha sostenido negociaciones con el denominado Triángulo Norte conformado por Guatemala, Honduras y El Salvador. En lo que hace a la Industria Farmacéutica se aceptaría eliminar los registros de licencia sanitaria para las importaciones de esa zona, lo que en un momento dado permitiría que se introdujeran al país, medicamentos de dudosa calidad.

La industria ya advirtió de los riesgos tanto a Salubridad como a Secofi, pero se teme que el aspecto comercial tenga un peso mayor que el sanitario. Y es que aunque la industria de esa zona es prácticamente inexistente, se cree que se abriría una puerta desde donde se podría atacar a México con productos de otras zonas, generalizándose lo que ya se presenta en Tijuana con el contrabando.

La propuesta es crear una nueva figura que se encargue de supervisar minuciosamente la comercialización de medicamentos. Sería un simil a la Food and Drug Administration (FDA) que existe en Estados Unidos, ya que hasta ahora Salubridad, por sus diversas funciones, no ha sido lo acuciosa que se necesita.

Hasta ahora no hay aún ninguna respuesta. Vale la pena mencionar que en los próximos tres años, el ramo farmacéutico tiene comprometidas inversiones por alrededor de 300 millones de dólares, básicamente para modernizar su infraestructura.<sup>5</sup>

---

<sup>5</sup> <http://www.sie.com.mx/> Industria Farmacéutica, Marzo / Abril 2000

Otro problema que enfrenta la Industria Farmacéutica en México es el medicamento genérico intercambiable el cual es un producto que no sólo tiene el mismo principio activo, sino que debe contar con igual concentración, tener la misma vía de administración y cumplir con pruebas de intercambiabilidad.

Se estima que en el año 1998 había 110 laboratorios participantes en la producción de medicamentos genéricos y para 1999 éstos llegaron a 160, además de que se incrementarán las opciones de ventas de 496 a 750 productos. En 1998 se registraron ventas por 5 mil millones, lo que representa un incremento del 15% respecto a 1997.

Estos productos tendrán un mayor control para evitar la comercialización indebida de los de dudosa procedencia, lo que permitirá diferenciar entre un medicamento y otro.<sup>6</sup>

Pero en la práctica muchos de estos productos pueden contener la misma cantidad que cualquier medicamento de patente con la diferencia que algunas veces la pruebas de solubilidad no alcanzan a ser exitosas. Esto quiere decir que algún paciente que tome este medicamento con dicha característica lo pasará directamente al estómago y lo evacuará sin que el medicamento se disuelva y realice su función de contrarestar la molestia.

### **2.3.4 Futuro de la Industria Farmacéutica en México**

El sector farmacéutico recibirá en los próximos tres años inversiones por cerca de 500 millones de dólares, según la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIIF). La AMIIF reúne a las 36 empresas

---

<sup>6</sup> <http://www.sie.com.mx/> Industria Farmacéutica, Julio 1999

farmacéuticas más importantes de México, casi todas son filiales de compañías multinacionales, acapara más de la mitad del mercado nacional de productos farmacéuticos.

A nivel internacional, la Industria Farmacéutica se encuentra en proceso de globalización y racionalización y la tendencia es de crear megaplantas que se especializan en determinados productos. En este proceso México representa un polo de atracción de capitales, debido al tamaño de su mercado, a su ubicación geográfica y a la calificación de su mano de obra.

Las exportaciones de medicamentos continúan siendo bajas y representan menos del 12% del valor del mercado total, valuado en cerca de 400 millones de dólares. El déficit comercial de esta industria ha crecido ante las importaciones de insumos, principalmente de sustancias activas. En 1998 sumó cerca de 500 millones de dólares.

### **III. VINCULO DE LA INGENIERÍA CON LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

#### **3.1 Funciones de la Ingeniería en la Industria Farmacéutica**

La Ingeniería tiene un papel muy importante dentro de la Industria Farmacéutica, ejemplo de ellos son los equipos, sistemas y áreas utilizados en los procesos de manufactura y empaque.

Al innovar maquinaria y sistemas, la Ingeniería permite elevar la productividad en los procesos de manufactura y empaque, manteniendo siempre la calidad del producto y seguridad para los operadores.

La creación de sistemas de monitoreo y control permiten que los equipos y áreas que necesitan trabajar bajo condiciones preestablecidas, operen de una forma tal que se garantice la calidad durante todo el proceso.

Lo anterior es el trabajo diario de un Ingeniero, el cual deberá siempre apegarse al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

La compra de equipos y sistemas deben de hacerse siempre bajo la supervisión de un Ingeniero; quien será el responsable de la instalación, puesta en marchas, calificación y mantenimiento preventivo.

La Ingeniería tiene otras funciones dentro de la Industria Farmacéutica; como puede ser en el área de Planeación, en donde se desarrollan los planes de producción y control de la misma. El área de Ingeniería Industrial, es la encargada de realizar estudios de tiempos y movimientos, así como de la capacidad instalada en la planta. Dentro del área de Producción el Ingeniero es el responsable del control de procesos y la realización de los procedimientos de operación.

El área de Diseño de Materiales también cuenta con Ingenieros, los cuales tienen la función básica de realizar la Ingeniería para la creación de empaques primarios y secundario, así la optimización de materiales.

La Ingeniería, en cualquiera de las áreas en que se desarrolla es primordial para la toma de decisiones, que vayan en beneficio de la empresa.

### **3.2 La Ingeniería en el proceso administrativo**

La Ingeniería participa en el proceso administrativo dentro de la Industria Farmacéutica debido a que los documentos que elabora cualquier ingeniero dentro de ella, generalmente son de apoyo técnico y legal para el Responsable Sanitario de la empresa.

Algunos ejemplos de los documentos que se desarrollan en cada área de la industria son:

**Mantenimiento:** Procedimientos de mantenimiento y calibración.

**Calidad:** Planes de muestreo, registros de inspección, resultados analíticos, registros de quejas y devoluciones, fechas de caducidad.

**Logística:** Manejo de materiales, almacenamiento.

**Materiales:** Compras, tarjetas sanitarias, proyectos de marbete.

**Validación:** Documentos de validación y calificación.

**Manufactura:** Control en proceso, bitácoras de áreas y equipos.

**Planeación:** Planes de producción, control de inventarios.

**Seguridad y Ecología:** Manejo de desperdicios, confinamiento de activos, tratamiento de aguas residuales, condiciones seguras en el trabajo.

Todos estos documentos son necesarios para la parte legal y técnica de la empresa, por el hecho que deben de ser presentados en auditorías de diferentes instituciones como pueden ser la SEMARNAP (Secretaría del Medio

Ambiente, Recursos Naturales y Pesca), SSA (Secretaría de Salud), STPS (Secretaría del Trabajo y Previsión Social) e incluso a nivel corporativo o para certificarse bajo un sistema de calidad como es ISO9000.

## **IV. ALGUNOS ASPECTOS SOBRE GUIAS Y NORMAS**

### **4.1 FDA**

Debido a que un gran número de empresas farmacéuticas están financiadas con capital estadounidense, o bien la otra parte del total de esta industria busca adecuarse a las leyes norteamericanas, es necesario apegarse a las Guías y regulaciones de la FDA (Food and Drugs Administration) Administración de Alimentos y Drogas. La FDA es un organismo dedicado a la implementación y seguimiento de las leyes en Estados Unidos referente a productos farmacéuticos y alimentos.

Algunos de los documentos más importantes de la FDA en cuanto a medicamentos se refieren al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, certificación de productos farmacéuticos, guías para gases de uso médico, etc.

### **4.2 NOM-059-SSA1-1993**

Cualquier empresa farmacéutica instalada en la República Mexicana esta regida por la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

En esta norma se tocan puntos referentes a la organización de un establecimiento, personal laboral, documentación técnica y legal, diseño y construcción de un establecimiento de la industria químico farmacéutica, control de la fabricación, equipo de fabricación, destrucción y disposición final de residuos.

### **4.3 Relación del trabajo de Tesis con la NOM-059**

Refiriéndose en particular al tema de este trabajo de Tesis, la norma cuenta con puntos específicos que deben de ser cumplidos por cualquier empresa farmacéutica en donde se manufacturen y empaquen productos.

En la sección 5. Organización de un establecimiento, puntos 5.6.3 y 5.7.4 se señala "Que se lleven a cabo estudios de validación de los procesos de fabricación y sistemas involucrados". Este punto es aplicable para todos los equipos utilizados en el proceso de manufactura.

En el punto 5.7.3 de la sección 5 se indica "Que se cumplan con todos los PNO's relacionados a la función de calidad. Por lo cual todos los procedimientos de operación, limpieza y mantenimiento desarrollados deben de ser debidamente capacitados.

En la sección 6. Personal, punto 6.8 se indica que "El personal debe cumplir con los PNO's para cada área de fabricación". Todo persona que labore en una área específica deberá de ser capacitado.

En la sección 7. Documentación legal y técnica se debe contar con lo siguientes requisitos para los puntos: 7.3.11 Especificaciones para material de acondicionamiento, 7.3.12 PNO para limpieza y operación de los equipos utilizados en la fabricación de los productos, 7.3.13 PNO's para la limpieza de la áreas de fabricación, 7.3.14 PNO's para las operaciones relacionadas con sistemas críticos del establecimiento.

En la sección 8. Diseño y construcción de un establecimiento de la industria química farmacéutica punto 8.14 indica que "Las tuberías fijas deben de estar identificadas, en base al código de colores de la NOM-028-STPS-1994 "para

servicios generales. Esta es punto de verificación dentro de una calificación de la instalación equipos o servicios.

Hay otros puntos referentes a PNO's los cuales están en la sección 9. Control de la fabricación y se refieren a 9.1.1.1 Debe contarse con un PNO para el manejo de las sustancias y productos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, que considere los aspectos de la regulación sanitaria vigente. 9.1.7 Los PNO's deben estar accesibles al personal involucrado. 9.1.8 El muestreo para el control del proceso debe llevarse a cabo en base a PNO's. 9.1.11 En caso de que se requiera un mantenimiento correctivo del equipo durante la producción debe establecerse PNO's para evitar la contaminación del producto. Hay otros puntos dentro de la Norma referente a PNO's los cuales se comentarán en la sección de Procedimientos.

## **V. PROCEDIMIENTOS DE OPERACION, MANTENIMIENTO Y LIMPIEZA**

### **5.1 Definición de procedimientos**

Según la NOM-059-SSA1-1993 procedimiento normalizado de operación se define como:

Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

Ante la necesidad de cumplir con la NOM-059-SSA1-1993, se deben de realizar y capacitar Procedimientos Normalizados de Operación para todas las áreas en una industria farmacéutica. Cada uno de los departamentos, no importando la función que desempeñe en el proceso productivo debe de contar con procedimientos escritos y capacitados.

Para que cualquier tipo de procedimiento este debidamente aplicado en alguna empresa es necesario capacitar al personal involucrado con anterioridad.

El alcance de un PNO siempre deberá de explicar de forma detallada los sistemas, máquinas o procesos al cual es aplicable; por ejemplo si se cuentan con cinco máquinas llenadoras de líquido de modelos ISA 90 A, se debe de hacer referencia que el PNO es aplicable para todas las máquinas de este modelo. Por otra parte si una de ellas tiene alguna característica especial que requiera una operación diferente, se debe realizar un PNO solo aplicable para esta máquina.

En los PNO's se fijan las responsabilidades de los diferentes departamentos involucrados. Este proceso se realiza mediante una revisión del personal

designado por cada departamento antes de ser aprobado el PNO. Las responsabilidades pueden ser desde revisar solamente el PNO, o bien conocimiento total de la operación.

## **5.2 Procedimientos de Operación**

Estos procedimientos describen paso por paso y de forma explícita las instrucciones necesarias para operar algún equipo o sistema. Existen sistemas muy críticos que requieren programación antes de ser operados y la mejor manera de evitar cualquier error en esta programación es siguiendo un procedimiento.

Los procedimientos de operación son elaborados antes de la calificación o puesta en marcha de algún equipo o sistema y son desarrollados en base a las capacitaciones recibidas ya sea por parte del proveedor o por el conocimiento del equipo por parte del personal.

Los procedimientos de operación deben ser actualizados inmediatamente cada vez que se encuentre algún error en las instrucciones o se desee incluir información adicional para complementar alguna operación.

Esta clase de procedimientos van dirigidos hacia las personas que laboran directamente con el equipo, sus supervisores y con el área de mantenimiento en el caso de que se presente alguna falla.

## **5.3 Procedimientos de Mantenimiento**

Esta clase de procedimientos se elaboran por el departamento de mantenimiento que es el único indicado para esto. En el documento realizado

se debe de especificar paso a paso todo el proceso para la revisión y reemplazo de piezas que se consideren críticas. Se debe hacer mención a la forma de controlar las energías peligrosas como pueden ser electricidad o aire comprimido. Así mismo para el caso de los equipos que se encuentran en contacto directo con el producto es necesario identificar el tipo de lubricante que se ocupará para evitar algún tipo de contaminación.

La periodicidad para el remplazo de piezas, ajuste de bandas, cambio de aceites, etc. también debe estar documentado en esta parte.

#### **5.4 Procedimientos de Limpieza**

Los procedimientos de limpieza pueden ser tan sencillos o tan complejos según el sistema o equipo para el cual hayan sido elaborados. Existen equipos que son limpiados solamente con agua potable y otros que por el contrario tiene que ser limpiados con sanitizantes especiales e incluso se debe hacer una rotación continua de estos.

Generalmente las partes más críticas para limpieza se refieren a equipos que están en contacto directo con el producto o bien a sistemas que pueden interferir en el proceso de los mismos.

En este tipo de procedimientos también se realiza una descripción de los equipos a utilizar como son guantes, mascarar de doble cartucho, etc.

Estos procedimientos deben estar redactados de forma tal que no representen una fuente de contaminación de productos ni un peligro a la exposición de activos para el personal.

## **5.5 Carpetas de procedimientos**

Todos los procedimientos que se ocupan dentro de una área de la empresa deberán estar en una carpeta de fácil acceso en donde el personal pueda consultarlos.

## **5.6 Procedimientos sin relación con el producto**

Existen otros procedimientos que no se refieren ni a operación, mantenimiento y limpieza.

Estos procedimientos son documentos que explican la forma de realizar cualquier actividad que no tenga ninguna relación directa con el producto.

Estos se realizan principalmente en áreas administrativas o áreas donde no se tenga influencia con la planta de producción.

Algunos ejemplos de estos procedimientos y el departamento que lo elabora son:

<b>Departamento</b>	<b>Título de Procedimiento</b>
Compras	Contratación de servicios externos
Finanzas	Activos Fijos
Almacén	Identificación de materiales en racks.
Representación Legal	Manejo de psicotrópicos
Seguridad y Ecología	Destrucción y confinamiento de materiales

## **VI. INTERPRETACIÓN DE UN PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN**

### **6.1 Definición**

Calificación se define como la evaluación de las características de los elementos del proceso.<sup>7</sup>

### **6.2 Propósito de una Calificación**

El propósito de una Calificación de equipo o sistema es el proporcionar la evidencia escrita necesaria para comprobar que este, está instalado y funciona de acuerdo a las especificaciones del fabricante bajo las cuales fue comprado dicho equipo; así como para verificar que cumpla con los requerimientos de seguridad y calidad de los estándares de la empresa.

### **6.3 Diferentes Calificaciones**

La Calificación de un equipo se clasifica en tres tipos:

*Calificación de la Instalación:* En este tipo de calificaciones principalmente es necesario evaluar que el equipo esté instalado adecuadamente con todos los servicios necesarios para ser operado, así como la identificación de sus componentes principales.

Este tipo de calificaciones siempre serán las primeras en ejecutarse, ya que de no estar bien instalado el equipo no podrá ser puesto en operación. En ésta calificación se debe verificar que el equipo sea seguro y no represente ningún tipo de peligro para el operador.

---

<sup>7</sup> NOM-059-SSA1-1993

**Calificación de la Operación:** En este tipo de calificación principalmente es necesario retar al equipo para que opere de acuerdo a la función para la cual fue adquirido.

De ésta calificación se obtendrán los datos de los parámetros a los cuales operará el equipo y/o sistema de servicio. Si se pretende cambiar algún parámetro será necesario hacer una *Re Calificación de la Operación*

Hay un tercer tipo de Calificación, y se refiere a la *Calificación del Desempeño*. Esta es utilizada principalmente cuando más de dos productos son manufacturados o empacados en una misma máquina, siempre y cuando estos tengan diferentes características, lo cual haga necesario cambiar el herramental o modificar algún parámetro durante la operación.

La *Calificación del Desempeño* se realizará una vez que se haya realizado la *Calificación de la Operación*. Y sus parámetros de operación tendrán que estar dentro del rango en el que fué calificada la operación.

#### **6.4 Alcance de una Calificación**

El alcance de una calificación solo garantiza que el equipo o sistema de servicio que se esta calificando, funcione para el área o áreas y bajo los parámetros de operación a los que se registran en el documento de calificación.

Si un equipo y/o sistema de servicio es reinstalado en otra área será necesario hacerle sus respectivas Re Calificaciones. Así también cuando se realiza un cambio de alguno de sus componentes principales como motores, placas de calentamiento, etc.

## **6.5 Referencias**

Es necesario registrar la fuente de la cual se tomaron los datos para realizar las pruebas de calificación. Estas son principalmente, los manuales de operación, guías o procedimientos, políticas de la empresa para la elaboración de documentos de calificación, normas nacionales y/o corporativas, especificaciones de materiales de empaque y productos.

## **6.6 Responsabilidades**

En este apartado se enlistan los departamentos involucrados en la calificación del equipo y/o sistema de servicio, así como sus respectivas responsabilidades.

La responsabilidad de los departamentos involucrados puede ser muy variada; para un caso en particular, un departamento prepara, somete a aprobación y ejecuta la calificación del equipo, mientras que otros departamentos sólo revisan el documento de calificación.

Hay ocasiones en que la preparación y ejecución de la calificación es preparada por más de un Departamento.

## **6.7 Símbolos, abreviaturas y definiciones**

Si se ocupan siglas, símbolos, términos técnicos será necesario registrarlos en este apartado. Esto sucede normalmente con unidades de medición; por ejemplo ml = milímetro, BPF = Buenas Prácticas de Fabricación. Cuando sea necesario se deberá documentar en este apartado palabras de origen extranjero.

## **6.8 Procedimientos**

Deben de existir PNO's de operación, limpieza y mantenimiento escritos para ser aplicados durante la producción, envasado o manejo del producto.

## **6.9 Desviaciones**

En este apartado se deberán de documentar cualquier desviación o excepción de los criterios de aceptación que hayan sido encontrados en la calificación del equipo.

Se tendrá que realizar un reporte detallado de los hechos, así como la solución que se dará a la desviación o excepción si es posible resolverla.

## **6.10 Ejecutores**

Es necesario que los nombres de todo el personal que haya participado en la ejecución de la calificación del equipo sean registrados dentro de este documento. De preferencia tendrá que realizarse la calificación con el personal que llevará a cabo en el futuro la operación del equipo.

## **6.11 Equipos e instrumentos de medición**

Durante las diferentes pruebas a las que se someterá el equipo, será necesario verificar sus parámetros de operación (p.e. temperatura, velocidad, presión). Para esto, el personal que realizará la ejecución de la calificación deberá de auxiliarse de equipos o instrumentos de medición tales como termómetros, tacómetros, manómetros, etc.; estos deberán de tener un periodo de calibración vigente, para asegurarse que los datos obtenidos son los correctos.

Existen equipos muy sofisticados como sistemas de monitoreo de temperatura y humedad relativa, consistentes en una computadora comunicada a puertos paralelos los cuales consta de entradas para termopares, estos son utilizados para estudios en autoclaves y hornos de secado.

## **6.12 Criterios de aceptación**

Los criterios generales de aceptación se refieren a los límites de los parámetros medidos durante una calificación o bien los requisitos mínimos que debe de cumplir alguna verificación o prueba.

Un ejemplo de esto puede ser la energía suministrada a una máquina que necesite 480 Volts y estar físicamente aterrizada para poder operar; por lo cual su criterio de aceptación es un suministro de 480 Volts  $\pm$  10 % y está físicamente aterrizado. El contar con los manuales de operación, mantenimiento y piezas de recambio también puede ser tomado como un criterio de aceptación.

Los criterios de aceptación se basan en normas de ingeniería y las características descritas por el proveedor del equipo o sistema a calificar. Existen requisitos muy específicos que es necesario cumplir como criterio de aceptación; el uso de acero inoxidable en los equipos que están en contacto con el producto, el contar con botones de emergencia y guardas de seguridad, el suministrar aire comprimido libre de aceites y CO<sub>2</sub> son ejemplos de ellos.

Cuando no se cumple un criterio de aceptación automáticamente se tiene una desviación. Los criterios de aceptación no aprobados en ocasiones pueden ser no de importancia trascendental para la operación del equipo; por ejemplo que no se tenga algún componente del equipo identificado adecuadamente.

### **6.13 Descripción del equipo**

Es necesario realizar una descripción del equipo; ésta generalmente se desglosa en varias partes que incluyen:

- Funciones básicas del equipo.
- Descripción operacional.
- Características físicas tales como dimensiones, material de construcción, fabricante, modelo, número de serie, etc.
- Servicios necesarios para su operación y consumo de energía.
- Partes que están en contacto con el producto.
- Número de identificación de componentes críticos.

### **6.14 Requerimientos de seguridad**

Los requerimientos de seguridad incluyen ergonomía, exposición del producto activo, monitoreos ambientales de ruido y luminosidad en el área, sistemas de paro de emergencia y guardas de seguridad.

Los sistemas de seguridad deben estar instalados en caso de que el equipo o durante el proceso pueda representar algún peligro para el operador.

Un ejemplo clásico es contar con guardas de seguridad dotadas de microinterruptores que al ser abiertas paran automáticamente la operación de la máquina. Normalmente todos los equipos cuentan con alarmas sonoras y visuales.

Las alarmas sonoras actúan cuando existe algún producto atascado en la línea o cuando algún parámetro de operación rebasa su límite.

Las alarmas visuales consisten en torretas de tres colores, verde cuando el equipo esta operando, ambar cuando el equipo esta esperando a ser restablecido por algún paro y rojo cuando existe alguna alarma activada.

#### **6.15 Pruebas de funcionalidad y reto**

Las pruebas de funcionalidad y reto son las últimas en realizarse y las más importantes para la calificación del equipo.

En estas pruebas se definen todos los parámetros a los cuales el equipo operará sin tener ningún problema.

## **VII. EJEMPLO EN CAMPO**

### **7.1 Línea de empaque de comprimidos**

Una línea de empaque de comprimidos puede ser tan compleja, según el número de máquinas de que este compuesta. Normalmente una línea de empaque se forma así (como se muestra en la Figura 7.1):

- 1.- Blisteadora o Termoformadora de Blisters.
- 2.- Encajilladora o Estuchadora.
- 3.- Verificadora de Pesos.
- 4.- Etiquetadora de Sellos de Garantía.
- 5.- Agrupadora.

### **7.2 Blisteadora**

Esta máquina es sin duda la más crítica durante el proceso de empaque, pues a parte de ser la primera dentro de la línea y es la única que esta en contacto directo con el producto. El proceso de termoformado se realiza en una cinta de PVC o Aluminio en donde se crean cavidades o alvéolos en donde se alojarán los comprimidos (Ver Figuras 7.2a y 7.2b). Después de esta operación, el equipo realiza una inspección por medio de luz infrarroja y un sensor para verificar que no hay ninguna microfisura en la cinta ya formada. Entonces la cinta queda en una forma horizontal la cual será llenada de comprimidos por medio de un dispositivo llamado alimentador; el cual tiene una pendiente que permite el desliz de la tableta sin problema alguno. Hay sistemas que cuentan con vibradores que funcionan una vez que un sensor de presencia detecta que falta tableta en el alimentador.

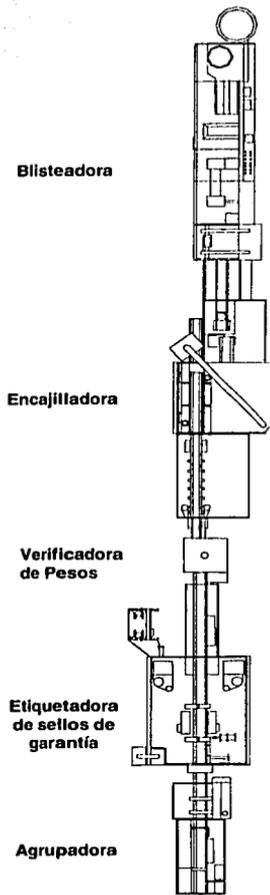


Figura 7.1 Lay Out de una línea de empaque de comprimidos compuesta de cinco máquinas.



(7.2a)



(7.2b)

Figuras 7.2a y 7.2b Diferentes tipo de blisters

El llenado de los alvéolos es verificado mediante un sistema de visión por telecámaras, el cual descarta al final de la máquina cualquier blister que contenga algún alvéolo con tableta defectuosa o este vacío. Este es un sistema que garantiza el contenido exacto de las tabletas en cada blister.

Una vez verificado el blister, pasa a la zona de sellado, el cual se realiza por medio de placas calientes que ejercen presión sobre la cinta formada. En esta parte del proceso el blister es codificado con el número de lote y fecha de caducidad mediante tipos que se encuentran en las placas de sellado. Inmediatamente después la cinta es cortada por troqueles quedando

finalmente los blisters. El último proceso que se realiza en esta máquina es el de permitir a los blister sin defectos pasar a la siguiente máquina si no tienen defectos o de lo contrario son descartados a contenedores para una revisión visual o bien una recuperación del producto, es decir, se abre el blister y los comprimidos se vuelven a colocar en la tolva.

El material de formado de los blisters pueden ser de aluminio o de PVC ya sea transparente o de color; mientras que el de recubrimiento es de aluminio.

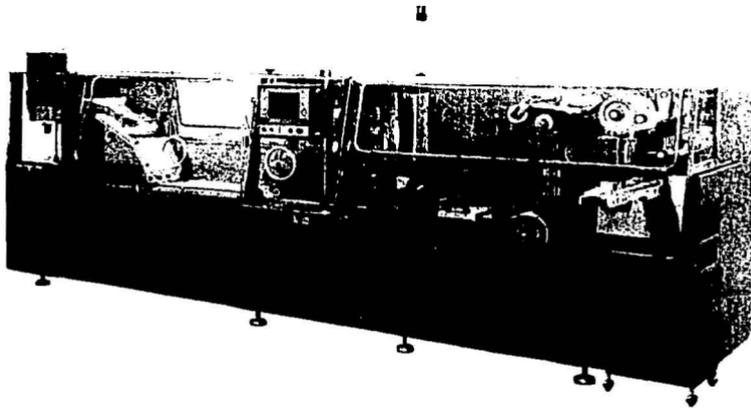


Figura 7.3 Blisteadora

### **7.2.1 Calificación de Instalación en una Blisteadora**

En la parte de la calificación que se refiere a la instalación es necesario verificar que los servicios que requiere el equipo para operar estén instalados. Tal es el caso del suministro eléctrico, aire comprimido, sistema de enfriamiento, etc.

Otra parte de la calificación de la instalación es la identificación de los herramientas ocupados por la blistera para cada producto; por ejemplo placas de formado, placas de sellado, guías, alimentadores, tolvas, etc.

Los herramientas o formatos son diferentes para cada producto empacado en esta máquina y es necesaria la identificación de cada uno de ellos.

La calificación de la instalación también contempla la parte de seguridad. En esta parte, todos los componentes que pueden ser un peligro para el operador deben de estar cubiertos o de difícil acceso para evitar accidentes. En el caso de las placas de formado y sellado, estas están cubiertas por guardas de acrílico que al ser abiertas activan un micro switch que evita la operación de la máquina o bien la detiene si esta operando. En los paneles eléctricos también se cuenta con microswitch para evitar accidentes. Es importante poner señalamiento en las partes que tienen temperaturas altas o que están en movimiento. Algunas máquinas modernas ya cuentan con sensores de proximidad en estas áreas.

Se debe verificar que los sistemas de instrumentación y control esten calibrados. Por ejemplo manómetros, termostatos, cronómetros, hidrómetros, etc. Otra verificación que es conveniente realizar es la de los componentes eléctricos y electrónicos de la máquina como son PLC's, fuentes de poder, etc.

Todas las verificaciones deberá ser escritas dentro del documento de calificación.

### **7.2.2 Calificación de Operación en una Blisteradora**

Los parámetros que se deben de evaluar en este máquina son sin duda la presión, temperatura y velocidad de ciclos.

La presión es constante durante la operación en estos equipos, y normalmente trabajan a 5 o 6 Bars. Tanto la temperatura de formado como la de sellado dependen de otros dos factores, que son el material de formado y los ciclos a los cuales se pretende operar la máquina. Los materiales de formado pueden ser PVC de colores o transparente o Aluminio. La decisión del material de formado son definidas por la estabilidad que tenga el producto en estos empaques.

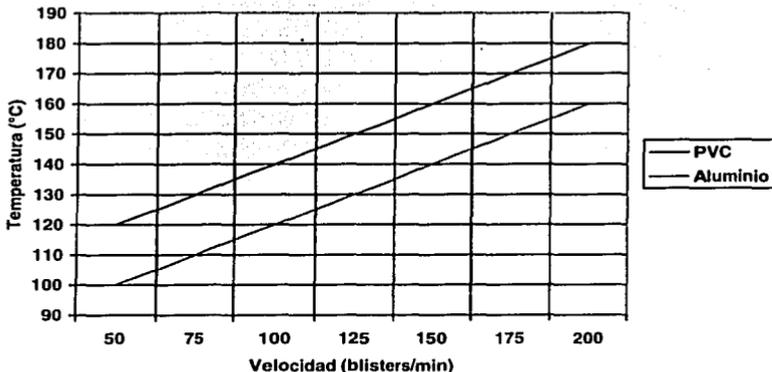
Un ciclo comprende un número determinado de blisters que son formados y sellados al mismo tiempo, es decir, el número de blister que tienen las placas.

En un ciclo se pueden formar entre 5 y 10 blisters, dependiendo del tamaño de la máquina.

Normalmente se empieza una calificación con la velocidad más baja recomendada por el fabricante, la cual se deberá incrementar hasta llegar a la más alta. Las pruebas a la velocidad más baja a su vez deben de establecer un rango de temperatura para el formado y sellado.

A una velocidad baja la temperatura también lo es, ya que el contacto de las placas es más prolongado que en altas velocidades (Ver Gráfica 7.1). Durante estas pruebas se verifica en la parte de formado que la cinta de PVC o aluminio no se queme y que el blister cuente con todas sus cavidades formadas dentro de los límites de tolerancia permitidos. Siempre es importante verificar que las placas de precalentamiento y formado este bien colocadas (Ver Figura 7.4).

Los límites de tolerancia que deben verificarse son: profundidad, ancho, y distancia entre alvéolos. Los límites de tolerancia comúnmente son determinados dentro de un procedimiento o política.



Gráfica 7.1 Velocidad de formado VS Temperatura de formado para diferentes materiales.

La parte de sellado es verificada con un papel especial, que al ejercerle la presión de las placas queda marcada el área que será sellada. Si en algún punto del papel se encuentra que el sellado no es el correcto se tendrá que ajustar la placa.

Una vez que se verificó el formado y el sellado es necesario realizar a los blister una prueba de hermeticidad. Estas pruebas son realizadas tomando una muestra de blisters sin producto, que son depositadas en un recipiente con agua y azul de metileno, los cuales son agitados por una bomba durante dos minutos. Los blisters no deben presentar ningún alvéolo con agua en su interior para garantizar su perfecto sellado.

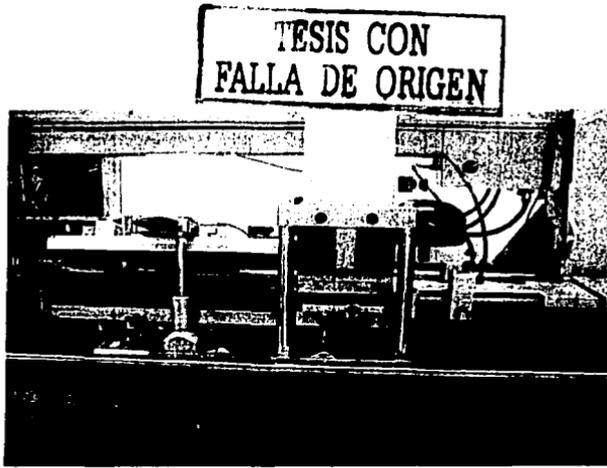


Figura 7.4 Placas de precalentamiento y formado de máquina termoformadora de blisters.

Estas operaciones deben realizarse para todas las velocidades a las cuales operará la máquina.

Después de verificar el formado y el sellado es necesario realizar pruebas al sistema de alimentación. El sistema de alimentación es diferente para cada producto y presentación; este sistema está compuesto por una tolva, charola perforada y una rampa de acrílico que permite deslizarse a la tableta hasta el blister. Dependiendo del número de alvéolos que tenga el blister y su alineación, será el número de canales que tenga el alimentador (Ver Figura 7.5).

Antes de pasar por la sección de alimentación, la cinta formada es verificada por medio de luz infrarroja para asegurar que no haya fisuras en ella; si se encuentra alguna, el sistema no permite la alimentación de tableta al blister. El sistema de alimentación cuenta con sensores que al detectar falta de tableta en la rampa, actúan sobre unos vibradores que se encuentran en la charola para proveer el producto a la rampa. La función de la charola

perforada es el de permitir que el polvo causado por las tabletas sea enviado a otra charola para evitar la acumulación de este en los canales del alimentador.

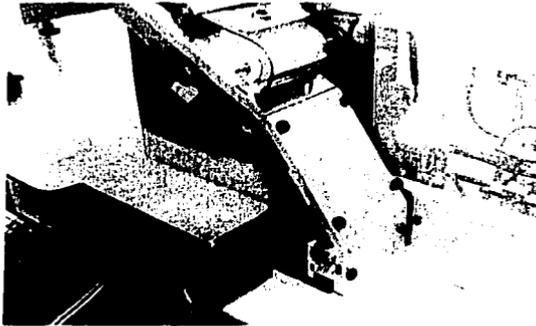


Figura 7.5 Sistema de alimentación de una blisteadora.

La función primordial del sistema de alimentación es poner el producto en cada uno de los alvéolos para que sea posible el sellado. Pero algunas veces las tabletas no son colocadas totalmente dentro del alvéolo, esto sucede cuando la forma de la tableta no es de forma circular; para evitar que alguna tableta puede llegar a la zona de sellado en otra posición a la deseada, la máquina cuenta con sistema de cepillos que tienen la función de “acostar” al producto dentro del alvéolo. Si los cepillos no logran su objetivo, inmediatamente después se cuenta con un sensor de altura, el cual verifica que ningún objeto pase por arriba de la altura de la cinta de formado; si se detecta algún objeto, la máquina parará de inmediato su operación.

Otro sistema que debe calificarse en la blisteadora es el sistema de visión. Este equipo permite verificar todos los productos contenidos en los alvéolos del blister. Cuando el sistema de visión detecta algún defecto en la tableta, el blister que lo contenga será descartado al final de la línea. Este sistema

permite identificar colores, formas, ángulos de inclinación, por lo cual es una garantía contra defectos y faltantes.

La pruebas de reto que se hacen a este sistema, es cambiar diferentes comprimidos en buen estado por algunos con algún defecto (colores, formas, fragmentos, ausentes, puntos, etc.) y el sistema deberá verificar y descartar los blisters que los contengan.

Este sistema esta compuesto por una computadora y monitor con adquisición de imágenes por cámaras. La programación de los parámetros se realiza mediante el aprendizaje del sistema de los productos sin defecto. En el monitor se puede observar la verificación de cada uno de los comprimidos de los blisters.

Todas las pruebas, resultados y los parámetros de operación deberán ser incluidos en el documento de calificación.

### **7.3 Encajilladora**

La encajilladora o estuchadora es la segunda máquina en una línea de acondicionamiento. Este equipo tiene la función de insertar en cajillas tanto blisters como instructivos (Figura 7.6).

La encajilladora recibe los blisters de la máquina blisteadora, que son transportados por medio de un sistema de canjilones hasta donde son encajillados con el instructivo a través de un empujador; paralelamente a esta operación, los instructivos son doblados de forma que cuando sean empujados por la mitad quede abajo y la otra mitad arriba del blister.

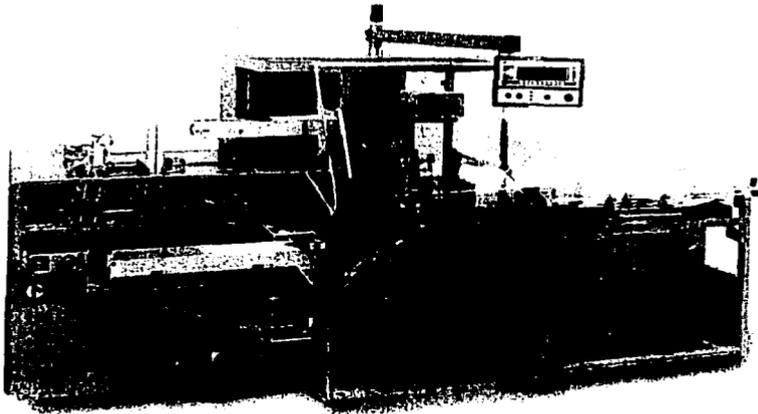


Figura 7.6 Encajilladora de blisters

Se realiza también otro proceso en paralelo, que es armar la cajilla; esto se realiza mediante sistemas de apertura que son guías con pestañas que abren la cajilla permitiendo así la entrada del blister y el instructivo. Una vez encajillado el producto la pestaña frontal de la cajilla es codificada con el número de lote y precio por medio de un rodillo con tipos, para después ser cerrada por otro empujador.

En una de las pestañas de la cajilla se tiene un código de barras, que permite la identificación del número de producto para evitar cualquier error; si se detecta cualquier tipo de error en el código de barras la cajilla es expulsada al final de la máquina. Existe un sistema llamado "palpadores" que permite solo el encajillado del número exacto de blister; este sistema se coloca a la altura del número de blister que serán encajillados. Si detecta una altura mayor, el equipo no permite la salida de la cajilla de la máquina.

### **7.3.1 Calificación de la Instalación de una encajilladora**

En esta calificación se deben verificar que los servicios que requiere el equipo para operar sean suministrados correctamente; como energía eléctrica y aire comprimido.

Al igual que en la calificación de la instalación de una blisteadora es necesario verificar los herramentales que serán utilizados para los diferentes productos, tales como empujadores, guías, etc. Estos son diferentes dependiendo del ancho de las cajillas y del número de blisters a encajillar.

La verificación de los dispositivos de seguridad es una parte a evaluar; se debe contar con guardas de seguridad que no permitan el acceso del operador a algunas áreas cuando el equipo este trabajando.

Todos los resultados de estas pruebas deben anotarse en el documento de calificación.

### **7.3.2 Calificación de la operación de una encajilladora**

Durante esta calificación es necesario verificar las velocidades a las cuales el equipo encajillara tanto el blister como el instructivo, así como el descarte de cajillas con defectos.

La velocidad máxima de la encajilladora debe probarse uno a uno con la velocidad máxima a la que fue calificada la de la blisteadora; es decir, si la blisteadora fue calificada a 200 blister por minuto, la encajilladora deberá calificarse a 200 cajillas por minuto. La velocidad a la que trabajará la encajilladora dependera siempre de dos factores que son: la velocidad de la blisteadora y el número de blisters que contendrá una cajilla.

Si en algún producto la presentación es de más de un blister por cajilla la velocidad de la encajilladora deberá reducirse en el porcentaje correspondiente al número de blisters (Ver Tabla 7.1)

Velocidad de Blistera a 200 cajillas por minuto	
Presentación (blisters por cajilla)	Velocidad encajilladora (cajillas/min)
1	200
2	100
3	70
4	50

Tabla 7.1. Velocidades de una encajilladora dependiendo del número de blisters por cajilla.

Una vez calificadas las velocidades a la cuales operará el equipo, se deben hacer pruebas de reto a los sistemas de control.

Se marca el código de barras que se encuentran en la pestaña de la cajilla, para verificar que el sistema lo detecte y sea descartada la cajilla con este defecto. En esta prueba también se intercala alguna cajilla de otro producto para verificar que el sistema descarte esta cajilla y no se corra el riesgo de que algún producto sea insertado en una cajilla errónea por causa de alguna mezcla de materiales.

Durante la calificación de la operación se verifica el número de blisters de la presentación mediante el sistema de palpadores. Si se registra un número diferente al de la presentación que se esta empacando, el sistema deberá rechazar esa cajilla; y en el caso de que no se tenga ningún blister dentro del canjilón, automáticamente se impide el armado de la cajilla. Las pruebas

también deben hacerse en particular para el instructivo; que al estar ausente en alguna cajilla, esta deberá ser expulsada al final del equipo.

Existen dos tipos de insertadores de instructivos; uno es el común, que solo pone en posición un instructivo doblado de fabrica para que el empujador de blisters introduzca a ambos en la cajilla. El segundo es un insertador que también tiene la función de doblar el instructivo que como estándar tiene un tamaño menor a media carta.

Al igual que para las cajillas, también se realizan pruebas de código de barras para el instructivo.

Todos los resultados de estas pruebas deben anotarse en el documento de calificación.

#### **7.4 Verificadora de Pesos**

Este equipo tiene la función de verificar el peso de cada cajilla del lote que se está empacando. La verificadora cuenta con una banda de entrada, una banda de salida y una mesa de pesaje (Ver Figuras 7.7 y 7.8). Este equipo opera con una variación de  $\pm 0.15$  gr. y es sensible a las radiofrecuencias. El uso de radios de comunicación o teléfonos celulares a una distancia menor a 50 cm hacen que la verificadora detecte un peso diferente al real.

La aplicación que tiene este equipo es verificar el contenido de las cajillas en cuestión de instructivos y blisters. La detección de tabletas faltantes no es posible realizarlas con este equipo debido al poco peso que tienen (entre 0.15 y 1 gr.).

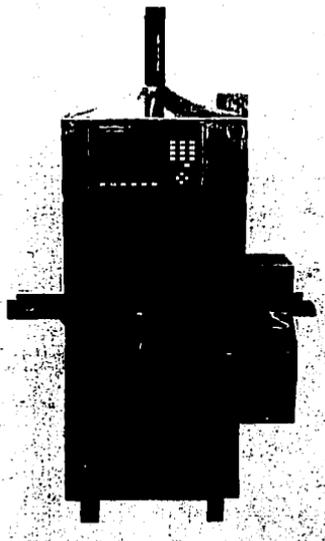


Figura 7.7 Verificadora de Pesos.

Una vez que el equipo pesa la cajilla se registra su peso y se compara contra la programación preestablecida y si está fuera de los parámetros de aceptación es rechazada por un disparo de aire comprimido al final de la banda de salida. Otra utilidad que tiene este equipo es el verificar la longitud del producto y detecta si alguna de las solapas o pestañas de la cajilla esta abierta; cuando alguno de esto sucede la cajilla también es rechazada.

En la zona de rechazo el producto es reconocido por medio de un sensor de fotocelda. Si el rechazo no es registrado la máquina para de inmediato, siempre y cuando este programada para ello.

Dentro de otra de sus aplicaciones se cuenta con un sistema de estadísticas durante el proceso, que mide el número de productos aceptados y rechazados

por mayor y menor peso, así como cualquier función estadística como desviación estándar, varianza, etc.

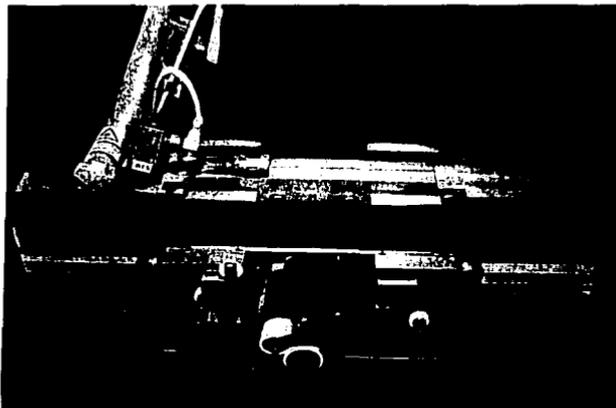


Figura 7.8 Bandas de entrada, pesaje y salida de una verificadora de Pesos.

#### **7.4.1 Calificación de la instalación de una Verificadora de Pesos**

Este equipo no tiene la complejidad de una blisteadora o encajilladora, ya que sus componentes solo son: bandas de entrada y salida, celda de carga, mesa de pesaje, motores y sistema de descarte de aire comprimido.

En la parte de seguridad solo se debe verificar que el equipo cuente con señales audiovisuales, para algún paro, arranque o fallo de descarte. Los servicios que se requieren deben de estar instalados, de manera tal que pueda operar el equipo sin ningún problema. Los sistemas que se requieren para esta máquina son: energía eléctrica y aire comprimido. La verificadora de pesos está diseñada de modo que requiere una alimentación de 230 o 480 VAC dependiendo del puente de selección de voltaje que tiene instalado.

Es importante que durante la calificación de la instalación este equipo sea calibrado. Si bien, este equipo cuenta con un sistema de bloqueo para proteger la mesa de pesaje, puede descalibrarse con cualquier golpe.

#### **7.4.2 Calificación de la operación de una verificadora de pesos**

La calificación de la operación debe realizarse una vez que se tienen las velocidades a las que será operada la encajilladora. Normalmente este equipo es calificado a solo dos velocidades; una de ellas tendrá que ser capaz de verificar los pesos de todas las cajillas a la máxima velocidad que trabaja la encajilladora.

Antes de empezar la calificación, se debe realizar una programación al equipo, la cual debe incluir principalmente los siguientes parámetros: longitud del producto, peso total del producto, límites de tolerancia, velocidad de cada una de las bandas.

La longitud del producto corresponde a la cara lateral de la cajilla que sale de la encajilladora e ingresa a la banda de la verificadora; a esta dimensión es recomendable aumentarle de 3 a 5 milímetros en la programación, para asegurarse que si una cajilla no viaja totalmente derecha no sea rechazada.

El peso total del producto se refiere a la suma del peso de los blisters, instructivo y cajillas. Normalmente se toma una muestra de cien piezas de cada componente del producto, se toma la media de los pesos y estas se suman para determinar el peso promedio que será considerado como el peso total del producto.

Los límites de tolerancia se toman una vez teniendo las medias de cada componente del producto terminado. El peso del menor componente se divide en dos y este será el límite de tolerancia. Por ejemplo (Tabla 7.2).

Componente	Peso promedio
Blister	15 gr.
Instructivo	1.8 gr
Cajilla	2.4 gr

Tabla 7.2 Peso de los componentes del producto terminado

Por lo tanto el peso promedio del instructivo se dividirá en dos y este será el límite de tolerancia es decir  $\pm 0.9$  gr. Con este límite se garantiza que al faltar alguno de los componentes el equipo descartará el producto.

La verificadora de pesos no tiene la capacidad de comprobar el peso de materiales menores a 0.15 gr. por lo cual si algún blister no contiene una tableta el sistema no detectará el peso faltante.

Una vez definidos estos parámetros es necesario realizar la programación de las velocidades de las bandas de entrada, pesaje y salida; se deben de programar a la misma velocidad para lograr el flujo del producto. La velocidad de la banda de entrada debe dar un espacio entre cajilla y cajilla para lograr el pesaje de una sola a la vez.

Otra aplicación que tiene este equipo es el detectar si alguna de las solapas se encuentra abierta; esto se logra mediante un sistema de sensores tipo láser colocados en los lados del paso de la cajilla. Si es detectado algún objeto en esta zona, automáticamente será descartado al final del equipo.

Definidos y programados los parámetros, se ponen a operar los equipos con el fin de que en un proceso continuo la verificadora de pesos sea capaz de comprobar que cada cajilla con el contenido exacto pase y cualquiera que presente faltante o se le detecte la solapa abierta sea rechazada.

En una corrida deben intercalarse cajillas con alguna faltante o material extra y con solapa abierta para verificar el descarte.

Al término de las pruebas los datos obtenidos deben anotarse en el documento de validación

## **7.5 Etiquetadora de sellos de garantía**

Este equipo tiene función de aplicar sellos de garantía en las solapas de las cajillas, con el fin de que el producto del interior no pueda ser extraído o sea agregado algún objeto (Figura 7.9).

Encajillado y verificado su peso, el producto se transporta hasta la etiquetadora en donde mediante un sistema de aplicación de etiquetas de cada lado del equipo son suministrados los sellos de garantía.

Los sellos de garantía son etiquetas autoadheribles que al removerse de la parte que esta en contacto con la cajilla desprenden la pintura o cartón de la misma, permitiendo así tener una evidencia física de que producto ha sido violado.

Una vez que el producto llega a la etiquetadora de sellos, debe de esperar su turno para ser etiquetado, ya que el equipo cuenta con sensores de carga mínima y máxima. Al sensar la carga máxima del producto en una banda (máximo 10 cajillas) el equipo empieza a operar. Pasando el producto los sensores de carga, se tiene uno de presencia; éste sensor permite activar el

motor de rebobinado de etiquetas por cada lado a sellar. Si no se detecta la presencia de ninguna cajilla los motores de rebobinado no trabajaran, por lo cual no habra surtido de etiquetas.

Si es detectada una cajilla, los motores de rebobinado empezaran a operar y despacharan las etiquetas autoadheribles. Los sellos de garantía solo son pegados a la mitad en posición horizontal en esta etapa; en una siguiente etapa del proceso un pequeño empujador realiza la función de pegar la mitad que falta de la etiqueta. Esto es necesario ya que el empujador pega perpendicularmente una mitad de etiqueta con respecto a su otra mitad. Es decir, uno es colocado en la parte frontal y lateral y el otro en la parte posterior y en la otra lateral.

En caso de que alguna etiqueta no sea despachada o la cinta carezca de ella, esta instalado un sensor de presencia de etiqueta, el cual envía una señal de descarte al final de la máquina.

La función de equipo es reducir la posible alteración de los productos y en algunos casos la falsificación de los mismos, al poner en los sellos hologramas especiales que identifican a la empresa.

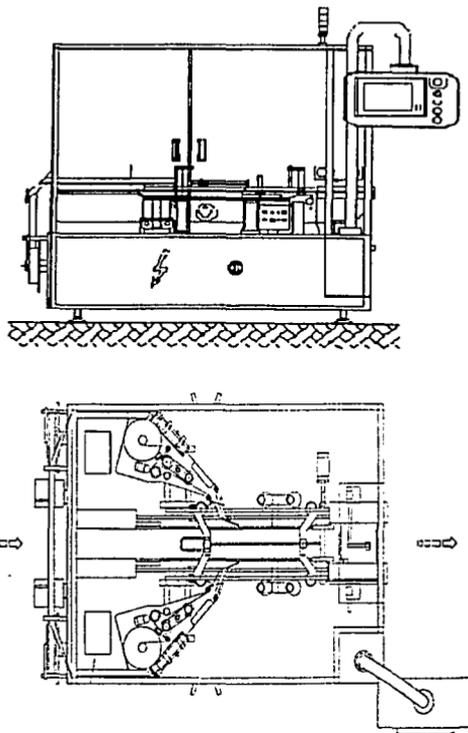


Figura 7.9 Máquina etiquetadora de sellos de garantía.

### 7.5.1 Calificación de la instalación de una etiquetadora de sellos de garantía.

Al igual que para todos los equipos anteriormente comentados, la etiquetadora de sellos de garantía debe de tener instalados los servicios necesarios para poder operar correctamente. Dado que ésta máquina esta diseñada para que el producto pase por la parte media y se apliquen los sellos de garantía en

ambos lados de las cajillas, el sistema eléctrico y electrónico se encuentran instalados en la parte inferior del equipo, a diferencia de los gabinetes verticales de otras máquinas.

### **7.5.2 Calificación de la operación de una etiquetadora de sellos de garantía.**

La calificación de la operación se realiza poniendo a prueba la máquina en diferentes velocidades, siempre dependiendo de las velocidades mínimas y máximas programadas en las máquinas anteriores. Si la etiquetadora puede trabajar a todas las velocidades a las que se programe se le realizan pruebas de reto. La primera consiste en verificar los sensores de presencia de sellos, esto se realiza desprendiendo algún sello de seguridad de cada una de las bobinas; una vez que el espacio vacío alcanza la zona de aplicación en la cajilla el sensor manda la señal a la computadora de la etiquetadora, que según esté pre-programada puede detener la operación o bien retirar la cajilla sin sello de garantía al final de la línea.

Otra prueba consiste en apagar la máquina durante el ciclo de operación y reiniciar después de un minuto, simulando así una falla de energía eléctrica, el objetivo es que todas las cajillas que están dentro de la máquina sean descartadas al final para asegurar que no pase ninguna defectuosa después de un corte eléctrico.

Algunos productos no requieren sellos de seguridad, por lo cual se programa la etiquetadora para operar solo como banda de transportación, en este caso ningún sellos será aplicado en la cajilla.

Los resultados obtenidos deben anotarse en el documento de calificación.

## 7.6 Agrupadora de cajillas.

La agrupadora o envolvedora de cajillas es una máquina automática de movimientos alternos que tiene la función de colocar una envoltura de polipropileno alrededor de un conjunto de cajillas (Figura 7.10).

La disposición o arreglo de los paquetes dependen de las dimensiones que pueda aceptar la máquina.

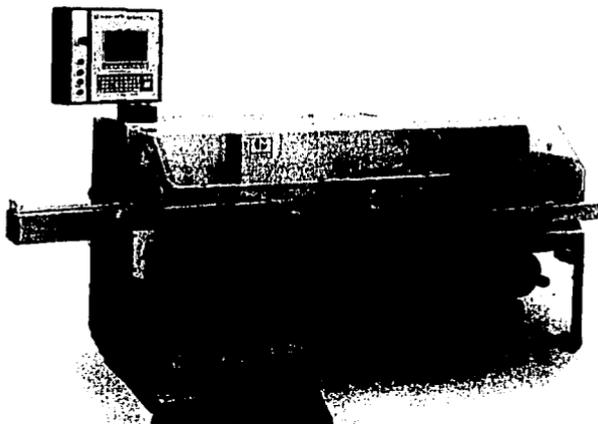


Figura 7.10 Agrupadora de cajillas.

La envolvedora recibe las cajillas en la banda de entrada, después son transportadas mediante un sistema que las descende para ser apiladas según el formato programado; una vez colocadas todas las cajillas que compondrán el paquete, este avanza hasta una zona en donde se elevan nuevamente y son envueltas por el polipropileno; teniendo ya el material de envoltura

alrededor, se sella el paquete y se corta la bobina por la parte inferior del grupo de cajillas (Figura 7.11).

A la salida de la máquina están instaladas dos bandas laterales que tienen la función de sellar los lados del paquete. El sellado requiere de una temperatura aproximada de 170°C.

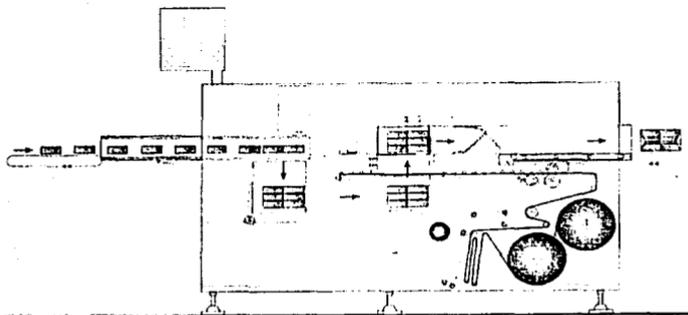


Figura 7.11 Funcionamiento de la agrupadora de cajillas.

### 7.6.1 Calificación de la instalación de una agrupadora de cajillas.

La agrupadora de cajillas requiere para su instalación servicios de electricidad y aire comprimido los cuales tienen que estar suministrados de tal manera que el equipo pueda operar sin ningún problema. En cuanto a los sistemas de seguridad es necesario contar con todas las guardas de protección para evitar algún accidente, considerando que se opera a temperatura de más de 170°C

### **7.6.2 Calificación de la operación de una agrupadora de cajillas.**

La primer parte que se tiene que cubrir para la calificación de la operación es el tener la especificación del arreglo de los paquetes. El número de filas y columnas que tenga el paquete determinará el ancho que tendrá el material de envoltura.

Una vez que se definió lo anterior se debe de programar en el equipo las dimensiones que tendrá el paquete.

Las pruebas de operación que se practican a este equipo son de velocidad que consiste en encontrar un rango óptimo de operación; y el de temperatura que determinara los parámetros para que el material selle bien y no se queme.

La información obtenida en estas calificaciones deberá ser documentada en el documento de calificación del equipo.

### **7.7 Calificación de una línea de empaque de comprimidos.**

La calificación de un equipo, servicio o línea de empaque tiene la finalidad de que el proceso no represente ningún peligro para el operador y que el producto cumpla con los atributos y estándares de calidad determinados.

El documento de calificación de una línea de empaque de comprimidos puede ser tan extenso dependiendo de lo complejo de los equipos y de la información que se quiera obtener.

Como caso práctico se ejemplificara a continuación; la forma en que se está elaborado un documento de calificación de forma general.

PROCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y  
OPERACIÓN DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

LÍNEA \_\_\_\_\_ DE EMPAQUE

Constituido por las máquinas:

BLISTERA \_\_\_\_\_  
ENCAJILLADORA \_\_\_\_\_  
VERIFICADORA DE PESOS \_\_\_\_\_  
ETIQUETADORA DE SELLOS DE GARANTÍA \_\_\_\_\_  
AGRUPADORA DE CAJILLAS \_\_\_\_\_

Elaborado por: \_\_\_\_\_  
Ingeniería

Revisado por: \_\_\_\_\_  
Jefe inmediato

Aprobado por: \_\_\_\_\_  
Producción / Empaque

Aprobado por: \_\_\_\_\_  
Control de Calidad

Aprobado por: \_\_\_\_\_  
Servicios Técnicos

Aprobado por: \_\_\_\_\_  
Seguridad Industrial

Aprobado por: \_\_\_\_\_  
Asuntos Regulatorios

**Propósito.**

Reunir la información necesaria en este Protocolo de Calificación a fin de obtener la prueba de que esta línea de empaque esta instalada y opera cubriendo los requisitos de Seguridad, Ingeniería y Calidad.

**Alcance.**

El alcance de una calificación solo garantiza que la línea de empaque No. \_\_ esta instalada y opera de forma de adecuada según las pruebas realizadas

**Referencias.**

- I. Norma Oficial Mexicana 059-SSA Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica, 31-Julio-1998.
- II. Manual de la Instalación y Operación de la Máquina Blistera \_\_\_\_  
Modelo\_\_\_\_ No. de Serie \_\_\_\_\_
- III. Manual de la Instalación y Operación de la Máquina Encajilladora \_\_\_\_  
Modelo\_\_\_\_ No. de Serie \_\_\_\_\_
- IV. Manual de Usuario de la Máquina Verificadora de Pesos \_\_\_\_\_  
Modelo\_\_\_\_ No. de Serie \_\_\_\_\_
- V. Manual de Instalación y Programación de la Máquina Etiquetadora de Sellos de Garantía \_\_\_\_\_ Modelo\_\_\_\_ No. de Serie \_\_\_\_\_
- VI. Manual de Programación y cambios de formato de la Máquina Envolvedora de cajillas \_\_\_\_\_ Modelo\_\_\_\_ No. de Serie \_\_\_\_\_

### **Responsabilidades.**

- Es responsabilidad del área de Ingeniería la elaboración de este documento, ejecución y realización de un reporte final.
- Es responsabilidad de las áreas revisar el contenido de este documento y dar su aprobación para la ejecución del mismo.
- Es responsabilidad del área de Empaque brindar el soporte técnico para la ejecución de este protocolo y brindar las facilidades para ocupar esta línea en el momento de la ejecución.

### **Símbolos, abreviaturas y definiciones.**

Na	No aplicable.
Nd	No disponible.
Ne	No esta especificado.
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación.
RPM	Revoluciones por minuto.
INVI	Inspección Visual.
MAXP	Máximo Permitido.
Papel Tipi	Papel utilizado para comprobar el buen formado de las placas.
Papel Fuji	Papel utilizado para comprobar el buen sellado de las placas.

### **Desviaciones.**

En caso de que exista alguna desviación en este Protocolo deberá documentarse explicando la causa y la solución a la misma.

### **Ejecutores.**

Es necesario que los nombres de todo el personal que haya participado en la ejecución de la Calificación del equipo sean registrados dentro de este documento.

### **Equipo / Instrumentos de medición.**

Es necesario contar con los siguientes instrumentos con su calibración vigente:

Termómetro de contacto.

Tacómetro.

Cronómetro.

Voltiamperímetro.

Manómetro.

Termohigrómetros.

Se ocupara también papeles tipo Fuji y Tipi.

### **Criterios de Aceptación.**

- Los servicios como electricidad y aire comprimido deberán estar suministrados en un rango no mayor de  $\pm 10\%$  del valor especificado.
- Ninguno de los equipos debe presentar algún peligro para el operador o el producto.
- Todos los rangos de operación evaluados deberán estar documentados en este protocolo.

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

**Equipos a calificar:**

**Blistera**

Marca \_\_\_\_\_ Modelo \_\_\_\_\_ No. de Serie \_\_\_\_\_

**Encajilladora**

Marca \_\_\_\_\_ Modelo \_\_\_\_\_ No. de Serie \_\_\_\_\_

**Verificadora de Pesos**

Marca \_\_\_\_\_ Modelo \_\_\_\_\_ No. de Serie \_\_\_\_\_

**Etiquetadora de sellos de garantía**

Marca \_\_\_\_\_ Modelo \_\_\_\_\_ No. de Serie \_\_\_\_\_

**Agrupadora de cajilas**

Marca \_\_\_\_\_ Modelo \_\_\_\_\_ No. de Serie \_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

BLISTERA \_\_\_\_\_

Concepto	Especificado	Instalado
Voltaje	460 VAC	
Fases	3	
Aire comprimido	5 – 6 BAR	
Temperatura de Cámara	19 – 23 °C	
% Humedad de Cámara	20 – 25 %	
Materiales de construcción	Acero inoxidable, aluminio	
Dimensiones	L X A X H 350 X 180 X 190 cm	

Aceptable Si\_\_ No \_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_ Producto: \_\_\_\_\_

BLISTERA \_\_\_\_\_

Concepto	Mínimo	Máximo
Velocidad de Operación		
Temperatura de formado a mínima velocidad		
Temperatura de formado a máxima velocidad		
Temperatura de sellado a mínima velocidad		
Temperatura de sellado a máxima velocidad		
Velocidad del alimentador		

Aceptable Si\_\_ No \_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

BLISTERA \_\_\_\_\_

Prueba de Sistema de Visión	No. de pruebas	Descartados Si / No
Falta de un comprimido en el blister		
Presencia de comprimido roto		
Presencia de comprimido de diferente color		
Presencia de comprimido en ventana vacía		
Presencia de más de un comprimido en alvéolo		

Existió algún problema en la programación o en la operación a la máxima velocidad Si \_\_\_ No \_\_\_

Aceptable Si \_\_\_ No \_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

BLISTERA \_\_\_\_\_

Prueba	Observaciones	Acceptable SI / NO
Detección de micro fisura		
Prueba de sellado		
Prueba de lotificado		
Prueba de troquelado		
Papel Tipi		
Papel Fuji		

Acceptable Si \_\_\_ No \_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

BLISTERA \_\_\_\_\_

Prueba	Especificado	Máximo medido	Mínimo medido	Pasa SI / NO
Altura de alvéolo	____mm ± 0.9 mm	____ mm	____ mm	
Diámetro de alvéolo	____mm ±0.9 mm	____ mm	____ mm	
Distancia entre alvéolos	____mm ± 0.7 mm	____ mm	____ mm	
Distancia de alvéolos a perímetro del blister	____mm ± 0.7 mm	____ mm	____ mm	

Nota: Se debe realizar esta prueba por triplicado a velocidad mínima y máxima de operación con intervalos de 5 minutos para corridas de 3 minutos con una Muestra de 20 blisters.

Velocidad de Operación \_\_\_\_\_ Temperatura de \_\_\_\_°C a °C \_\_\_\_

Acceptable Si\_\_ No \_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_ Producto: \_\_\_\_\_

BLISTERA \_\_\_\_\_

Prueba \_\_\_\_\_ Pasa SI / NO \_\_\_\_\_

Hermeticidad \_\_\_\_\_

Forma de verificación \_\_\_\_\_

Número de muestras \_\_\_\_\_

Número de aceptados \_\_\_\_\_

Nota: Esta prueba debe de ser realizada según el procedimiento de pruebas de hermeticidad vigente, dependiendo del material de formado y por triplicado para cada velocidad máxima y mínima.

Velocidad de Operación \_\_\_\_\_ Temperatura de \_\_\_\_°C a °C \_\_\_\_

Acceptable Si\_\_ No \_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

**BLISTERA** \_\_\_\_\_

Alarma	Resultado esperado	Resultado real	Pasa SI / NO
Falta aire comprimido			
Falta producto en alimentador			
Falla de descarte de producto			
Paro de emergencia			
Paro en fase			
Alta temperatura			
Baja temperatura			
Guarda de seguridad abierta			

Aceptable Si\_\_ No \_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

BLISTERA \_\_\_\_\_

Pantalla:	Se requiere acceso con clave Si / NO	Solo están disponibles los accesos para este modo Si / NO	Pasa SI / NO
Modo Operador			
Modo Mantenimiento			
Modo operación			
Modo Supervisor			
Programación Total			
Bloqueo del sistema			
Cambio de formato			

Aceptable Si\_\_ No \_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. _____		Producto: _____
ENCAJILLADORA _____		
<b>Concepto</b>	<b>Especificado</b>	<b>Instalado</b>
Voltaje	460 VAC	
Fases	3	
Aire comprimido	5 – 6 BAR	
Materiales de construcción	Acero inoxidable, aluminio	
Dimensiones	L X A X H 335 X 190 X 200 cm	
Aceptable Si__ No__		
Observaciones: _____ _____		
Realizó _____	Puesto _____	Fecha _____
Verificó _____	Puesto _____	Fecha _____

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

ENCAJILLADORA \_\_\_\_\_

Concepto	Mínimo	Máximo
Velocidad de Operación (vacío)		
Velocidad de Operación (para un blister)		
Velocidad de Operación (para ___ blisters)		
Velocidad de dobléz e inserto de instructivo		
Velocidad de armado de cajilla		

Acceptable Si \_\_\_ No \_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

ENCAJILLADORA \_\_\_\_\_

Prueba de lectores de código de barras	No. de pruebas	Descartados Si / No
Código erróneo en cajilla		
Falta de código en cajilla		
Código maltratado en cajilla		
Código erróneo en instructivo		
Falta de código en instructivo		
Código maltratado en instructivo		

Existió algún problema en la programación o en la operación a la máxima velocidad Si \_\_\_ No \_\_\_

Aceptable Si \_\_\_ No \_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

ENCAJILLADORA \_\_\_\_\_

Prueba	Observaciones	Aceptable SI / NO
Prueba de inserto de todos los componentes		
Prueba de solapa abierta		
Prueba de lotificado		
Descarte por falta de blister		
Descarte por falta de instructivo		

Aceptable Si\_\_ No \_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

ENCAJILLADORA \_\_\_\_\_

Alarma	Resultado esperado	Resultado real	Pasa SI / NO
Falta aire comprimido			
Falta de instructivo			
Falta de cajilla			
Falta de blister			
Falla de descarte de producto			
Paro de emergencia			
Paro en fase			
Guardas de seguridad abiertas			

Aceptable Si\_\_ No \_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

ENCAJILLADORA \_\_\_\_\_

Pantalla	Se requiere acceso con clave SI / NO	Solo están disponibles los accesos para este modo SI / NO	Pasa SI / NO
Modo Operador			
Modo Mantenimiento			
Modo operación			
Modo Supervisor			
Programación Total			
Bloqueo del sistema			
Cambio de formato			

Aceptable Si \_\_\_ No \_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_ Producto: \_\_\_\_\_

VERIFICADORA DE PESOS \_\_\_\_\_

Concepto	Especificado	Instalado
Voltaje	460 VAC	
Fases	3	
Aire comprimido	5 – 6 BAR	
Materiales de construcción	Acero inoxidable, aluminio	
Dimensiones	L X A X H 110 X 110 X 175 cm	

Aceptable Si \_\_\_ No \_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

VERIFICADORA DE PESOS \_\_\_\_\_

Concepto

Mínimo

Máximo

Velocidad de Operación

Acceptable Si\_\_ No \_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

VERIFICADORA DE PESOS \_\_\_\_\_

Prueba	No. de pruebas	Descartados Si / No
Solapa derecha abierta		
Solapa izquierda abierta		
Sobre peso programado		
Falta de peso programado		
Dimensión mayor de cajilla		

Peso Programado \_\_\_\_\_ gr

Tolerancia  $\pm$  \_\_\_\_\_ gr

Acceptable Si\_\_ No \_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

VERIFICADORA DE PESOS \_\_\_\_\_

Prueba	Observaciones	Aceptable SI / NO
Calibración dinámica		
Calibración estática		
Repetibilidad de peso al pesar la misma cajilla 50 veces. (No debe de exceder de $\pm 0.15$ gr, con respecto al valor programado)		

Aceptable Si\_\_ No\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

**VERIFICADORA DE PESOS** \_\_\_\_\_

Alarma	Resultado esperado	Resultado real	Pasa SI / NO
Falta aire comprimido			
Falta calibración			
Falta de descarte de producto			
Paro de emergencia			
Paro en fase			
Guardas de seguridad abiertas			

Aceptable Si\_\_ No\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

VERIFICADORA DE PESOS \_\_\_\_\_

Pantalla	Se requiere acceso con clave Si / NO	Solo están disponibles los accesos para este modo Si / NO	Pasa Si / NO
Modo Operador			
Modo Mantenimiento			
Modo operación			
Modo Supervisor			
Programación Total			
Bloqueo del sistema			
Cambio de formato			

Aceptable Si\_\_ No \_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

**ETIQUETADORA DE SELLOS DE GARANTÍA** \_\_\_\_\_

Concepto	Especificado	Instalado
Voltaje	460 VAC	
Fases	3	
Aire comprimido	5 – 6 BAR	
Materiales de construcción	Acero inoxidable, aluminio	
Dimensiones	L X A X H 180 X 180 X 190 cm	

Aceptable Si\_\_ No \_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

ETIQUETADORA DE SELLOS DE GARANTÍA \_\_\_\_\_

Concepto	Mínimo	Máximo
Velocidad de Operación (vacío)		
Velocidad de Operación colocando sellos de garantía		

Acceptable Si\_\_ No \_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

ETIQUETADORA DE SELLOS DE GARANTÍA \_\_\_\_\_

Prueba	No. de pruebas	Descartados Si / No
Falta etiqueta en el lado izquierdo de la bobina		
Falta etiqueta en el lado derecho de la bobina		
Etiqueta en el lado izquierdo no fue colocado		
Etiqueta en el lado derecho no fue colocado		

Existió algún problema en la programación o en la operación a la máxima velocidad Si \_\_\_ No \_\_\_

Acceptable Si \_\_\_ No \_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

**ETIQUETADORA DE SELLOS DE GARANTÍA** \_\_\_\_\_

Alarma	Resultado esperado	Resultado real	Pasa SI / NO
Falta aire comprimido			
Fin de bobina lado izquierdo			
Fin de bobina lado derecho			
Falla de descarte de producto			
Paro de emergencia			
Paro en fase			
Guardas de seguridad abiertas			

Aceptable Si\_\_ No\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

ETIQUETADORA DE SELLOS DE GARANTÍA \_\_\_\_\_

Pantalla	Se requiere acceso con clave Si / NO	Solo están disponibles los accesos para este modo Si / NO	Pasa Si / NO
Modo Operador			
Modo Mantenimiento			
Modo operación			
Modo Supervisor			
Programación Total			
Bloqueo del sistema			
Cambio de formato			

Aceptable Si \_\_\_ No \_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

AGRUPADORA DE CAJILLAS \_\_\_\_\_

Concepto	Especificado	Instalado
Voltaje	460 VAC	
Fases	3	
Aire comprimido	5 – 6 BAR	
Materiales de construcción	Acero inoxidable, aluminio	
Dimensiones	L X A X H 280 X 180 X 180 cm	

Acceptable Si\_\_ No \_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

AGRUPADORA DE CAJILLAS \_\_\_\_\_

Concepto	Mínimo	Máximo
Velocidad de Operación		
Temperatura de sellado inferior (Vel. mínima)		
Temperatura de sellado izquierdo (Vel. mínima)		
Temperatura de sellado derecho (Vel. mínima)		
Temperatura de sellado inferior (Vel. máxima)		
Temperatura de sellado izquierdo (Vel. máxima)		
Temperatura de sellado derecho (Vel. máxima)		

Aceptable Si \_\_\_ No \_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

AGRUPADORA DE CAJILLAS \_\_\_\_\_

Prueba	Especificado	Máximo medido	Mínimo medido	Pasa SI / NO
Altura de paquete	De ___ mm A ___ mm	___ mm	___ mm	
Ancho de paquete	De ___ mm A ___ mm	___ mm	___ mm	
Largo de paquetes	De ___ mm A ___ mm	___ mm	___ mm	
Distancia de alvéolos a perímetro del blister	De ___ mm A ___ mm	___ mm	___ mm	

Aceptable Si\_\_ No \_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_ Producto: \_\_\_\_\_

**AGRUPADORA DE CAJILLAS** \_\_\_\_\_

Alarma	Resultado esperado	Resultado real	Pasa SI / NO
Falta aire comprimido			
Sincronizar máquina			
Falta de material de envoltura			
Paro de emergencia			
Paro en fase			
Alta temperatura			
Baja temperatura			
Guarda de seguridad abierta			

Aceptable SI\_\_ No\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS GMP's S.A. DE C.V.**

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN Y OPERACIÓN  
DE UNA LÍNEA DE EMPAQUE DE COMPRIMIDOS**

Línea No. \_\_\_\_\_

Producto: \_\_\_\_\_

AGRUPADORA DE CAJILLAS \_\_\_\_\_

Pantalla	Se requiere acceso con clave Si / NO	Solo están disponibles los accesos para este modo Si / NO	Pasa SI / NO
Modo Operador			
Modo Mantenimiento			
Modo operación			
Modo Supervisor			
Programación Total			
Bloqueo del sistema			
Cambio de formato			

Aceptable Si \_\_\_ No \_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_ Puesto \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

## **VIII. ACTUALIDAD DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

### **8.1 Fusiones del año 2000.**

El año 2000 puede ser llamado el año de las megafusiones en la industria farmacéutica. Seis de las cincuenta mejores de 1999 Glaxo Wellcome, Smith Kline and Beckmann, Pharmacia & Upjohn, Monsanto/ Searle, Pfizer y Warner Lambert ahora son solo tres. Estas uniones obedecen a un mercado potencialmente más competitivo.<sup>8</sup>

Estas fusiones son estrategias de negocio que tienen el objetivo de hacer a las industrias cada vez más fuertes en recursos tanto tecnológicos, científicos y de negocios.

### **8.2 Mercado Farmacéutico Mundial.**

Después de las tres grandes fusiones en el 2000 estas empresas encabezadas por GSK (Glaxo Smith Kline), se mantuvieron dentro de las diez mejores del mundo en ventas a nivel mundial.

Como se ha enunciado el objetivo de estas fusiones es hacer industrias cada vez más fuertes para lograr ser de los mejores en el mercado, prueba de esto es el antilipemiente de Warner-Lambert "Lipitor", que fué clave de operación para la compra de este laboratorio por Pfizer.

Este fármaco para el colesterol puede llegar a convertirse en el medicamento con prescripción más vendido del mundo. Sus buenos resultados serían suficientes como para asegurar la solidez de su futuro propietario, que

---

<sup>8</sup> Pharmaceutical Executive, April 2001 págs. 63-78

contaría con fondos suficientes para investigar nuevos fármacos durante los próximos diez años.<sup>9</sup>

La efectividad del medicamento impulsará sus ventas hasta los 5.000 millones de dólares, cifra superior a las de Zocor de Merck, y Pravachol, de Bristol-Myers Squibb (BMS). Sus expectativas son enormes: en primavera entrará en el mercado japonés de las estatinas (valorado en 2.000 millones de dólares), a lo que se suma la revisión que expertos de Estados Unidos están haciendo de las guías sobre el colesterol, convierten en candidatos al consumo de estatinas a 25 millones de personas de ese país. Sólo un rival, el PLC de Astra Zeneca, podría aparecer en el 2002, pero por entonces Lipitor registrará unas ventas de 10.000 millones de dólares al año. En el caso particular de este producto y su competencia se observa una clara tendencia a ser los más vendidos del mercado en toda la categoría de medicamentos a nivel mundial (Ver Tabla 8.1).

Producto	Ventas*
1. <b>Prisolec</b> / Astra Zeneca Anti úlceras	6.26
2. <b>Zocor</b> / Merck Reductor de colesterol	5.28
3. <b>Lipitor</b> / Pfizer Reductor de colesterol	5.03
4. <b>Cardura</b> / Pfizer Hiperplasia de prostata	3.36
5. <b>Norvasc</b> / Pfizer Antidepresivo	3.30

Tabla 8.1 Los cinco medicamentos con mayores ventas en el año 2000 (millones de dólares).<sup>10</sup>

<sup>9</sup> <http://diarionmedico.com>, Jueves 27/1/00

<sup>10</sup> Pharmaceutical Executive, April 2001 págs. 62-82

Esta competencia en el mercado no solo es de productos, si no de las empresas que los manufactura (Ver Tabla 8.2).

Empresa	Ventas*	Empresa	Ventas*
1. Glaxo Smith Kline	23.45	11. American Home Pds.	10.00
2. Pfizer	22.57	12. Roche	8.41
3. Merck	20.20	13. Schering Ploug	8.30
4. Astra Zeneca	15.70	14. Takeda	7.73
5. Aventis	15.05	15. Bayer	5.51
6. Bristol Myers Squibb	14.40	16. Sanofi –Synthelabo	5.40
7. Johnson & Johnson	11.95	17. Boehringer Ingelhein	4.22
8. Pharmacia	10.80	18. Abbot Laboratories	4.06
9. Novartis	10.70	19. Sankyo	3.82
10. Eli Lilly	10.18	20. Shionogi	3.47

Tabla 8.2 Los veinte laboratorios farmacéuticos con mayores ventas en el año 2000.<sup>11</sup>

### 8.3 Problemas de la Industria Farmacéutica Mundial.

La industria farmacéutica en el ámbito mundial presenta problemas al igual que en México debido al crecimiento de laboratorios que manufacturan productos genéricos con licencia o sin ella.

Si bien, los medicamentos genéricos son una alternativa accesible para las sociedades económicamente activa baja, su incursión a nivel mundial

<sup>11</sup> Idem.

repercute significativamente en los ingresos destinados a investigación de los laboratorios que tienen la patente.

Otro problema aún más grave actualmente, es la falsificación de medicamentos que se da normalmente en países latinoamericanos. Sin duda al tomar un medicamento adulterado o falsificado del primero de quien se sospecha es el del fabricante del mismo, aún cuando este no este involucrado en este fraude.

Este problema conlleva a la práctica de "recall", que significa que al presentarse algún problema en un producto, este deberá ser retirado en su totalidad del mercado hasta que se realice y cierre una investigación para determinar responsabilidades.

Un "recall" tiene repercusiones que normalmente son críticas; la empresa que se ve afectada por esto, debe de absorber millones de dólares durante todo el periodo por concepto de retirar el producto del mercado, realizar investigaciones para localizar el lugar en el cual pudo surgir el problema y para volver a tener la confianza del paciente. En ocasiones el paciente prefiere abstenerse de volver a ingerir el medicamento.

Por esto, los laboratorios farmacéuticos han optado por la adquisición de equipos que tengan su sello propio en los productos manufacturados.

## **IX. CONCLUSIONES**

Nos ha tocado vivir un siglo afortunado, por que el hombre recibe los beneficios de la antibióticoterapia, bioquímica, genética, analgésica y en todo este avance innegable, la Industria Farmacéutica ha sido el principio activo, pues en sus laboratorios de investigación diariamente se analizan nuevas drogas que aceleran el progreso de la Medicina.

Normalmente al ingerir algún medicamento sea de forma sólida, líquida, etc., tan solo como buenos pacientes lo tomamos y esperamos a sentir sus efectos y así hasta terminar con el tratamiento.

Nunca nos ponemos a pensar que detrás de ese producto existe todo un sistema que su única razón de existir es el garantizar que este producto haya sido manufacturado y empacado de manera que ningún agente extraño afecte su calidad.

El abrir un blister y extraer una tableta tiene todo un largo proceso al seleccionar el material de formado, la máquina en la que fué empacado, los parámetros de operación de la misma, la elaboración de documentos de calificación y procedimientos, capacitación de personal y toda la inversión de tiempo necesaria para que llegue a las manos del paciente un producto final al que su única preocupación sea la hora en que será ingerido.

La experiencia como paciente que alguna vez ha sido recetado y actualmente como Ingeniero dedicado al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación bajo el sistema de Elaboración de Procedimientos de Operación y Calificación de Equipos ha despertado un sentimiento de satisfacción al ser el responsable directo de cumplir siempre con calidad, responsabilidad en la elaboración y ejecución de estos documentos.

Este sector de la industria es el más preocupado por la salud de la gente por su naturaleza misma de preservar la vida; pero la preocupación de tener todos los procesos desde la entrada de materia prima hasta la entrega al vendedor crea una atmósfera de compromiso en todos sus empleados y un ejemplo para las demás industrias.

Si bien las normas, guías, etc. buscan cubrir todos los puntos que puedan afectar un producto, proceso o personal, la NOM-059 es una de las más ocupadas en obtener y mantener estos resultados mediante un sistema de auditorías, el cual es una forma de aumentar la conciencia de las empresas involucradas con productos farmacéuticos.

## **X. ANEXO NOM-059-SSA1-1993**

**NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.**

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

**NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICA DEDICADOS A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS.**

FRANCISCO J. HIGUERA RAMÍREZ, Director General de Insumos para la Salud, por acuerdo del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en lo señalado por los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 13 Apartado A fracción I, 194, 194 Bis, 195, 197, 201, 210, 212, 213, 214, 257, 258, 259, 260, 261 y demás aplicables de la Ley General de Salud; 3o. fracción XI, 38 fracción II, 40 fracciones I, V, XI y XII, 41, 43, 47 y 52 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 9o., 10, 11, 15, 100, 102, 109, 111 y demás aplicables del Reglamento de Insumos para la Salud; 20 fracción II del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y

### **CONSIDERANDO**

Que con fecha 14 de diciembre de 1994, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 46 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, la Dirección General de Insumos para la Salud presentó al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el anteproyecto de la presente Norma Oficial Mexicana.

Que con fecha 24 de noviembre de 1995, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el **Diario Oficial de la Federación** el proyecto de la presente Norma Oficial Mexicana, a efecto de que dentro de los siguientes noventa días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

Las respuestas a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, fueron publicadas previamente a la expedición de esta Norma en el **Diario Oficial de la Federación**, en los términos del artículo 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, se expide la siguiente:

**NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993, BUENAS PRÁCTICAS  
DE FABRICACIÓN  
PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUIMICO FARMACÉUTICA  
DEDICADOS  
A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS.**

**PREFACIO**

En la elaboración de la presente Norma Oficial Mexicana participaron las siguientes Instituciones y Organismos:

SECRETARÍA DE SALUD

Dirección General de Insumos para la Salud.

ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA, A.C.

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA (CANIFARMA)  
COLEGIO NACIONAL DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS,  
MÉXICO, A.C.

COMISIÓN INSTITUCIONAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN  
(CIPAM)

PRODUCCIÓN QUÍMICO FARMACÉUTICA, A.C.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Química

## INDICE

0. Introducción.
1. Objetivo y campo de aplicación.
2. Referencias.
3. Definiciones.
4. Símbolos y abreviaturas.
5. Organización de un establecimiento.
6. Personal.
7. Documentación legal y técnica.
8. Diseño y construcción de un establecimiento de la industria química farmacéutica.
9. Control de la fabricación.
10. Equipo de fabricación.
11. Destrucción y disposición final de residuos.
12. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.
13. Bibliografía.
14. Observancia de la norma.
15. Anexos.
  - I. Clasificación de áreas.
16. Vigencia.

## **Introducción.**

La salud es un factor de suma importancia para el bienestar y desarrollo social de la comunidad, por lo que corresponde al Ejecutivo Federal a través de la Secretaría de Salud, establecer los requisitos que se deben cumplir durante el proceso de fabricación de los medicamentos que garantice la calidad de los mismos.

La Secretaría de Salud ejercerá el control sanitario de los establecimientos, empleando como marco de referencia la presente Norma Oficial Mexicana.

### **1. Objetivo y campo de aplicación**

Esta Norma Oficial Mexicana establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor.

Es de observancia obligatoria en establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos y productos biológicos para uso humano.

### **2. Referencias**

Para la correcta aplicación de la presente Norma, se sugiere consultar la siguiente norma oficial mexicana:

NOM-028-STPS-1994      Servicios Generales

### **3. Definiciones**

**3.1 Acabado sanitario.** Terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza.

**3.2 Acondicionamiento.** Son las operaciones por las que un producto a granel tiene que pasar para llegar a ser un producto terminado.

**3.3 Agua residual de la industria farmacéutica.** Agua descargada resultante de las actividades relacionadas con la fabricación de medicamentos.

**3.4 Área.** Cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

**3.5 Área aséptica.** Zona comprendida dentro de una área limpia, diseñada y construida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables, manteniéndola dentro de límites preestablecidos.

**3.6 Área crítica aséptica.** Zona dentro del área aséptica en la cual el producto, los recipientes y/o los dispositivos de cierre esterilizados, están expuestos al medio ambiente.

**3.7 Área limpia.** Área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.

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

**3.9 Biocarga.** Concentración de UFC presentes en un elemento determinado.

**3.10 Bioterio.** Área especializada en el mantenimiento, control y/o reproducción de diversas especies de animales destinadas para la realización de pruebas de laboratorio.

**3.11 Buenas Prácticas de Fabricación.** Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

**3.12 Calidad.** Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

**3.13 Calificación.** Evaluación de las características de los elementos del proceso.

**3.14 Calibración.** Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

**3.15 Concentración.** Cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen.

**3.16 Contaminación.** Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

**3.17 Contaminación cruzada.** Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de fabricación.

**3.18 Retención temporal.** Los productos, materias primas o materiales de acondicionamiento se retienen temporalmente, con el fin de verificar si se encuentran dentro de las especificaciones de calidad establecidas y la regulación correspondiente.

**3.19 Documento maestro.** Documento autorizado que contiene la información para controlar las operaciones, proceso y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.

**3.20 Envase primario.** Es aquel que contiene un fármaco o preparado farmacéutico y que está en contacto directo con él.

**3.21 Envase secundario.** Envase dentro del cual se coloca el envase primario.

**3.22 Especificación.** Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

**3.23 Etiqueta.** Cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica escrita, impresa, estarcida, marcada, marcada en relieve o en hueco grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible a contener el medicamento incluyendo el envase mismo, en caracteres legibles e indelebles.

**3.24 Expediente legal.** Conjunto de documentos que demuestran que el medicamento está registrado y cumple con las normas vigentes de la Secretaría de Salud.

**3.25 Expediente maestro.** Conjunto de documentos que proporcionan la información necesaria para la fabricación de un medicamento.

**3.26 Fabricación.** Operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.

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

**3.28 Inactivación.** Acción de transformar la actividad química/biológica de los residuos medicamentosos inutilizándolos para su uso farmacéutico.

**3.29 Lote.** Cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

**3.30 Materia prima.** Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos.

**3.31 Medicamento.** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

**3.32 Número de lote.** Combinación alfanumérica que identifica específicamente un lote.

**3.33 Orden de producción.** Copia de la fórmula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para la producción de un lote de medicamento.

**3.34 Orden de acondicionamiento.** Copia de la fórmula maestra de acondicionamiento a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para el acondicionamiento de un lote de medicamento.

**3.35 Partículas viables.** Cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

**3.36 Principio activo.** Ver fármaco.

**3.37 Procedimiento normalizado de operación.** Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

**3.38 Producto.** Es el resultado de un proceso específico.

**3.39 Producto a granel.** Producto que ha cubierto todas las etapas del proceso de producción y que será sometido a etapas posteriores de acondicionamiento antes de convertirse en producto terminado.

**3.40 Producto intermedio.** Material parcialmente procesado que será sometido a etapas posteriores de producción antes de convertirse en producto a granel.

**3.41 Producto terminado.** Medicamento en su presentación final.

**3.42 Pureza.** Grado en el cual las materias primas, los productos intermedios y a granel, están exentos de materiales extraños.

**3.43 Rastreabilidad.** Capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación.

**3.44 Rendimiento final.** Cantidad de producto terminado obtenido al final del proceso de fabricación.

**3.45 Rendimiento teórico.** Cantidad de producto que será obtenida a través de un proceso.

**3.46 Sistemas críticos.** Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos.

**3.47 Surtido.** Entrega de materias primas, producto intermedio, producto a granel y/o materiales.

**3.48 Retiro de producto farmacéutico.** Acción de recoger un producto del mercado.

**3.49 Validación.** Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

#### **4. Símbolos y abreviaturas**

Cuando en esta Norma se haga referencia a las siguientes abreviaturas, se entenderá:

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.

## **5. Organización de un establecimiento**

**5.1** El establecimiento debe contar con una organización interna acorde con el tamaño de la empresa y los productos que fabrica.

**5.2** Debe existir un organigrama detallado y actualizado en donde se identifique claramente que el encargado de producción y el del área de calidad no reporten el uno al otro.

**5.3** El responsable sanitario debe ocupar el mayor nivel jerárquico del área técnica o reportar directamente a esta posición o al puesto más alto del establecimiento.

**5.4** Debe existir un número suficiente de auxiliares de responsable y supervisores de área para cubrir y supervisar las funciones operativas dentro del horario de trabajo.

**5.5** Los encargados de las áreas de producción y calidad, deben tener como mínimo estudios de licenciatura en el área farmacéutica o química, así como título y cédula profesionales.

**5.6** El encargado del área de producción se encargará de realizar las siguientes funciones, sin perjuicio de las obligaciones y responsabilidades que correspondan al responsable sanitario, conforme a la Ley General de Salud y al Reglamento de Insumos para la Salud:

**5.6.1** Que los productos se fabriquen dentro de especificaciones, de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación, procedimientos normalizados de operación y documentos autorizados.

**5.6.2** Que las áreas, equipos y sistemas críticos cumplan con lo indicado en la presente Norma.

**5.6.3** Que se lleven a cabo estudios de validación de los procesos de fabricación y de los sistemas involucrados.

**5.7** El encargado del área de calidad se encargará de realizar las siguientes funciones, sin perjuicio de las obligaciones y responsabilidades que correspondan al responsable sanitario, conforme a la Ley General de Salud y al Reglamento de Insumos para la Salud:

**5.7.1** Las aprobaciones y rechazos de todos los componentes utilizados en la fabricación de los productos terminados.

**5.7.2** Que todos los análisis se realicen conforme a las buenas prácticas de laboratorio.

**5.7.3** Que se cumplan con todos los PNO's relacionados a la función de calidad.

**5.7.4** Que se lleven a cabo estudios de validación de los procesos de fabricación y de los sistemas involucrados.

**5.7.5** La asignación de fechas de reanálisis a las materias primas y fechas de caducidad a los productos y reactivos.

**5.7.6.** Que la documentación relativa a la fabricación y control de los lotes producidos se conserve.

**5.7.7** Que por cada queja se realicen las investigaciones correspondientes y asegurarse de que se implementen las acciones correctivas necesarias, si procede.

**5.7.8** La evaluación de proveedores.

## **6. Personal**

**6.1** Las obligaciones y responsabilidades del personal deben establecerse por escrito.

**6.2** Debe existir un programa documentado para la capacitación y entrenamiento del personal en las funciones que le sean asignadas y en lo referente a PNO's. Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, frecuencia y constancia de realización.

**6.3** El personal debe portar ropa limpia y confortable y el equipo de protección, diseñado para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de fabricación, así como riesgos de salud ocupacional.

**6.3.1** Los requerimientos de indumentaria para cada área de fabricación deben estar definidos por escrito.

**6.3.2** Se debe contar con un PNO de lavado de indumentaria.

**6.3.3.** En caso de usar indumentaria desechable se debe contar con un PNO para su disposición final.

**6.4** El personal de nuevo ingreso debe pasar un examen médico.

**6.5** Se debe hacer periódicamente un examen médico a todo el personal de las áreas de fabricación, así como después de una ausencia debida a enfermedades transmisibles y tomar las acciones necesarias en caso de diagnóstico positivo.

**6.6** Debe evitarse la entrada a las áreas de fabricación al personal que padezca infecciones, enfermedad contagiosa o lesiones abiertas.

**6.7** Si el personal tiene que salir de la planta, debe cambiarse la ropa de trabajo para volvérsela a poner al momento de reingresar al área de fabricación correspondiente.

**6.8** El personal debe cumplir con los PNO's para cada área de fabricación.

**6.9** El personal no debe usar joyas ni cosméticos en las áreas de producción.

## **7. Documentación legal y técnica**

**7.1** Aspectos generales.

**7.1.1** Todos los documentos deben ser escritos en español, impresos en un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento. La organización de su contenido será tal que permita su fácil comprensión.

**7.1.2** Los documentos deben ser emitidos a través de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error durante la transcripción.

**7.1.3** La documentación se debe archivar en forma tal que sea de fácil y rápido acceso.

**7.1.4** Todos los documentos maestros deben incluir: título, tipo de documento, paginación, fecha de emisión, nombre, firma y posición dentro de la empresa de las personas que elaboraron, revisaron y autorizaron el documento.

**7.1.5** Los originales de los documentos maestros que presenten modificaciones, se retendrán durante 5 años, después de su cancelación o sustitución.

**7.1.6** Debe existir un sistema que permita la revisión, distribución y cualquier modificación o cancelación de un documento maestro. Dicho sistema debe incluir las instrucciones detalladas, el personal involucrado y definir las responsabilidades para asegurar la distribución de los documentos actualizados y el retiro de los obsoletos.

**7.1.7** Los documentos destinados al registro de datos durante el proceso deben ser diseñados con suficiente espacio para los datos que habrán de registrarse.

**7.1.8** La conservación de los registros de producción, acondicionamiento, control distribución de los lotes elaborados, debe ser de un año después de la fecha de caducidad del producto.

**7.2** El establecimiento debe contar como mínimo con los siguientes documentos legales:

**7.2.1** Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento expedido por la SSA, según el caso.

- 7.2.2** Constancia de aviso del responsable sanitario.
- 7.2.3** Registro en el padrón ante la SECOFI.
- 7.2.4** Organigrama del establecimiento, indicando los puestos clave y las personas que los ocupan.
- 7.2.5** Edición vigente de la FEUM, así como los suplementos correspondientes.
- 7.2.6** Relación de medicamentos registrados.
- 7.2.7** Expediente legal de cada producto, el cual debe estar conformado por los siguientes documentos como mínimo:
- 7.2.7.1** Original del oficio de otorgamiento de registro emitido por la SSA.
  - 7.2.7.2** Original de oficios de aprobación o rechazo a modificaciones que haya tenido el producto, emitidos por la SSA.
  - 7.2.7.3** 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.
  - 7.2.7.4** Cualquier otro oficio emitido por la SSA, con relación al producto.
- 7.2.8** Libro de control de estupefacientes y psicotrópicos, en su caso.
- 7.3** El establecimiento debe contar, como mínimo, con los siguientes documentos técnicos:

**7.3.1** Planos actualizados del establecimiento, entre los cuales se deben incluir los de los sistemas críticos.

**7.3.2** Relación del equipo de producción.

**7.3.3** Relación de equipos e instrumentos analíticos.

**7.3.4** El expediente maestro de cada producto, el cual debe estar conformado por los siguientes documentos:

**7.3.4.1** Información sometida para la obtención del registro.

**7.3.4.2** Información sometida para la solicitud de modificaciones a las condiciones originales del registro del producto.

**7.3.4.3** Fórmula cualitativa-cuantitativa.

**7.3.5** Orden maestra de producción para cada tamaño de lote, la cual debe incluir:

**7.3.5.1** Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración.

**7.3.5.2** Relación completa de los componentes que intervienen en la elaboración del medicamento, aparezcan o no en el producto terminado, incluyendo clave, nombre y cantidad.

**7.3.5.3** Instrucciones completas para la elaboración del producto, detallando equipo principal, parámetros críticos y precauciones a seguir.

**7.3.5.4** Indicación de los rendimientos máximos y mínimos, tanto en etapas intermedias, como al final del proceso.

**7.3.6** Orden maestra de acondicionamiento para cada presentación, y de acuerdo con el equipo de acondicionamiento, la cual debe contener la siguiente información:

**7.3.6.1** Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración.

**7.3.6.2** Relación completa de los materiales para el acondicionamiento, incluyendo clave, nombre y cantidad.

**7.3.6.3** Instrucciones detalladas para el proceso de acondicionamiento.

**7.3.7** Especificaciones del producto.

**7.3.8** Método analítico para el producto.

**7.3.9** Especificaciones de materias primas, o referencia de las mismas utilizadas en el establecimiento.

**7.3.10** Descripción de la presentación o presentaciones del producto y el tipo de envase primario y secundario.

**7.3.11** Especificaciones para material de acondicionamiento.

**7.3.12** PNO para limpieza y operación de los equipos utilizados en la fabricación de los productos.

**7.3.13** PNO's para la limpieza de las áreas de fabricación.

**7.3.14** PNO's para las operaciones relacionadas con los sistemas críticos del establecimiento.

**7.4.** Se debe contar con el expediente de cada lote elaborado, el cual debe contener como mínimo con:

**7.4.1** Orden de producción de cada lote elaborado, mediante la cual pueda comprobarse que el producto fué fabricado e inspeccionado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones descritas en el expediente maestro.

**7.4.2** Orden de acondicionamiento, mediante la cual pueda comprobarse que el producto fué revisado, identificado y acondicionado de acuerdo con lo establecido en los procedimientos e instrucciones del expediente maestro.

**7.4.3** Reportes analíticos del producto en sus distintas etapas.

**7.5** Se debe contar con los registros de los resultados analíticos de materias primas, material de acondicionamiento y producto terminado, así como la documentación que avale los resultados del laboratorio de control conforme a los requerimientos de las buenas prácticas de laboratorio.

**7.6** Se debe contar con los registros de distribución que contengan, como mínimo, la siguiente información para cada lote de producto distribuido:

**7.6.1** Nombre del producto.

**7.6.2** Presentación.

**7.6.3** Número de lote.

**7.6.4** Identificación del cliente o receptor.

**7.6.5 Cantidad enviada.**

**7.6.6 Fecha de envío y recibo.**

**7.7 Deben existir registros de quejas, que contengan toda la información relacionada con:**

**7.7.1 El motivo.**

**7.7.2 La revisión de las muestras y datos de la misma.**

**7.7.3 Los resultados de las investigaciones realizadas para cada una.**

**7.7.4 La determinación de las acciones correctivas y medidas adoptadas, así como el seguimiento respectivo, sobre la implementación de las mismas.**

**7.7.5 La determinación de la responsabilidad.**

**7.8 Deben existir registros de devoluciones, que contengan la siguiente información como mínimo para cada una:**

**7.8.1 Nombre del producto y presentación.**

**7.8.2 Cantidad devuelta.**

**7.8.3 Nombre y localización de quien devuelve.**

**7.8.4 Causa y dictamen técnico de la devolución.**

**7.8.5 Destino del producto y autorizaciones correspondientes.**

**8. Diseño y construcción de un establecimiento de la industria química farmacéutica.**

**8.1** El establecimiento debe estar localizado, diseñado, construido y conservado de acuerdo con las operaciones que en él se efectúen. Su construcción y distribución deben asegurar la protección de los productos contra contaminación.

**8.1.1** Debe colocarse en la entrada de la empresa, en la fachada, un rótulo donde se indique el nombre y clasificación del establecimiento, y otro que indique 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.

**8.1.2** Debe permitir la seguridad y acceso controlado del personal a las áreas de producción, almacenes y control de calidad.

**8.1.3** Debe existir un área de recepción y distribución que garantice la conservación de la calidad de los insumos y productos.

**8.1.4** Las actividades de conservación deben ser programadas, realizadas y documentadas de tal manera que eviten los riesgos de contaminación al producto.

**8.1.5** Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben ser usadas como vías de acceso para el personal.

**8.1.6** Debe contar con sistemas de descarga de aguas residuales. El sistema de descarga de aguas negras debe ser independiente del drenaje pluvial.

**8.2** Las dimensiones de las diferentes áreas deben ser en función de la capacidad de producción, de la diversidad de productos y tipo de operaciones al que se destine cada una.

**8.2.1** Se debe contar con áreas que posean el tamaño, diseño y construcción para efectuar los procesos de fabricación correspondientes, así como permitir un flujo de materiales y personal que no ponga en riesgo la calidad de los productos y procesos, y garantice su seguridad y eficiencia.

**8.3** Las superficies interiores de las áreas de producción deben contar con acabados sanitarios.

**8.4** Las instalaciones de ductos de ventilación, líneas de energía eléctrica y otros servicios inherentes a las áreas de producción deben encontrarse ocultas o fuera de éstas. Su ubicación y diseño debe ser tal, que permita su mantenimiento.

**8.4.1** Las áreas deben estar iluminadas y ventiladas y contar, en caso de que así lo requieran, con control de aire, polvo, temperatura y humedad.

**8.4.2** Los sistemas de ventilación y extracción de aire deben estar diseñados de tal forma que no permitan el ingreso de contaminantes externos.

**8.4.3** Las lámparas de las áreas de producción deben estar diseñadas y construidas de tal forma que eviten la acumulación de polvo y permitan su limpieza. Deben contar con cubierta protectora lisa.

**8.5** Las áreas de producción, acondicionamiento, y sus 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, deben ser completamente independientes.

**8.6** Las instalaciones destinadas para el manejo de animales de laboratorio deben encontrarse aisladas de las áreas de fabricación.

**8.7** Los almacenes deben tener capacidad y condiciones de temperatura y humedad relativa requeridos para la conservación de materia prima, materiales y productos.

**8.8** Las condiciones de trabajo (temperatura, vibraciones, humedad, ruido, polvo), no deben perjudicar al operador ni al producto, directa o indirectamente.

**8.9** Las presiones diferenciales de aire de las áreas de producción deben estar balanceadas de tal forma que eviten cualquier tipo de contaminación.

**8.10** Las áreas de producción deben contar con indicadores de presión diferencial.

**8.11** Los pasillos internos de los módulos de producción deben contar con aire filtrado.

**8.12** Las áreas de producción donde se generen polvos deben contar con sistemas de recolección y procedimientos para la disposición final de polvos colectados.

**8.13** El diseño de los sistemas de extracción debe ser tal que evite una potencial contaminación cruzada.

**8.14** Las tuberías fijas deben estar identificadas, en base al código de colores de la NOM-028-STPS-1994 "para servicios generales".

**8.15** Si los drenajes están conectados directamente a una coladera o alcantarilla, deben tener una trampa o algún dispositivo que evite contaminación.

**8.16** Cuando se requiera tener un canal, éste debe ser de fácil limpieza y sanitización.

**8.17** Debe existir un área específica para efectuar las operaciones de acondicionamiento, que facilite el flujo de personal, materiales y productos.

**8.18** El laboratorio de control de calidad debe estar separado físicamente de las áreas de producción y almacenes, contar con espacio e instalación es para las pruebas y análisis que se realicen, existir separación física entre las áreas de análisis, instrumentos de medición, área de reactivos y pruebas microbiológicas.

**8.19** Se debe contar con un área específica para las muestras de retención de los productos fabricados.

**8.20** Las áreas destinadas para cambio y almacenamiento de ropa de trabajo, lavado, duchas y servicios sanitarios deben estar en lugares de fácil acceso y en correspondencia con el número de trabajadores. Los servicios sanitarios no deben comunicarse directamente ni localizarse en vías de paso con las áreas de producción o almacenamiento y deben estar provistos de:

**8.20.1** Ventilación.

**8.20.2** Agua fría y caliente.

**8.20.3 Lavabos.**

**8.20.4 Mingitorios e inodoros.**

**8.21** En caso de contar con comedor, éste debe estar separado de las áreas de fabricación.

**8.22** Se debe contar con un área específica para el taller de mantenimiento separada de las otras áreas de fabricación.

**8.23** Se debe contar con un área destinada al servicio médico, separada físicamente de las áreas de fabricación.

## **9. Control de la fabricación.**

**9.1. Generalidades.**

**9.1.1** El manejo de materia prima, materiales de acondicionamiento y productos debe seguir procedimientos e instrucciones escritas.

**9.1.1.1** Debe contarse con un PNO para el manejo de las sustancias y productos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, que considere los aspectos de la regulación sanitaria vigente.

**9.1.2** Productos intermedios y productos a granel adquiridos como tales, deben ser manejados como si fueran materias primas.

**9.1.3** En el manejo de materias primas y productos secos deben tomarse precauciones para controlar la generación y dispersión de polvos.

**9.1.4** Al inicio y durante el proceso las materias primas, materiales de acondicionamiento, envases con producto a granel, equipos y áreas utilizadas, deben identificarse indicando el producto que se está elaborando, el número de lote y, cuando proceda, la fase de producción.

**9.1.5** Las etiquetas de identificación de los envases, equipos o áreas, deben ser claras, inequívocas y de un formato aprobado.

**9.1.6** El acceso a las áreas de fabricación queda limitado al personal autorizado.

**9.1.7** Los PNO's deben estar accesibles al personal involucrado.

**9.1.8** El muestreo para el control del proceso debe llevarse a cabo en base a PNO's.

**9.1.9** El producto terminado en su empaque final, se considera en retención temporal hasta que sean efectuados todos sus análisis y sea liberado por control de calidad para su distribución.

**9.1.10** Se debe contar con registros de humedad y temperatura, los cuales demuestren que las condiciones son adecuadas para el almacenamiento de las materias primas, material de acondicionamiento y productos.

**9.1.11** En caso de que se requiera un mantenimiento correctivo del equipo durante la producción deben establecerse PNO's para evitar la contaminación del producto.

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

**9.2.1** Adquisición.

**9.2.1.1** Las materias primas y material de acondicionamiento deben comprarse a proveedores aprobados, de conformidad con el sistema de control de calidad interno.

**9.2.1.2** Debe realizarse en base a las especificaciones internas.

**9.2.2** Recepción.

**9.2.2.1** Al recibir cualquier envío, se debe verificar que los recipientes se encuentren identificados (nombre, cantidad y número de lote o equivalente), cerrados, que no presenten deterioro o daños de cualquier tipo que puedan afectar las características de calidad del material que contienen y que concuerde con lo indicado en la orden de compra y factura.

**9.2.2.2** Al recibir cada lote de materia prima o material de acondicionamiento se debe asignar un número de lote interno.

**9.2.2.3** Los recipientes se deben colocar sobre tarimas o anaqueles de tal manera que se facilite su limpieza, inspección y manejo.

**9.3.** Control del almacenamiento de materias primas, material de acondicionamiento y producto.

**9.3.1** Debe realizarse con base en lo establecido en PNO's que consideren la clara identificación y separación por medios físicos o sistemas de control.

**9.3.2** Debe realizarse utilizando equipo que esté de acuerdo con sus características.

**9.3.3** Se debe contar con PNO's para la limpieza y mantenimiento de los almacenes.

**9.3.4** Se debe contar con un PNO basado en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPs).

**9.3.5** Las materias primas, materiales de acondicionamiento y productos en cualquiera de sus etapas de fabricación, deben colocarse sobre tarimas.

**9.3.6** Las materias primas y los materiales de acondicionamiento deben muestrearse de acuerdo con el PNO correspondiente, analizarse y dictaminarse antes de su uso. Los envases muestreados, deben indicarlo en su identificación.

**9.3.7** Las materias primas y los materiales de acondicionamiento, cuya vigencia de aprobación ha terminado, deben ponerse en retención temporal, para su reanálisis y/o disposición final.

**9.3.8** Las materias primas, material de acondicionamiento o productos rechazados deben ser identificados como tales y trasladados a una área específica delimitada, para evitar su uso en cualquier proceso productivo. Deben ser confinados, destruidos, devueltos o reprocesados, según dictamen, lo que debe quedar registrado.

**9.3.9** Se debe contar con un programa para el control y erradicación de fauna nociva.

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

**9.4.1** Deben existir PNO's que especifiquen como mínimo:

**9.4.1.1** Que el manejo se realice sólo por personal autorizado.

**9.4.1.2** Que asegure que son medidos, pesados y/o contados con exactitud. Estas operaciones deben ser verificadas y registradas por una segunda persona.

**9.4.1.3** Medidas para evitar la contaminación cruzada.

**9.4.1.4** El tipo de indumentaria que debe llevar el personal en función de las características de la materia prima y del área.

**9.4.1.5** Que el surtido sea verificado y ambas operaciones registradas.

**9.4.1.6** Que cada envase de materias primas o paquetes de material de acondicionamiento esté identificado con: nombre, cantidad, lote (interno), y nombre y lote del producto en que será utilizado.

**9.4.1.7** Que se cancele la identificación y se controle la disposición posterior de los envases vacíos.

**9.4.2** Las materias primas y materiales de acondicionamiento preparados para la producción y/o acondicionamiento deben mantenerse en una área destinada para ello, separados por lote de producto.

**9.4.3** Los registros de inventario deben llevarse de tal manera que permitan la conciliación y rastreabilidad por lote de las cantidades recibidas contra las cantidades surtidas. En caso de existir discrepancias fuera de los límites establecidos, se debe emitir un reporte.

**9.5.** Control de producción.

**9.5.1.** Consideraciones generales.

**9.5.1.1** Cada lote de producto se debe controlar mediante la orden de producción verificada por personal autorizado.

**9.5.1.2** Cuando se requieran efectuar ajustes de la cantidad a surtir, en función de la potencia de las materias primas, deben calcularse y verificarse por personal autorizado y quedar documentados en la orden de producción.

**9.5.1.3** La recepción de los materiales la debe realizar personal autorizado, quien después de verificar firmará en la orden.

**9.5.1.4** La orden de producción correspondiente debe estar a la vista del personal que realiza el proceso antes y durante la producción.

**9.5.1.5** El área de trabajo debe estar libre de materiales, documentos e identificaciones de lotes procesados con anterioridad o ajenos al lote que se va a procesar.

**9.5.1.6** Antes de iniciar la producción, se debe autorizar el uso del área previa verificación y documentación de que el equipo y las áreas están limpios e identificados, de acuerdo con el PNO correspondiente.

**9.5.1.7** El encargado del proceso debe verificar que el personal que intervenga en la producción use la indumentaria y los equipos de seguridad, de acuerdo con la orden de producción y/o al PNO correspondiente.

**9.5.1.8** Las operaciones deben realizarse de acuerdo con la orden de producción y registrarse en la misma en el momento de llevarse a cabo.

**9.5.1.9** La orden de producción debe indicar las operaciones que deben ser supervisadas.

**9.5.1.10** La orden de producción debe precisar los parámetros y controles del proceso que sean requeridos.

**9.5.1.11** Los resultados de las pruebas y/o análisis realizados durante el proceso, deben registrarse en la orden de producción o anexarse.

**9.5.1.12** Los encargados de producción y del área de calidad deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la orden de producción y definir las acciones conducentes.

**9.5.1.13** El rendimiento final y los rendimientos intermedios indicados en la orden de producción, deben ser registrados y comparados contra sus límites, en caso de excederlos se debe llevar a cabo una investigación y anexar el resultado de la misma en la orden de producción.

**9.5.1.14** Deben existir PNO's que garanticen la separación e identificación de los productos.

**9.5.1.15** Deben realizarse controles durante el proceso que garanticen que el producto permanece dentro de especificaciones.

**9.5.1.16** Debe revisarse la orden de producción, de acondicionamiento, los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentación inherente. Comprobando que cumple con las especificaciones de proceso establecidas; sólo el área de calidad puede dictaminar (liberar o rechazar).

**9.5.2.** Control de la producción de formas farmacéuticas sólidas.

**9.5.2.1** Los equipos en que se generen polvos, deben estar provistos de sistemas de extracción eficientes y situados e instalados de forma que se evite

contaminación cruzada, en cubículos físicamente separados, a menos que todos sean utilizados para fabricar el mismo lote de producto.

**9.5.2.2** La disposición de los polvos colectados debe realizarse en base a PNO's y conforme a lo que establezcan las disposiciones aplicables. La limpieza de los colectores debe llevarse a cabo de acuerdo con el PNO correspondiente.

**9.5.2.3** Debe contarse con un control que evite contaminación cruzada en las mangas y filtros de los secadores de lecho fluidizado. Para productos en que este control no sea suficiente, se debe emplear un juego de mangas y/o filtros exclusivos por producto.

**9.5.2.4** Se debe contar con un registro del uso e inspección de tamices, dosificadores, punzones y matrices para detectar el momento en que no cumplen con las especificaciones.

**9.5.2.5** Las cápsulas de gelatina dura vacías, deben ser consideradas y tratadas como una materia prima.

**9.5.2.6** Control de la producción de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas no estériles.

**9.5.2.6.1** El área de producción debe contar con suficientes tanques y marmitas de preparación con tapa y cuando se requiera, enchaquetados y con sistemas de agitación.

**9.5.2.6.2** Los tanques, recipientes, líneas de conducción y bombas deben ser diseñados, construidos e instalados de forma que puedan limpiarse y sanitizarse fácilmente.

**9.5.2.6.3** Se debe contar con tomas identificadas de agua purificada.

**9.5.2.6.4** Después de sanitizar los sistemas de agua por medios químicos debe seguirse un procedimiento validado a fin de garantizar que el agente sanitizante ha sido eliminado.

**9.5.2.6.5** Las líneas de conducción por las que se transfieren materias primas o productos, deben ser de un material inerte que no contamine y estar identificadas.

**9.5.2.6.6** Se debe garantizar la homogeneidad del producto durante las distintas fases del proceso.

**9.5.2.6.7** Cuando el producto no se envase inmediatamente, se deben especificar sus condiciones y período máximo de almacenamiento.

**9.5.2.6.8** Se deben mantener registros de las temperaturas de proceso en las etapas críticas del mismo.

**9.5.2.6.9** Se deben llevar gráficas de control de peso o volumen durante el proceso de llenado y anexarlas a la orden de producción.

**9.5.3.** Control de la producción de formas farmacéuticas estériles.

**9.5.3.1** La producción de formas farmacéuticas estériles debe realizarse en áreas limpias a las que el personal, el producto y/o los materiales ingresen o salgan cumpliendo con los requisitos que establezca el PNO correspondiente a fin de evitar contaminación.

**9.5.3.2** Las áreas limpias deben mantenerse con el grado de limpieza que corresponda a su clasificación, recibiendo aire que haya pasado a través de filtros con el grado de eficiencia establecido en el diseño y construcción.

**9.5.3.3** Las diversas operaciones de preparación de materiales y productos, llenado y esterilización, deben realizarse en zonas separadas dentro del área limpia.

**9.5.3.4** Para productos que se procesen por técnica de llenado aséptico debe cumplirse con los parámetros que se establezcan en un protocolo de prueba de simulación de proceso.

**9.5.3.5** Los procesos de esterilización deben estar validados.

**9.5.3.6** En las áreas limpias debe estar presente el mínimo de personas necesarias; esto es especialmente importante durante los procesos asépticos, en cuyo caso y en la medida de lo posible, deben inspeccionarse y controlarse desde el exterior.

**9.5.3.7** El personal empleado en estas áreas (incluyendo el de limpieza y el de mantenimiento) debe recibir capacitación en: conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestido, técnicas asépticas, reglas de higiene y otros temas específicos para productos estériles.

**9.5.3.8** El material y diseño de la ropa debe ser confortable y generar el mínimo de partículas. La utilizada en el área aséptica debe ser previamente esterilizada.

**9.5.3.9** El sistema de aire debe controlarse de tal manera que cumpla con los parámetros de su diseño (flujo, velocidad, diferenciales de presión, cantidad de partículas, humedad, temperatura, biocarga y ruido).

**9.5.3.10** Se debe contar con indicadores y/o alarmas para detectar oportunamente fallas en el sistema de aire, para tomar las medidas necesarias.

**9.5.3.11** El equipo, los sistemas de aire, agua y esterilización, deben ser objeto de mantenimiento y calificación de manera periódica y documentada.

**9.5.3.12** Deben tomarse en cuenta los resultados del control ambiental durante las operaciones asépticas, para dictaminar un lote, como complemento al resultado analítico final.

**9.5.3.13** Deben existir PNO's que establezcan tiempo límite entre:

- la esterilización y la utilización de los materiales,
- la preparación y esterilización/llenado del producto,
- la recolección de agua grado inyectable y su uso,
- el inicio y término del llenado.
- tiempo de permanencia del personal dentro de las áreas involucradas.

**9.5.3.14** Después del llenado, los productos parenterales deben inspeccionarse para la detección de partículas y otros defectos de acuerdo con un PNO.

**9.5.3.15** Los operarios que realicen la inspección para el control de partículas de productos estériles deben someterse a controles periódicos de agudeza visual.

**9.5.3.16** Se debe realizar la prueba de hermeticidad a los productos parenterales de acuerdo con un PNO.

**9.6.** Control del acondicionamiento.

**9.6.1. Consideraciones generales.**

**9.6.1.1** Cada lote de producto se debe controlar mediante una orden de acondicionamiento, verificada por personal autorizado.

**9.6.1.2** Deben existir áreas específicas para el acondicionamiento para evitar confusiones y mezclas de los materiales y/o productos.

**9.6.1.3** Antes de iniciar el acondicionamiento, se debe verificar que el equipo y las áreas estén limpios, libres de materiales ajenos e identificados conforme a PNO's.

**9.6.1.4** El personal que intervenga en el acondicionamiento, debe usar la indumentaria indicada en el PNO respectivo.

**9.6.1.5** Las operaciones de acondicionamiento se deben realizar de acuerdo con la orden respectiva y registrarse conforme se vayan llevando a cabo.

**9.6.1.6** En la orden de acondicionamiento se deben indicar las operaciones que deben supervisarse.

**9.6.1.7** Los controles que se lleven a cabo se deben indicar en la orden de acondicionamiento.

**9.6.1.8** Los resultados de las pruebas realizadas durante el acondicionamiento se deben registrar y anexar en la orden respectiva.

**9.6.1.9** Los encargados de acondicionamiento y del área de calidad deberán revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la orden de acondicionamiento y definir las acciones conducentes.

**9.6.1.10** Al finalizar las operaciones de acondicionamiento se debe documentar el balance de los materiales y del producto. Las devoluciones, destrucciones y/o entrega de productos que procedan se deben realizar de acuerdo con PNO's.

**9.6.1.11** La devolución de material impreso debe documentarse. Esta información complementa el expediente del producto.

**9.6.1.12** El rendimiento final y los rendimientos intermedios indicados en la orden de producción, deben ser registrados y comparados contra sus límites; en caso de excederlos se debe llevar a cabo una investigación y anexar el resultado de la misma en la orden de producción.

**9.6.1.13** Debe revisarse la orden de producción, de acondicionamiento, los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentación inherente. Comprobando que cumple con las especificaciones de proceso establecidas; sólo el área de calidad puede dictaminar (liberar o rechazar).

## **9.6.2. Control de la rotulación.**

**9.6.2.1** Deben existir áreas específicas para la rotulación de los materiales, que permitan evitar confusiones y mezclas.

**9.6.2.2** La rotulación de los materiales debe ser revisada y verificada por personal autorizado, quien debe registrarlos.

**9.6.2.3** Deben existir PNO's que garanticen la seguridad en el manejo de los materiales a rotular, de los rotulados, de los materiales para impresión y de los obsoletos.

**9.6.2.4** Debe existir una área específica para el almacenamiento de materiales rotulados, si procede.

## **9.7. Maquilas**

**9.7.1** Las responsabilidades entre el maquilador y el contratante deben estar claramente establecidas en un contrato que debe contener, además de los aspectos comerciales, las especificaciones de proceso, producto y rendimiento.

**9.7.2** El contratante debe notificar por escrito a la SSA las partes del proceso a realizar por el maquilador.

**9.7.3** En el contrato de maquila el contratante asume la responsabilidad de la calidad del producto.

**9.7.4** El maquilador debe proporcionar al contratante la documentación original referente a la fabricación del producto maquilado.

**9.7.5** El contratante debe tener la posibilidad de supervisar la fabricación de su producto.

**9.7.6** El contratante debe asegurar que los productos o materiales enviados por el maquilador se ajusten a las especificaciones.

## **9.8. Control de la distribución.**

**9.8.1** Deben establecerse PNO's para el control de la distribución de los productos.

**9.8.2** El sistema de distribución de los medicamentos debe establecerse de acuerdo con la política de primeras entradas primeras salidas (PEPs).

**9.8.3** Debe garantizarse la identificación e integridad de los productos.

**9.8.4** Los productos se deben manejar en condiciones de temperatura y humedad de acuerdo con lo establecido en la etiqueta.

**9.8.5** Debe mantenerse un registro de distribución de cada lote de producto para facilitar su retiro del mercado en caso necesario.

**9.8.6** Devoluciones y quejas.

**9.8.6.1** Debe existir un PNO para el control de los productos devueltos que considere como mínimo:

**9.8.6.1.1** Que deben ponerse en retención temporal y ser evaluados por control de calidad para determinar si deben liberarse, reprocesarse o destruirse.

**9.8.6.1.2** Registros de recepción, evaluación y destino.

**9.8.6.2** Debe existir un PNO para el manejo de quejas que considere como mínimo:

**9.8.6.2.1** La obligatoriedad de la atención de todas las quejas.

**9.8.6.2.2** La necesidad de identificar la causa de la queja.

**9.8.6.2.3** Definición de las actividades a realizar respecto al problema.

**9.8.6.2.4** Los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo.

**9.8.6.2.5** La forma de notificar al cliente, en su caso.

**9.8.6.2.6** Los registros de los resultados obtenidos y las decisiones tomadas en relación a las quejas.

**9.9.** Control de recuperación o reproceso de materiales.

**9.9.1** Debe elaborarse un PNO para la recuperación y/o reproceso de productos.

**9.9.2** La recuperación y/o el reproceso deben llevarse a cabo con la revisión y autorización previa del área de calidad.

**9.9.3** Debe elaborarse una orden de producción y/o acondicionamiento específica para el lote a recuperar y/o reprocesar, la cual debe ser autorizada por el responsable sanitario.

**9.9.4** La liberación de un lote reprocesado debe contar con la autorización del responsable sanitario.

**9.10.** Control de la contaminación.

**9.10.1** Las áreas utilizadas para la producción y acondicionamiento deben estar separadas y comunicarse entre sí de acuerdo con un orden que corresponda a la secuencia de las operaciones y a los niveles de limpieza requeridos, de forma que se minimice el riesgo de confusión, se evite la

contaminación cruzada y se disminuya el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase de la fabricación.

**9.10.2** Se debe contar con sistemas de inyección y extracción de aire filtrado en las áreas de producción y acondicionamiento, que eviten contaminación cruzada; la contaminación por el ambiente externo y la contaminación ambiental.

**9.10.3** El acceso a las áreas de producción y acondicionamiento debe ser restringido y definido por PNO's que indiquen la indumentaria requerida y su uso para cada área.

**9.10.4** Las áreas y equipos deben limpiarse y sanitizarse de acuerdo con PNO's específicos que aseguren la disminución de microorganismos y otros contaminantes a límites preestablecidos.

**9.10.5** Se deben realizar evaluaciones periódicas para verificar que los límites de contaminación microbiológica en áreas y superficies, se mantienen dentro de lo establecido.

## **9.11. Validación**

**9.11.1** Los procesos de producción deben ser validados en base a protocolos que tomen en cuenta los aspectos de:

**9.11.2** Personal, áreas, materias primas, equipo y sistemas generales. El grado y alcance del trabajo de validación dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado.

**9.11.3** Los métodos analíticos deben ser validados, de acuerdo con lo establecido en el apartado 9.12 "control del laboratorio analítico".

**9.11.4** Los sistemas críticos y equipos de producción y acondicionamiento deben ser calificados de acuerdo con protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción, instalación y operación.

**9.11.5** La documentación relativa a los estudios de validación debe estar completa, ordenada y disponible.

**9.11.6** Debe existir 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.

**9.11.7** Los procesos deben ser objeto de revalidación en base a políticas que establezca la empresa, para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

**9.12.** Control del laboratorio analítico.

**9.12.1** Se debe contar con especificaciones escritas para la evaluación de cada lote de materia prima, producto a granel, material de acondicionamiento y producto terminado.

**9.12.2** Se debe contar con PNO's para el muestreo de materia prima, producto a granel, material de acondicionamiento y producto terminado.

**9.12.3** Se debe contar con métodos de análisis validados para producto a granel, producto terminado y materia prima en caso de no aparecer en cualquier farmacopea internacional ni en la FEUM.

**9.12.4** Se debe contar con métodos de prueba para el material de acondicionamiento.

**9.12.5** Se debe contar con un programa de calibración de instrumentos de medición.

**9.12.6** Se deben realizar los estudios de estabilidad, de acuerdo con lo requerido por la NOM-073-SSA1-1993.

**9.12.7** Deben conservarse muestras de retención representativas de cada lote de producto, así como de cada uno de los materiales involucrados en la fabricación de éste. El tiempo de retención debe ser de cuando menos 1 año después de su fecha de caducidad.

**9.12.8** Deben existir PNO's para la limpieza, mantenimiento y operación de cada uno de los instrumentos y equipos del laboratorio analítico que contemplen los registros correspondientes.

**9.12.9** Los reactivos deben prepararse de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes. En caso de que en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

**9.12.10** La etiqueta de los reactivos debe indicar como mínimo: nombre, fecha de preparación, nombre de quien lo preparó, referencia de su registro, concentración, factor de valoración, caducidad, condiciones de almacenamiento, fecha de revaloración y fecha de recepción cuando se compren preparados.

**9.12.11** Las sustancias de referencia primarias y secundarias deben fecharse, almacenarse, manejarse y utilizarse de manera que no se afecte su calidad.

Se debe registrar el origen, identidad, cualquier información relativa a su preparación y caracterización, la fecha en que se usa y su vida útil.

**9.12.12** Los medios de cultivo deben prepararse de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes.

En caso de que en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

**9.12.12.1** Deben utilizarse controles negativos y positivos como testigos durante el uso de los medios de cultivo.

## **10. Equipo de fabricación**

**10.1** Se debe contar con el equipo que posea el diseño y tamaño correspondientes a los procesos de fabricación, y estar localizado de manera tal que facilite su operación, limpieza y mantenimiento.

**10.2** El equipo debe estar construido de tal forma que facilite su desmontaje, limpieza, montaje y mantenimiento.

**10.2.1** El equipo debe estar construido de tal manera que las superficies en contacto con los componentes de la fórmula, los materiales del proceso o los productos, no sean reactivas, aditivas o absorbentes como para alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto.

**10.2.2** Cualquier sustancia requerida para la operación del equipo, como lubricantes, refrigerantes u otros, no deben estar en contacto con los

componentes de la fórmula, envases primarios del producto o del producto en sí.

**10.2.3** Los accesorios como tanques y tolvas deben contar con cubiertas.

**10.2.4** Los engranajes y partes móviles deben estar protegidos para evitar la contaminación del producto en proceso y por seguridad del operario.

**10.3** Limpieza y mantenimiento del equipo.

**10.3.1** El equipo y los utensilios deben limpiarse, mantenerse y sanitizarse de acuerdo con un programa establecido para prevenir el mal funcionamiento o contaminación.

**10.3.2** Se debe retirar toda la documentación y etiquetas, adheridas al equipo que identifique al lote del proceso anterior.

**10.3.3** Deben existir PNO's de limpieza y mantenimiento escritos y aplicarse para la limpieza y mantenimiento del equipo y utensilios usados durante la producción, envasado o manejo del producto.

**10.3.4** El equipo debe permanecer limpio, protegido e identificado cuando no se esté utilizando.

**10.3.5** Se debe verificar la limpieza del equipo antes de ser utilizado.

**10.3.6** El equipo debe estar calificado para el producto que se va a fabricar.

**10.4** Todo equipo utilizado en la producción, empaque o manejo de los productos debe encontrarse localizado e instalado de tal manera que:

**10.4.1** No obstaculice los movimientos del personal y facilite el flujo de los materiales.

**10.4.2** Se asegure el orden durante los procesos y se controle el riesgo de confusión u omisión de alguna etapa del proceso.

**10.4.3** Permita su limpieza y la de las áreas adyacentes, y no interfiera con otras operaciones del proceso.

**10.4.4** Esté físicamente separado y, cuando sea necesario, aislado de cualquier otro equipo para evitar el congestionamiento de las áreas de producción, así como la posibilidad de contaminación cruzada.

**10.5** Equipo automático, mecánico y electrónico.

**10.5.1** Deben ser calibrados e inspeccionados, de acuerdo con un programa escrito diseñado para asegurar su funcionamiento. Las operaciones de calibración e inspección deben documentarse.

**10.5.2** Con el fin de asegurar la exactitud de los datos manejados por estos sistemas, se debe implementar un sistema de protección de los mismos para evitar modificaciones a las fórmulas o registros efectuadas por personal no autorizado.

**10.5.3** Se debe mantener un respaldo en copias fieles, cintas o microfilms, de toda la información archivada en las computadoras o los sistemas relacionados, para asegurar que la información emitida por estos sistemas es exacta, completa y que no existen modificaciones inadvertidas.

**10.6** Filtros.

**10.6.1** Los filtros empleados en la producción o el envasado de productos deben ser de materiales que no liberen fibras u otros cuerpos extraños. No se permite el uso de filtros de asbesto.

**10.6.2** Si es necesario el uso de prefiltros que liberen fibras, posteriormente se debe filtrar la solución a través de un filtro que las retenga.

**10.6.3** Los filtros deben ser compatibles con el producto a filtrar.

**10.6.4** Debe efectuarse la prueba de integridad a los filtros utilizados en la esterilización de una solución, antes y después de este proceso. Estas operaciones deben verificarse y documentarse.

## **11. Destrucción y disposición final de residuos**

**11.1** Se debe contar con un sistema documentado que garantice el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica para la disposición final de residuos.

**11.2** Se debe dar aviso a las autoridades competentes para llevar a cabo la disposición final de los mismos.

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

Esta norma es parcialmente equivalente a los estándares internacionales:

**ISO-8402:** 1986 "Quality-vocabulary".

**ISO 9000:** 1987 "Quality management and quality assurance standards-guidelines for selection and use"

**ISO 9001:** 1987 "Quality systems-model for quality assurance in design/development, production, installation and servicing".

**ISO 9002:** 1987 "Quality systems-model for quality assurance in production and installation".

**ISO 9003:** 1987 "Quality systems-model for quality assurance in final inspection and test".

**ISO 9004:** 1987 "Quality management and quality systems elements-guidelines".

**ISO 10011-1:**1990 "Guidelines for auditing quality system- part 1: auditing".

**ISO 10011-2:** 1991 "Guidelines for auditing quality system-part 2: qualification criteria for quality systems auditors".

**ISO 10011-3:**1991 "Guidelines for auditing quality system-part 3: management of audit programmes".

Asimismo, es parcialmente equivalente a las normas mexicanas señaladas en Bibliografía.

### **13. Bibliografía**

**13.1** ANSI/ASQC 01-1988. Generic guidelines for auditing of quality systems.

**13.2** CFR 1996 (Code of Federal Regulations), Title 21; Part 58, Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies. Washington, D.C., Office of Federal Register.

- 13.3** Evaluación y validación de sistemas críticos en áreas asépticas, Asociación Farmacéutica Politécnica, A.C. (1992).
- 13.4** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 6a. Ed. México (1994).
- 13.5** Suplemento 1 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, sexta edición, México (1995).
- 13.6** Glosario de términos especializados para la evaluación de medicamentos. Versión preliminar (octubre 1990) (OMS).
- 13.7** Guías de prácticas adecuadas de fabricación para cuartos limpios. Monografía técnica No. 1 México (1992).
- 13.8** Guías generales de validación. SSA (1989).
- 13.9** Ley General de Salud (1997).
- 13.10** Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (1996).
- 13.11** NMX-CC-1-1990 Sistemas de Calidad Vocabulario.
- 13.12** NMX-CC-2-1990 Sistemas de Calidad-Gestión de Calidad. Guía para la Selección, el Uso de Normas de Aseguramiento de Calidad.
- 13.13** NMX-Z-13 Guía para la Redacción, Estructuración y Presentación de las normas oficiales mexicanas.
- 13.14** NTE-CRP-001/88 Criterios para la determinación de residuos peligrosos y listado de los mismos.

**13.15** Reglamento de Insumos para la Salud (1998).

**13.16** Supporting and Supplementary Guidelines (OMS) 1992.

#### **14. Observancia de la norma**

Esta norma oficial mexicana es de observancia obligatoria en los establecimientos dedicados al proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor.

Corresponde a la SSA, a través de la DGIS, la vigilancia del cumplimiento de las disposiciones de la presente norma, cuyo personal realizará los trabajos de verificación necesarios.

#### **15. Anexos**

##### **I. CLASIFICACION DE AREAS**

<b>PARTÍCULAS</b>	<b>CLASE 100</b> <b>ÁREA CRÍTICA ASEPTICA</b> <b>3.530/ m<sup>3</sup></b> <b>(BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)</b>
<b>NO VIABLES</b>	<b>CLASE 10,000</b> <b>ÁREA CRÍTICA ASEPTICA</b> <b>353,000/ m<sup>3</sup></b> <b>(FUERA DE FLUJO UNIDIRECCIONAL)</b>
<b>Partículas de 0.5 micras y mayores</b>	<b>CLASE 100,000</b> <b>(AREA LIMPIA)</b> <b>3,530,000/ m<sup>3</sup></b>
<b>PARTÍCULAS VIABLES</b>	<b>CLASE 100</b> <b>ÁREA CRÍTICA ASEPTICA</b> <b>&lt; 3 / m<sup>3</sup></b> <b>( BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)</b>
<b>PARTÍCULAS VIABLES</b>	<b>CLASE 10,000</b> <b>ÁREA ASEPTICA</b> <b>&lt; 20 / m<sup>3</sup></b> <b>(FUERA DE FLUJO UNIDIRECCIONAL)</b>

PARTÍCULAS VIABLES	CLASE 100,000 (ÁREA LIMPIA)
TEMPERATURA	18 - 23° C
HUMEDAD RELATIVA	30 - 60 % *
CAMBIOS DE AIRE / HORA	NO MENOS DE 20
VELOCIDAD DE FLUJO DE AIRE EN ÁREA CRÍTICA ASÉPTICA (BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)	27 m/min $\pm$ 20 % **
PRESIÓN DIFERENCIAL	NO MENOS DE 0.05 CM DE COLUMNA DE AGUA ENTRE AREAS 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 ÁREA, LO REQUIERA.

## 16. Vigencia

La presente norma entrará en vigor con carácter obligatorio a los 180 días de su publicación en el **Diario Oficial de la Federación**.

Atentamente

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 15 de junio de 1998.- El Director General de Insumos para la Salud, **Francisco J. Higuera Ramírez**.- Rúbrica.

## GLOSARIO

**Área.** Cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

**BPF.** Buenas Prácticas de Fabricación.

**Buenas Prácticas de Fabricación.** Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

**Calidad.** Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

**Calificación.** Evaluación de las características de los elementos del proceso.

**Envase primario.** Es aquel que contiene un fármaco o preparado farmacéutico y que está en contacto directo con él.

**Envase secundario.** Envase dentro del cual se coloca el envase primario.

**Especificación.** Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

**Fabricación.** Operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.

**FEUM.** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

**FDA.** Food & Drugs Administration (Administración de alimentos y drogas).

**GMP.** Good Manufacturing Practices (Buenas Practicas de Fabricación).

**NOM.** Norma Oficial Mexicana.

**P.E.** Por Ejemplo.

**PNO.** Procedimiento Normalizado de Operación.

**Protocolo.** Documento escrito que ilustra el plan de pruebas a realizar a algún equipo o sistema para verificar su operación.

**Sistemas críticos.** Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos.

**SEMARNAP.** Secretaría del Medio Ambiente, Recursos Naturales y Pesca

**SSA.** Secretaría de Salubridad

**STPS.** Secretaría del trabajo y prevención social.

## BIBLIOGRAFIA

- a. Algunos aspectos sobre la regulación sanitaria y su relación con la administración farmacéutica,  
Beatriz García Fernández,  
UAM, México 1995.
- b. Medicamentos, economía y salud: Aspectos económicos y utilización medico – social de los medicamentos,  
Raúl E. Molina Salazar,  
UAM, México 1992
- c. La industria farmacéutica: una visión interior,  
Bert Spijker,  
Prous Science, Barcelona 1992.
- d. La verdad sobre la industria farmacéutica,  
Sime, México 1985.
- e. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- f. Validation of biopharmaceutical manufacturing process,  
Brian D. Kelly,  
American Chemical Society, Washington, D.C. 1998.
- g. The world's pharmaceutical industries: An international perspective on innivation, competition and policy,  
Robert Balance,  
Aldershot Hants, England 1992.

- h. Documentation basics that support good manufacturing practices,  
Carol De Sain,  
Aster, Oregon 1993.
- i. Breve Historia de la farmacia en México y en el mundo,  
Valentín Islas Perez,  
Asociación Farmacéutica Mexicana, México 1992.
- j. Pharmaceutical Executive,  
April 2001.
- k. Enciclopedia Microsoft Encarta 99.
- l. [www.sie.com.mx/Industria Farmacéutica](http://www.sie.com.mx/Industria_Farmacéutica)
- m. <http://diariomedico.com>
- n. NOM-059-SSA 1-1993 Norma Oficial Mexicana de Buenas Prácticas de  
Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica  
Dedicados a la Fabricación de Medicamentos.  
<http://www.ssa.gob.mx/nom/059ssa13.html>