



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LA
NORMATIVIDAD EN BPF's EN MÉXICO Y LA
COMUNIDAD ECONÓMICA EUROPEA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
Química Farmacéutica y Bióloga

Presenta :

CONCEPCIÓN ESCOBAR LUJAN



MÉXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente Profesora: NORMA TRINIDAD GONZALEZ MONZON

Vocal Profesora: SOCORRO ALPIZAR RAMOS

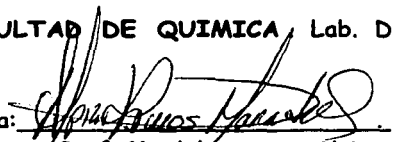
Secretario Profesor: RICARDO MEZA PEREZ

1er Sup. Profesora: ERNESTINA HERNANADEZ GARCIA

2do Sup. Profesora: TANIA CAMPOS GONZALEZ

**Sitio donde se Desarrolló el tema: FACULTAD DE QUIMICA Lab. De
Tecnología Farmacéutica**

Nombre completo y firma del asesor del tema:


Prof. Ma del Socorro Alpizar

Nombre completo del sustentante

Concepción Escobar L.
Concepción Escobar Lujan

DEDICATORIAS

A mi padres:

Con todo mi amor y agradecimiento por haberme brindado su apoyo y comprensión a lo largo de todos mis estudios; esperando que se vean un poco premiados todos sus esfuerzos con la realización de este trabajo y la terminación de mi licenciatura.

Agradeciendo su ayuda y compañía a lo largo de estos años, deseando que compartan conmigo la felicidad de ver culminada la carrera y esperando que sigamos siempre unidos hasta el fin.

Gracias a su apoyo y consejo he llegado a realizar la más grande de mis metas la cual constituye la herencia más valiosa pudiera existir.

A mis hermanos (Enrique, Marcos y Alejandra):

Gracias por su apoyo por la dedicación y por el ejemplo a seguir, ya que de cada uno de ustedes me brindaron lo mejor de sí, para poder lograr lo que soy y como soy.

Gracias por la fortaleza, dedicación y su amor.

Agradezco el amor su apoyo y comprensión de una de las personas más importantes de mi vida que es Luis Miguel (sacuf) y un motivo mas para seguirme superando es mi mas valioso tesoro que es mi hijo Luis Eduardo que es mi mas grande motivación por los que luchare por darles lo mejor.

Doy las gracias a Dios por permitirme terminar la carrera, porque nos ha dado la gracia de estar juntos hasta hoy y porque me ha dado en ustedes a los mejores padres, hermanos, esposo e hijo y sobrinos.

Gracias a todas las personas que contribuyeron para la realización de este trabajo y de las personas que me apoyaron a lo largo de toda la carrera.

A la profesora Socorro Alpizar mi más profundo agradecimiento, por ofrecerme sus conocimientos y experiencias para lograr superarme y llegar a la culminación de este trabajo.

INDICE

Capitulo 1
❖ **Objetivos.....1**

Capitulo 2
❖ **Introducción.....2**

Capitulo 3
❖ **Origen e importancia de las BPF's.....3**

Capitulo 4
❖ **Análisis comparativo de las BPF's de la CEE y México14**

Capitulo 5
❖ **Conclusiones.....43**

Capitulo 6
❖ **Bibliografía.....46**

OBJETIVOS:

- ❖ Analizar los requisitos mínimos establecidos en la Norma de Buenas Prácticas de Fabricación para medicamentos.

- ❖ Realizar un análisis comparativo de los requerimientos mínimos establecidos por las regulaciones sanitarias de Fabricación de los medicamentos en México así como la regulación de las Buenas Prácticas de Fabricación de la Comunidad Económica Europea.

INTRODUCCIÓN

La distribución, consumo y producción de los medicamentos es una actividad difundida en todo el mundo, favoreciendo el descubrimiento de un gran número de sustancias farmacológicas activas que en muchas ocasiones se trata de medicamentos de compleja acción farmacológica. Para garantizar que se cumplan las metas de generar medicamentos seguros, puros y efectivos, se debe contar con un amplio control de los medicamentos. Para lograr un control es necesario unificar los criterios y tener bases científicas para evaluarlos y demostrar su acción y calidad, para lo cual la emisión y observancia de las Buenas Prácticas de Fabricación es esencial.

Actualmente la industria farmacéutica al igual que la mayoría de las industrias que requieren de tecnología, se ven impactadas por las tendencias internacionales en diseños de planta ó procesos, hacia la globalización lo que ha generado una gran cantidad de industrias fusionadas en todo el mundo buscando, optimizar recursos, estableciendo plantas especializadas en menor cantidad de países.

Para asegurar que el nivel del sistema de Calidad de las empresas transnacionales el gobierno de México legislo los sistemas de Calidad, emitiendo las normas de Calidad como la NOM - SSA1- 059 que hace referencia a las Buenas Prácticas de Fabricación para medicamentos de uso humano.

Cabe mencionar que antes de que esta norma a pareciera otras organizaciones como el CIPAM habían emitido guías de Buenas Prácticas de Fabricación esto como apoyo a la Industria Farmacéutica Mexicana.

Con esto se debe entender que las Buenas Prácticas de Fabricación no pretender ser un obstáculo en el desarrollo, sino por el contrario constituyen una herramienta de competitividad por el fabricante y un medio de confianza para el consumidor, una muestra de ello es el interés de muchas industrias en certificarse en las políticas de calidad de otros países (FDA y Comunidad Económica Europea) que les permitan acceder a los mercados.

ORIGEN Y TRASCENDENCIA

El propósito de las Buenas Prácticas de Fabricación, es asegurar que los productos farmacéuticos tengan y mantengan su acción farmacológica, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso durante su periodo de vida útil y así lograr que estos lleguen al consumidor con las características de calidad con que fueron diseñados.

En los Estados Unidos de Norteamérica, en el año de 1978 se publica un documento que describe las Prácticas de Calidad para el manejo de productos farmacéuticos. A partir de este momento ocurre una serie de cambios en las Buenas Prácticas de Fabricación dentro de la industria Farmacéutica.

El propósito de esta tesis es analizar las Buenas Prácticas de Fabricación, cuyo objetivo es asegurar la calidad de cualquier producto farmacéutico y verificar como se deben aplicar en la industria.

También hacemos mención a otros sistemas de Calidad que se van cada vez mas relacionando con la Industria Farmacéutica como:

- ❖ Administration de Calidad Total (Total Quality Management)
- ❖ ISO 9000

En México los sistemas de Calidad se han desarrollado con base en la experiencia derivada de los países industrializados, originando un proceso de cambio en el concepto de calidad en el sector generador de bienes y servicios. Los sistemas de calidad han sido utilizados en México por un gran número de empresas, particularmente por aquellas que disfrutaban de un alto nivel tecnológico y reconocimiento de la sociedad. Esto ocasionó que se involucraran acciones de planeación, ejecución y control en forma sistemática en las etapas de diseño, recepción de insumos, procesos de manufactura, inspección, pruebas y servicio posterior a la venta.

Debido a esta situación, el Gobierno de México decidió dar universalidad a estos sistemas de Calidad apoyando los esfuerzos de empresas para estatales como Petróleos Mexicanos y Comisión Federal de Electricidad, mediante la edición de las Normas Mexicanas de Control de Calidad.

En este esfuerzo no solo participo el gobierno , en el año de 1983 se emitió por primera vez la Guía de Prácticas Adecuadas de Fabricación en la Industria Farmacéuticas. Esta edición publicada por el CIPAM, establecía principios generales de calidad de medicamentos, considerando que la calidad de los productos es construida a lo largo del proceso de fabricación, asegurando así la reproducción fiel del producto diseñado originalmente.

En octubre de 1986 se publica la segunda edición de la guía de las Prácticas Adecuadas de Fabricación. En 1989 se publica la 3era edición.

La importancia que reviste el que México posea un documento ampliamente reconocido en torno a las Buenas Prácticas de Fabricación se ha visto reforzada por el interés de todos los sectores interesados desde profesionales y estudiosos en ciencias, hasta el Sector Salud y la Industria Farmacéutica, que en forma institucional han respaldado la edición y promoción de la tercera edición a la guía de Prácticas Adecuadas de Fabricación.

Esta edición publicada en octubre de 1989 ha contribuido al desarrollo de la Industria Farmacéutica en México.

Las Buenas Prácticas de Fabricación generalmente las encontramos expresadas a través de PNO's o PEO's.

Las Buenas Prácticas de Fabricación incluyen los métodos y controles de proceso de Fabricación y acondicionamiento para asegurar que los medicamentos cumplan con sus características de identidad, pureza, seguridad y calidad para los cuales fueron diseñados. La falta de cumplimiento de algún requerimiento hace que se considere que el producto ha sido adulterado por lo que la persona que sea responsable del incumplimiento de estos requerimientos estará sujeta a acciones regulatorias.

NOM - SSA1- 059 "Buenas Prácticas de Fabricación"

En julio de 1994 se integro el anteproyecto de la norma oficial mexicana de la Secretaría de Salud, en 24 capítulos.

En agosto de 1995 se publica en el Diario Oficial de la Federación el anteproyecto de esta norma.

El 24 de noviembre de 1995 se publica en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de esta norma, el cual comprende 27 capítulos.

Por fin el 7 de abril de 1997 se da a conocer la versión final del proyecto de norma NOMSSA1-059 formado por 15 capítulos.

Los criterios tomados para la realización del proyecto de norma partieron de la necesidad de adaptar los requerimientos mínimos para la fabricación de medicamentos de calidad considerados para la elaboración y autorización del proyecto fueron los siguientes:

- ❖ Darle una secuencia de acuerdo a la ruta crítica que se sigue dentro de un establecimiento de la Industria Química Farmacéutica.
- ❖ Contar con una norma más general que tome en cuenta la situación que guarda la industria farmacéutica nacional actual.
- ❖ Hacerla práctica.

La Secretaría de Salud ejercerá el control sanitario de los establecimientos, empleando como marco de referencia la norma oficial Mexicana (NOM - SSA1-059) de " Buenas Prácticas de Fabricación". Para los establecimientos de la industria Química Farmacéutica, dedicados a la fabricación de medicamentos para uso humano y veterinarios.

El 31 julio de 1998, aparece finalmente la Norma publicada en el Diario Oficial bajo el título de "Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica, dedicados a la fabricación de medicamentos" con carácter obligatorio y para ser aplicada dentro de los 180 días posteriores a su publicación.

Siendo la Norma Oficial Mexicana (NOM - SSA1- 059) de observancia obligatoria. Las Buenas Prácticas de Fabricación están indicadas como guía de soporte para las compañías químico - farmacéuticas, que busca asegurar que los medicamentos de uso humanos, cumplan con expectativas conocidas como pureza, identidad, calidad y seguridad.

Buenas Prácticas de Fabricación

La salud constituye 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 requerimientos mínimos que deben cumplirse durante el proceso de manufactura de medicamentos.

Es importante saber que los requerimientos incluidos en NOM - SSA1- 059 fueron redactados por un grupo de expertos en el ámbito farmacéutico pensando en las necesidades y facilidades de la industria Farmacéutica Mexicana para lograr así una regulación que cubra todas las expectativas de la industria farmacéutica en México y de la Sociedad Mexicana.

Buenas Prácticas de Fabricación de La Comunidad Económica Europea

La Comunidad Económica Europea fue creada con el objetivo de promover la integración política y económica de sus 12 estados miembros y de sus 320 millones de ciudadanos.

El objetivo principal de la CEE consiste en la creación de un mercado común, lo cual supone la libre circulación de mercancías, personas, servicios y capitales, el mantenimiento de la libre competencia y la coordinación de las políticas económicas nacionales.

La libre circulación de mercancías, en particular, no deberá tropezar con ningún obstáculo arancelario o no arancelario que dificulte el comercio. Aunque los estados miembros puedan adoptar medidas discriminatorias, justificadas en razón de exigencias políticas ineludibles, como la protección de la salud pública, corresponde a la Comunidad Económica Europea eliminar las disparidades entre las diferentes normas nacionales hasta llegar a ser equivalentes, y si esto no fuera posible, la CEE podrá posponer la armonización de la legislación correspondiente mediante normas comunes aplicables.

Otro objetivo de la CEE es impedir la aparición de nuevos obstáculos comerciales, los países miembros deberán notificar previamente a la comisión de la CEE la adopción de toda nueva norma o disposición de carácter técnico, explicando él porque de la misma. Si fuera conveniente, la Comisión podrá proponer una solución armonizada del problema de la comercialización en toda la comunidad.

En su libro Blanco sobre la creación del mercado interior, publicado en 1985, la comisión había presentado una relación de 300 medidas necesarias para eliminar los obstáculos al establecimiento de un auténtico mercado interior dentro de la CEE al final de 1992. Tras la entrada en vigor del Acta Única Europea, la mayor parte de las medidas se han adoptado mediante un procedimiento por el cual la comisión presenta una propuesta legislativa primero a los interlocutores sociales presentados en el Comité Económico y Social para que emitan dictamen. Tras un procedimiento de cooperación especial con el Parlamento Europeo, el Consejo de Ministros toma una decisión final, normalmente por mayoría.

Los textos actuales de la legislación comunitaria aplicables a los medicamentos comprenden directivas vinculables y directrices sobre ensayos. Estos textos han sido reunidos en una serie de volúmenes titulados: "Normas sobre medicamentos de la Comunidad Económica Europea".

La legislación comunitaria abarca actualmente todos los medicamentos fabricados industrialmente, salvo los medicamentos homeopáticos de uso humano y veterinarios, sobre los cuáles la Comisión ha sometido propuestas al Consejo.

La industria farmacéutica de los estados miembros de la CEE mantiene un alto nivel de garantía de calidad en el desarrollo, fabricación y control de medicamentos.

El sistema de autorizaciones de comercialización otorgadas por los estados miembros garantiza que todos los medicamentos son evaluados por autoridades competentes, para asegurar el cumplimiento de los niveles actuales de seguridad, calidad y eficacia.

Con el fin de favorecer la eliminación de obstáculos al comercio de medicamentos y fomentar la uniformidad de las decisiones de autorización, la comisión propuso, y los Estados miembros aceptaron, que se elaborara la presente guía de la CEE de las normas de correcta Fabricación de los medicamentos, para mantener la calidad en la industria farmacéutica y contar con una legislación armonizada para todos los países de la comunidad.

Consecuencias por no cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación

Las BPF's son una serie de principios, normas actividades y reglas básicas que nos definen la manera correcta de fabricar y manejar los productos; enfocándose en el control de la producción, las actividades anteriores y posteriores de las misma, para que éste tenga la CALIDAD deseada y requerida. Este enfoque ayuda a prevenir confusiones, abatir errores y a eliminar defectos, mezclas y contaminación de los productos.

Así, las BPF's han probado ser un recurso para obtener productos con Calidad, es decir que cumple con las especificaciones generadas en base de datos científicos y técnicos que se han obtenido del estudio de los elementos de calidad que pudieran afectar la eficacia, la seguridad y la estabilidad del medicamento durante un período de tiempo, generalmente prolongado.

El no cumplir con las BPF's, se traduce en un incremento en el riesgo de generar medicamentos contaminados, con lo cual el paciente se ve perjudicado, la productividad e incluso la viabilidad de las empresas también.

En el sector farmacéutico se clasifica a la contaminación en:

- 1- Contaminación Física
- 2- Contaminación Química
- 3- Contaminación Cruzada
- 4- Contaminación Microbiológica

Contaminación Física

Es resultado de la presencia de partículas ajenas al producto, algunos ejemplos de estas son: pelusas, rebabas de vidrio o metálicas, restos de papel, entre otros.

Estos contaminantes pueden provenir del:

- a) Aire
- b) Personal
- c) Los equipos, instalaciones, etc. cuando no son diseñados y protegidos de contaminantes externos a la planta.

La forma de controlar este tipo de contaminación es:

- Contar con áreas e instalaciones con acabados sanitarios.
- Equipos que permitan fácilmente su limpieza.
- Contar con personal capacitado en las actividades para lo cual están destinados a laborar.
- El personal debe respetar las reglas de vestido al ingreso de las áreas, así como no usar maquillaje ni joyería.
- Mantener un flujo correcto de aire, mantener las puertas cerradas.
- Contar con los materiales adecuados, etc.

Contaminación química

Es el resultado de una presencia de sustancias diferentes a la formula maestra o un aumento o disminución de las cantidades marcadas en esta.

La cual se puede presentar de la siguiente manera:

- a) Componentes equivocados
- b) Sobrantes de un lote anterior.
- c) Restos de materiales de limpieza que afecten la integridad de los componentes.

La forma de controlar este tipo de contaminación es:

- Teniendo una estricta segregación de componentes y lotes también denominado despeje de línea.
- Que las materias primas se conserven a una temperatura y humedad adecuada.
- Manteniendo correctamente identificado cada contenedor que se esté utilizando
- Siguiendo los procedimientos de limpieza al pie de la letra
- Esperar los resultados de laboratorio para iniciar el proceso cuando aplique

Contaminación Cruzada

Es la contaminación que se genera por el intercambio de: material de envase, productos en proceso, de residuos en el equipo, etc.,

Para prevenir este tipo de contaminación tenemos que asegurar que:

- Realizar correctamente un despeje de línea antes de iniciar cada uno de los procesos
- Tener una efectiva segregación de áreas.
- Durante todo el proceso de Fabricación, las áreas, los materiales y contenedores deberán estar perfectamente identificados
- Siguiendo los procedimientos de limpieza los cuales han sido validados para demostrar su eficacia
- Llevar un control estricto sobre el manejo de material impreso, definido en un procedimiento
- Contar con seguros (alarmas) apropiados de los sistemas de aire, (inyección - extracción) y presiones diferenciales

Contaminación Microbiológica

Este tipo de contaminación es generado por microorganismos. Estos organismos se pueden encontrar en materiales de fabricación, de acondicionamiento, o en el personal que los esta fabricando.

Por tanto es importante tener un control de la cuenta microbiana. Un factor muy importante para el control de contaminación es sin duda el diseño y construcción de las instalaciones. Así como un control periódico del estado de salud del personal involucrado en los procesos de manufactura, en especial las áreas asépticas.

Aquí se señalan algunos casos de los más graves que se presentaron por no haber cumplido correctamente las Buenas Prácticas de Fabricación, cabe hacer notar que un descuido o un incumplimiento de estas ha ocasionado desde intoxicaciones hasta lo mas grave como es la muerte d e quienes consumen los productos.

Por lo tanto se puede observar que las BPF's son de suma importancia ya que ayudan a prevenir errores o confusiones en la fabricación del producto, al seguirlas al pie de la letra es posible ir perfeccionando cada día más y así ofrecer productos que realmente tengan el efecto deseado para el cual han sido diseñados, productos de Calidad.

Ejemplos

CASO 1

En fecha 6/19/1992 la FDA anuncia que fueron detectados hongos y otros contaminantes microbianos en algunas muestras, intravenosas del producto "ATP-magnesio" así como en los productos oftálmicos como "Solu-Cortef" por lo que se solicita que se recupere todo producto que estuviera en el mercado nacional así como internacional.

El uso de estos productos puede ocasionar una infección sistémica, ya sea bacteriana o fúngica que puede causar la muerte en pacientes inmunodeprimidos.

El problema según las investigaciones realizadas fue atribuido al Proveedor:
" For Your Health Pharmacy "

Debido a que no tienen los controles para asegurar la esterilidad de los productos. (Ref: FDA news 6/19/1992 p92 -18).

CASO 2

La OPS (Organización Panamericana de la Salud) ha estado colaborando con el Ministerio de Salud de Haití para investigar las causas de una epidemia de insuficiencia renal que ha matado por lo menos a 37 niños haitianos e intoxicó a otros 40, aparentemente causado por acetaminofén (paracetamol) líquido contaminado elaborado por la empresa farmacéutica local Pharval Laboratorios. Según el análisis de laboratorio realizado por los Centros para el control de enfermedades de los Estados Unidos, el dietilenglicol, es un ingrediente de anticongelación de automóviles, se encontró en dos muestras del acetaminofen (paracetamol) líquido llamado "afebril y Valodon". No hay antídoto conocido. Los pacientes afectados varían desde 1 mes a 13 años de edad. El dietilenglicol "es casi siempre mortal cuando es ingerido por seres humanos, resultando característicamente en una insuficiencia renal aguda"

CASO 3

Bélgica. La GPI (General Pharmaceuticals Inspectorate) emitió una alerta urgente concerniente a ampolletas conteniendo solución de Cloruro de Potasio que ha sido erróneamente etiquetada como Mini -Plasco Solución estéril de Glucosa al 5 % en 10 ml para inyección.

Dos infantes prematuros murieron después de haber sido inyectados con este producto.

El fabricante y distribuidor, B. Braun, reportó que un lote del producto es el implicado: 97H21C y notificó que se produjeron 135,000 ampolletas que se habían distribuido en Bélgica, Luxemburgo, República Eslovaca y Alemania. (20-january 1999).

Estos son solos algunos de los casos que se han vuelto públicos, su origen fue el no aplicar las BPF's.

ANÁLISIS DE LAS

BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN

OBJETIVOS

El plantear un objetivo es fundamental para cualquier actividad lo cual en este caso deberá ser un objetivo común ya que las BPF's van encaminadas a asegurar que los productos farmacéuticos se elaboren y controlen de manera consistente, de acuerdo a las normas de calidad adecuadas para su uso y como lo requiere la autorización en el mercado.

Debe especificar los requisitos para un sistema de Calidad, aplicables a la industria, demostrando su capacidad para suministrar productos y cumplir con los requisitos y especificaciones .

El plantear objetivos facilita el establecimiento de sistemas de Calidad, para responder a las necesidades actuales y futuras de los clientes, satisfaciendo sus requisitos y esforzándose en exceder las expectativas de ellos.

| OBJETIVOS | México | CEE |
|---|--------|-----|
| Observancia obligatoria | X | X |
| Requerimientos mínimos de fabricación de medicamentos | X | X |
| Requerimientos mínimos para productos biológicos | X | X |
| Requerimientos para productos homeopáticos | - | X |

En México y la CEE poseen sistemas de calidad, que establecen requerimientos mínimos para la Fabricación de medicamentos, y son de carácter obligatorio. En C.E.E. establecieron su objetivo para aplicarlas en todo el país y así poder comercializar entre ellos, sin presentar ningún obstáculo, ya que estos deben cumplir todos requisitos establecidos para poder distribuir o vender en Europa.

Las BPF's de la CEE se crearon unificando criterios que permitieran comercializar sin obstáculos y el objetivo es más amplio que el expresado en México en la NOM - SSA1- 059, debido a que tienen mas tiempo en vigor que las mexicanas y por lo tanto han podido detectar o seleccionar los puntos más importantes. Con el tiempo, la experiencia y viendo las necesidades en las BPF's mexicanas se modificará el objetivo haciéndolo más amplio y completo cumpliendo con las necesidades o requerimientos necesarios para elaborar productos con calidad.

En la CEE establecen que estos requisitos son también necesarios en la elaboración de productos homeopáticos, algo que todavía no se autoriza en México, pero es posible su próxima inclusión.

REFERENCIAS, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

Cuando en la Norma Mexicana 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 |
| SSA | Secretaría de Salud. |
| UFC | Unidades Formadoras de Colonias. |

En la BPF's mexicanas se incluyen símbolos y abreviaturas, la CEE no posee un capítulo específico de símbolos y abreviaturas, solo posee directrices, en todo su documento, no emplea abreviaturas.

Al no poseer un capítulo específico, puede deberse a que tienen más tiempo de aplicación, y lo que desean es tener un documento que sea entendible para cualquier persona que desea conocerlo.

DEFINICIONES

El presentar definiciones, símbolos y abreviaturas nos permiten entender en su momento todo lo que se lleva a cabo para la elaboración de un medicamento, y al comunicarse con los demás saber de que se está hablando y así realizar alguna actividad con la mayor seguridad y confianza, así podremos obtener productos con calidad.

Los términos, símbolos y abreviaturas tienen que poseer un significado universal para unificar y tener un entendimiento mutuo en la terminología utilizada en la norma o cualquier otro documento y así poder lograr una administración de Calidad.

| NORMAS INVOLUCRADAS | DEFINICIONES CONTENIDAS |
|---------------------|---|
| BPF's MEXICANA | Acabado sanitario Agua residual Área Área aséptica Área crítica Aseguramiento de Calidad Biocarga Bioterio Concentración Contaminación Documento maestro Envase primario Envase secundario Etiqueta Expediente legal Expediente maestro Fármaco Inactivación Materia prima Orden de producción Orden de acondicionamiento Partículas viables Principio activo Procedimiento normalizado de operación Producto |
| BPF's MEXICANA | Pureza Rastreabilidad |

Buenas Prácticas de Fabricación

| | |
|-----------------------------|--|
| | Rendimiento final Rendimiento teórico Sistemas críticos Surtido |
| BPF's CEE | Balance Control de Calidad Control durante el proceso Cuarentena Devolución Esclusa Esterilidad Fabricante Material de acondicionamiento Material de partida Procedimientos Producción Recuperación Reelaboración Zona limpia |
| BPF's Mexicana y CEE | Acondicionamiento Calibración Calificación Contaminación cruzada Especificación Fabricación Lote Medicamento Núm. De lote Producto a granel Producto intermedio Producto terminado Validación Zona limpia = área limpia Retiro de Productos |

Las BPF's de la Comunidad Económica Europea posee 29 definiciones.

Las BPF's mexicana posee 49 definiciones, en común tienen 13 definiciones, esto es debido a su experiencia la CEE ha seleccionada las más importantes o las de uso, en cambio en México es necesario poseer todas como tiene poco tiempo que empezó a estar en vigor es necesario conocer todos los términos para estar en el mismo nivel de comunicación.

En un futuro es posible que solo contenga los puntos más importantes pero eso lo dará la experiencia, las necesidades encontradas y esto permitirán un crecimiento como país.

ORGANIZACIÓN DE UN ESTABLECIMIENTO

Es importante indicar que la organización debe identificar, proporcionar y mantener las instalaciones necesarias para lograr la conformidad del producto, esto incluye:

- A) Espacio de trabajo e instalaciones asociadas;
- B) Equipos
- C) Servicios de apoyo

La organización debe identificar y gestionar los factores físicos y humanos del entorno de trabajo necesarios para lograr la conformidad de los productos a fabricar.

Dada la importancia de realizar una secuencia de áreas requeridas para la obtención de los productos, así como la identificación de cada uno de ellas, y contar en cada con acabados e instalaciones apropiadas para la fabricación de los productos.

Los resultados de diseño y/o de desarrollo deberán:

- A) Satisfacer los requisitos de iniciales del diseño
- B) Evaluar la capacidad para satisfacer los requisitos (validación)
- C) Identificar problemas y proponer acciones

Es fundamental contar con una organización interna dependiendo de la capacidad de la empresa que soporte el sistema de calidad, esto implica contar con un organigrama que permita identificar a los responsables de cada área y cuantas personas se encuentran a su cargo para poder realizar cada una de las actividades de modo que los productos se realicen conforme a las especificaciones o documentos autorizados por la empresa, para obtener productos con Calidad.

El trabajar de esta forma también permite minimizar riesgos de alguna contaminación cruzada por tener los productos en condiciones inadecuadas que pueden afectar su estabilidad, no teniendo el efecto deseado para el cuál fue diseñado.

| ESPECIFICACIONES | México | CEE |
|-----------------------------------|---------------|------------|
| Organización | X | X |
| Distribución de responsabilidades | X | X |
| Organigrama | X | X |

Como se observa las dos regulaciones coinciden en la distribución de responsabilidades tanto para áreas de producción como para el área de control de calidad; evitando conflictos entre el personal que elabora en cada área. También consideran importante contar con un organigrama que tiene que ser conocido por todo el personal, para que sepan a quien van a dirigirse cuando surge una duda o algún incidente y solucionarlo lo más rápido posible.

En cuanto a las BPF's CEE no cuenta con un capítulo específico sobre la organización del establecimiento, esto puede deberse a su experiencia, pero al inicio de cada capítulo señalan las responsabilidades de cada departamento, como debe ser su organización y las actividades que deben realizar cada departamento.

PERSONAL

La parte estructural y fundamental en una empresa o industria es el recurso humano que permite llevar acabo todas las actividades involucradas desde la fabricación de un producto hasta que se encuentra en el mercado.

Siendo importante contar con personal capacitado para la actividad que va a desempeñar dentro de la empresa, es importante definir la responsabilidad que va a tener, el cual deberá ser competente en base a la educación aplicable, formación, habilidades prácticas y experiencia.

Adicionalmente se debe llevar acabo una formación y sensibilización, proporcionar la información y capacitación necesaria para desempeñar satisfactoriamente sus actividades. Asegura que los empleados sean concientes de la relevancia de su función y como contribuyen a cumplir los objetivos de la Calidad siendo importante mantener los registros apropiados de la educación, formación, calificación y experiencia de estos.

| ESPECIFICACIONES | México | CEE |
|-----------------------------------|--------|-----|
| AUTOINSPECCION | - | X |
| CAPACITACION Y ENTRENAMIENTO | X | X |
| DISTRIBUCIÓN DE RESPONSABILIDADES | X | X |
| HIGIENE | X | X |
| SALUD | X | X |
| | | |

Remarcan la importancia de asignar responsabilidades y obligación de cada persona y todo debe estar por escrito.

- ❖ El personal que elabore en la manufactura de productos farmacéuticos debe llevar ropa limpia, confortable, diseñada para evitar la contaminación del producto.

- ❖ El personal de cada área deberá tener entrenamiento y experiencia para poder desempeñar su actividad.
- ❖ Existencia de personal calificado para realizar y supervisar la manufactura, proceso, acondicionamiento y almacenamiento del producto.
- ❖ Deberá evitarse la entrada a las áreas de fabricación al personal que padezca infecciones, enfermedades contagiosas o lesiones abiertas.

Las BPF's de la CEE hacen mucho énfasis en contar con personal calificado, y establece una constante capacitación del personal. Realizar evaluaciones teóricas y prácticas al personal, contando con un archivo de cada persona. Remarcando en este capítulo las responsabilidades del personal de cada área y todas las actividades que debe cumplir el departamento de control de calidad, producción y las actividades que suelen compartir entre estos departamentos.

Las BPF's de México hacen énfasis en que se cumplan con los PNO's, el uso de indumentaria adecuada, realización de examen médico al personal de nuevo ingreso y que el personal no debe portar joyas ni cosméticos en las áreas de fabricación.

La gran diferencia que se observa entre ellas es que en la CEE se hace énfasis en la importancia de tener al personal calificado en cada área y que están realizando una capacitación continua. Esto permite conocer más al personal, ver sus capacidades y deficiencias. Esto hace posible tener un mínimo de errores y así ofrecer mejores productos y servicios con una alta calidad.

En México no se da la relevancia a lo necesario que es contar con personal calificado, y que se debe estar capacitando constantemente ya que todo está evolucionando rápidamente y hay que estar a la vanguardia para poder mantenerse en el mercado y minimizar errores.

DOCUMENTACIÓN LEGAL Y TÉCNICA

La documentación es de vital importancia. Uno de sus propósitos es reducir el riesgo inherente al manejo de información mediante una comunicación verbal, constituyendo una herramienta de ayuda esencial en la investigación de la variabilidad de los procesos. Por ello es de suma importancia mantenerse actualizados y ordenar todos los documentos existentes en un establecimiento. El tener Procedimientos de operación nos permite realizar correctamente las actividades y el tener registrado cada paso de la fabricación, acondicionamiento y análisis. Permite la rastreabilidad del lote fabricado y en el momento que se requiera contar con la información.

| DOCUMENTACIÓN | México | EE |
|--|--------|----|
| Orden maestra de Acondicionamiento | X | X |
| Orden maestra de Producción | X | X |
| Expediente maestro para cada producto | X | X |
| Especificaciones de materias primas | X | X |
| Especificaciones de materiales de acondicionamiento | X | X |
| Contar con expediente por lote | X | X |
| Registro de controles ambientales | - | X |
| Procedimientos para la operación de limpieza, calibración y mantenimiento preventivo | X | X |
| Registro de distribución | X | X |
| Registro de quejas o reclamaciones | X | X |
| Revisión del registro de producción | - | X |
| Registro General de control de materias primas y material de empaque | x | X |
| Orden de fabricación y complementos | X | X |
| Registro de devoluciones | X | X |
| Registro de muestreo | X | X |
| Bitácora de trabajo para cada área y equipos | - | X |

Las dos regulaciones solicitan:

- ❖ Tener documentos maestros para las operaciones de producción y acondicionamiento
- ❖ Se debe contar con especificaciones para las materias primas y materiales de acondicionamiento.
- ❖ Los documentos deben ser emitidos a través de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error.
- ❖ Toda la documentación relacionada con fabricación, acondicionamiento, distribución, almacenamiento y control deberán ser revisadas y aprobados por Control de Calidad de acuerdo a procedimientos antes de ser liberados.

El expediente maestro deberá incluir:

- ❖ Orden de Producción revisada y verificada
- ❖ Orden de acondicionamiento revisada y verificada
- ❖ Resultados analíticos de sus distintas etapas, que avale que las materias primas, materiales de acondicionamiento y producto terminado cumplen con las especificaciones marcadas.

Orden de Fabricación incluye:

- ❖ Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración
- ❖ Relación completa de los componentes que intervienen en la fabricación, detallando pasos críticos, equipos y precauciones a seguir.
- ❖ Indicación de rendimientos, justificación de estos.
- ❖ Instrucciones completas para la fabricación del producto.

Orden de acondicionamiento:

- ❖ Relación completa de materiales incluyendo clave, nombre y cantidad
- ❖ Especificaciones del producto
- ❖ Existencia de un registro de revisión y actualización periódica de los procedimientos.
- ❖ El tiempo de retención de los documentos relacionados con la fabricación, acondicionamiento, distribución y almacenamiento de los productos farmacéuticos con fecha de caducidad debe de ser 5 años.
- ❖ El equipo principal y áreas deben ser identificados
- ❖ Contar con registro de distribución
- ❖ Contar con registro de quejas
- ❖ Contar con registro de devoluciones.

Las diferencias principales son:

- ❖ Las BPF' s europeas marcan que los procedimientos deben ser evaluados anualmente para poder detectar necesidades de cambio en las especificaciones, manufactura o procedimientos de Control de Calidad para cada producto farmacéutico.
- ❖ El registro de controles ambientales.
- ❖ Procedimiento de muestreo.
- ❖ Señala que cada proceso debe estar validado, montaje de equipos, mantenimiento de los equipos, limpieza. Contar con un registro de la validación.
- ❖ Marca siempre el responsable de cada proceso.

Las BPF' s de México solo indican los documentos legales con los que debe contar un establecimiento farmacéutico.

DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UN ESTABLECIMIENTO DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICO

| ESPECIFICACIONES | México | EEU |
|--|--------|-----|
| Localización y diseño | X | X |
| Rotulación en la entrada del laboratorio | X | - |
| Control de acceso de entrada a cada área | X | X |
| Áreas de recepción y distribución | X | X |
| Sistemas de descargas de agua residuales | X | - |
| Capacidad de área | X | X |
| Acabados sanitarios | - | X |
| Áreas con indicadores de presiones | X | X |
| Áreas separadas | X | X |
| Códigos de diseños | X | - |
| Áreas de comedor | - | X |

Como se observan suelen ser similares las especificaciones marcadas en las dos normas

- ❖ Debe existir un sistema que permita la seguridad, acceso controlado del personal a las áreas de producción, almacenes y control de calidad.
- ❖ Las actividades de conservación y mantenimiento deben ser programadas, realizadas y documentadas de tal manera que eviten los riesgos de contaminación al producto
- ❖ Las dimensiones de las diferentes áreas deben ser en función de la capacidad de producción, de la diversidad de productos y tipo de operaciones a las que se destine cada una.
- ❖ 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, garantice su seguridad y eficiencia.

- ❖ Las superficies interiores de las áreas de producción deben contar con acabados sanitarios. Las áreas deben estar iluminadas, ventiladas y contar, en caso de que así lo requieran, con control de flujos aire, polvo, temperatura y humedad.
- ❖ Las áreas de producción, acondicionamiento, y sus servicios inherentes (particularmente los sistemas de aire) de penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, hemoderivados, biológicos vírales, biológicos microbianos y otros considerado como de alto riesgo por la autoridad sanitaria, deben ser completamente independientes.
- ❖ Se debe contar con un área específica para las muestras de retención de los productos fabricados.

Diferencias en México:

- ❖ 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 expedió el título profesional.
- ❖ Debe contar con sistemas de descarga de aguas residuales. El sistema de descarga de aguas negras debe ser independiente del drenaje pluvial.
- ❖ Las tuberías fijas deben estar identificadas, en base al código de colores de la NOM-028-STPS-1994 "para servicios generales".
- ❖ Si los drenajes están conectados directamente a una coladera o alcantarilla, deben tener una trampa o algún dispositivo que evite contaminación.

En la CEE marcan que se deben diseñar y construir dependiendo de las necesidades y las actividades a realizar, deben situarse en torno que eviten una contaminación. Que deben contar con una humedad, temperatura, luz y ventilación dependiendo de las actividades para las cuales fue diseñada el área. Evitar la entrada de insectos o animales. Áreas separadas e identificadas de cuarentena, material de rechazo, material aprobado y devoluciones.

CONTROL DE FABRICACIÓN

El llevar los controles durante la fabricación nos va a permitir cumplir con las especificaciones de los medicamentos, éstas se encuentran por escrito.

| ESPECIFICACIONES | México | CEE |
|---|--------|-----|
| Procedimientos escritos | X | X |
| Orden de producción | X | X |
| Control de desviaciones | X | X |
| Pesado y surtido de materias primas | X | X |
| Calculo de rendimiento | X | X |
| Identificación del equipos y áreas | X | X |
| Controles de proceso | x | X |
| Pruebas a los materiales de acondicionamiento | X | X |
| Limitaciones en el tiempo de fabricación | X | X |
| Controles de contaminación | X | X |
| Control de las áreas de fabricación | x | X |
| Verificación de la orden de producción | x | X |
| Validación de Procesos | X | X |
| Materiales de rechazo recuperados y devueltos | X | X |
| Operaciones de acondicionamiento | X | X |
| | | |

En estas dos regulaciones coinciden con la necesidad de contar con procedimientos de fabricación ya que se debe asegurar la reproducibilidad de las técnicas y operaciones empleadas en la obtención de productos para que cumplan con las especificaciones establecidas.

- ❖ Cada lote se controla mediante una orden de producción
- ❖ La orden de fabricación será revisada por personal autorizado
- ❖ Los responsables del área deberán revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la orden de producción y definir acciones correctivas.
- ❖ Todas las operaciones deben realizarse de acuerdo a la orden de fabricación y registrar día y hora de cada paso de esta.
- ❖ Contar con parámetros y controles en el proceso.
- ❖ El manejo del equipo, materias primas y material de acondicionamiento debe ser realizado por el personal responsable.
- ❖ Los rendimientos finales, deben ser registrados y justificar cuando sea necesario, establecer niveles donde se debe investigar.
- ❖ Antes de iniciar el uso de área, equipos deben ser verificados y contar con la documentación pertinente.
- ❖ Se debe contar con áreas perfectamente limpias e identificadas.

EQUIPO DE FABRICACIÓN

Es indispensable contar con el equipo necesario para las actividades que se vayan a realizar, debiendo contar con un procedimiento de uso, mantenimiento y limpieza. Facilitando con ello, que el personal que lo vaya a manipular, se familiarice, conozca los puntos clave de su uso y limpieza y de alguna manera permita que se mantenga en buenas condiciones y se obtengan los resultados deseados.

| ESPECIFICACIONES | México | CEE |
|--------------------------------------|--------|-----|
| DISEÑO | X | X |
| Tamaño | X | X |
| Ubicación | X | X |
| Construcción de equipo | X | X |
| Pruebas de certificación para equipo | X | X |
| Limpieza de equipo | X | X |
| Sanitización | x | X |
| Mantenimiento | X | X |
| Manejo | X | X |
| Filtración | X | X |

Como se puede observar las dos regulaciones coinciden con las especificaciones:

- ❖ El equipo debe ser de diseño y tamaño adecuado.
- ❖ La localización del equipo debe de ser de fácil operación, limpieza y mantenimiento.
- ❖ Las sustancias requeridas para las operaciones, como son lubricantes, no deben estar en contacto con los contenedores o con el producto.
- ❖ Establecer programas de validación y mantenimiento de los equipos.

La BPF's de México enfatizan en que tipo de filtros deben utilizarse, en cambio en la CEE no se establece el tipo de filtros, solo que los equipos deben estar en condiciones adecuadas de temperatura, humedad.

También que es importante contar con respaldos cuando se cuenta con equipo electrónico.

En las BPF's de la CEE enuncia la importancia de contar con la confiabilidad de resultados, mediante la certificación y desempeño de los equipos.

DESTRUCCIÓN Y DIPOSICIÓN FINAL DE RESIDUOS

El contar con procedimientos para la disposición final de residuos o desechos es importante para poder controlarlos dentro de la empresa y que puedan ser enviados a confinamiento sin provocar contaminación que dañe a las personas cercanas al Laboratorio o Fabrica o que puedan dañar la ecología.

Adicionalmente el contar con procedimientos de disposición final de residuos donde desecharlos o como almacenarlos, permite hacerlo de manera que sea inocuo, hasta que se lleve acabo su disposición final. Esto permitirá no poner en riesgo la seguridad del personal dentro de la empresa.

En la BPF´s mexicana se marcan los siguientes parámetros:

- ❖ Se debe contar con un sistema documentado que garantice el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica para la disposición final de residuos.
- ❖ Se debe dar aviso a las autoridades competentes para llevar a cabo la disposición final de los mismos.

En las BPF´s de la comunidad económica europea:

No hay un capitulo específico sobre residuos, aunque dependiendo del área hace la indicación de la disposición final de los residuos desde materias primas, material de empaque, producto y residuos de Control químico, indicando su disposición final. El tipo de información que debe de tener para su identificación y la forma de documentarlo.

CONCORDANCIA CON NORMAS INTERNACIONALES Y MEXICANAS

Es importante contar y manejar una norma común que permita eliminar barreras técnicas, que obstaculizan al comercio como consecuencia de la existencia de diferentes reglamentos, normas, métodos o procedimientos en los distintos países, constituyendo barreras al intercambio.

| México | CEE |
|---|--|
| Señala equivalencias con Normas Internacionales y Mexicanas | No marca un capítulo específico pero al inicio indica que es la recopilación de las normas de los 13 estados miembros. |

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 programmers".

Asimismo, es parcialmente equivalente a las normas mexicanas señaladas en Bibliografía.

Bibliografía

- ❖ **ANSI/ASQC 01-1988. Generic guidelines for auditing of quality systems.**
- ❖ **CFR 1996 (Code of Federal Regulations), Title 21: Part 58, Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies. Washington, D.C., Office of Federal Register.**
- ❖ **Evaluación y validación de sistemas críticos en áreas asépticas, Asociación Farmacéutica Politécnica, A.C. (1992).**
- ❖ **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 6ª. Ed. México (1994).**
- ❖ **Suplemento 1 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, sexta edición, México (1995).**
- ❖ **Glosario de términos especializados para la evaluación de medicamentos. Versión preliminar (octubre 1990) (OMS).**
- ❖ **Guías de prácticas adecuadas de fabricación para cuar tos limpios. Monografía técnica No. 1 México (1992).**
- ❖ **Guías generales de validación. SSA (1989).**
- ❖ **Ley General de Salud (1997).**
- ❖ **Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (1996).**
- ❖ **NMX-CC-1-1990 Sistemas de Calidad Vocabulario.**
- ❖ **NMX-CC-2-1990 Sistemas de Calidad-Gestión de Calidad. Guía para la Selección, el Uso de Normas de Aseguramiento de Calidad.**
- ❖ **NMX-Z-13 Guía para la Redacción, Estructuración y Presentación de las normas oficiales mexicanas.**

- ❖ NTE-CRP-001/88 Criterios para la determinación de residuos peligrosos y listado de los mismos.
- ❖ Reglamento de Insumos para la Salud (1998).
- ❖ Supporting and Supplementary Guidelines (OMS) 1992.
- ❖ Medios electronicos

BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE LA COMUNIDAD ECONÓMICA EUROPEA

Las Buenas Prácticas de Fabricación de la comunidad económica Europea contienen los siguientes puntos:

- ❖ Introducción
- ❖ Glosario
- ❖ Capítulos:
 - I. Gestión de Calidad
 - II. Personal
 - III. Locales y equipos
 - IV. Documentación
 - V. Producción
 - VI. Control de Calidad
 - VII. Fabricación y análisis por Contrato
 - VIII. Reclamaciones y retiradas de Producto
 - IX. Auto inspección
 - X. Directrices complementarias: Fabricación de Medicamentos estériles.

En cada uno de ellos se describe el principio de este, norma general y se desglosan actividades, responsabilidades de cada área involucrada, y todos los parámetros importantes que debe contener cada una de ellas.

Gestión de Calidad:

- ❖ Asegura que el medicamento cumpla con las especificaciones para lo cual fue diseñado.
- ❖ Asegura que los medicamentos se diseñan y desarrollan en forma que cumplan con normas de calidad de fabricación.

- ❖ Establecen responsabilidades.
- ❖ Realizar controles
- ❖ Que los medicamentos se almacenan, distribuyen y manipulan posteriormente de forma que su calidad se mantenga íntegra hasta la fecha de caducidad.
- ❖ Existencia de Procedimientos de auto inspección y auditorias.
- ❖ Identificación de Procesos: fases críticas, cambios en el proceso deben ser documentados y validados
- ❖ Disposición de personal calificado

PERSONAL

- ❖ Principio
- ❖ Normas generales, disposición de personal adecuado y calificado
- ❖ Personal responsable: características y responsabilidades
- ❖ Formación: capacitación y evaluación, archivos de formación.
- ❖ Realización de exámenes médicos periódicos

LOCALES Y EQUIPOS

- ❖ Principio
- ❖ Locales: normas generales
- ❖ Zonas de Producción: diseño y orden
- ❖ Zona de almacenamiento: identificaciones, acabados y controles
- ❖ Zona de Control de calidad:
- ❖ Zonas auxiliares: acabados y ubicación
- ❖ Equipos: acabados, rotulaciones, equipos calificados y validados.

DOCUMENTACIÓN

- ❖ Principio
- ❖ Normas generales
- ❖ Documentación necesaria:
- ❖ Especificaciones
- ❖ Materiales de partida y de acondicionamiento
- ❖ Productos intermedios y a granel
- ❖ Productos terminados
- ❖ Formula patrón y métodos estándar
- ❖ Instrucciones de acondicionamiento
- ❖ Instrucción de elaboración de lotes
- ❖ Instrucción de acondicionamiento de lotes
- ❖ Procedimientos y registros
- ❖ Recepción
- ❖ Muestreo
- ❖ Ensayos
- ❖ Otros.

PRODUCCIÓN

- ❖ Principio
- ❖ Normas generales: responsabilidades y actividades
- ❖ Prevención de la contaminación cruzada
- ❖ Validación

- ❖ **Materiales de partida**
- ❖ **Operaciones de elaboración: productos intermedios y granel, protocolos validados, registro de desviaciones.**
- ❖ **Materiales de acondicionamiento: adquisición, manipulación y control de los materiales. Destrucción de material obsoleto.**
- ❖ **Operaciones de acondicionamiento: programa de operaciones, antes de cada actividad áreas limpias y material adecuado para iniciar algún proceso.**
- ❖ **Productos terminados: evaluación y disposición final de estos.**
- ❖ **Materiales rechazados, recuperados y devueltos.**

CONTROL DE CALIDAD

- ❖ **Principio**
- ❖ **Normas generales: responsabilidades y actividades**
- ❖ **Buenas Prácticas de Laboratorio**
- ❖ **Documentación**
- ❖ **Muestreo**
- ❖ **Ensayos**

FABRICACIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO

- ❖ **Principio**
- ❖ **Normas generales: formalización de contratos, acuerdos.**
- ❖ **Agente contratante: Responsable, comprobar que los materia les cumplen con especificaciones**
- ❖ **Agente contratado: disposición de locales y equipos. Acuerdos.**
- ❖ **Contrato: especificaciones, responsabilidades, aspectos técnicos y análisis conformes a la autorización de comercialización.**

RECLAMACIONES Y RETIRADA DE PRODUCTOS

- ❖ Principio
- ❖ Reclamaciones: Responsabilidades, investigación especial.
- ❖ Retiradas: nombrar responsable, procedimientos por escrito y zonas para disposición de los productos.

AUTOINSPECCION

- ❖ Principio
- ❖ Programa de verificación: asuntos personales locales, quipos, documentos, producción, control de calidad, distribución de medicamentos, medidas de tratamiento de reclamaciones y retiradas de productos y auto inspección.
- ❖ Informes escritos y acciones correctoras aplicarlas y realizarlas.

DIRECTRICES COMPLEMENTARIAS

- ❖ Principio
- ❖ Normas generales: producción de medicamentos estériles.
- ❖ Sistemas de clasificación del aire para la fabricación de medicamentos estériles
- ❖ Productos esterilizados al final del proceso.
- ❖ Preparación aséptica.
- ❖ Personal: responsabilidades, características, ropa necesaria para cada área.
- ❖ Locales: zonas limpias, acabados sanitarios.
- ❖ Equipos

- ❖ Procesos de desinfección
- ❖ Elaboración: protocolos, actividades y responsabilidades
- ❖ Esterilización
- ❖ Esterilización por calor
- ❖ Esterilización por radiación
- ❖ Esterilización con oxido de etileno
- ❖ Filtración de medicamentos que no pueden esterilizarse en su envase final.
- ❖ Acabados de Productos estériles
- ❖ Control de Calidad

La forma de recapitulación de la Comunidad Económica Europea se realiza en base a la experiencia de los 13 estados miembros, de tal forma que resulte lo mas explícita posible por cada área que conforma la fabricación de un medicamento. En cada uno de los capítulos se mencionan los puntos más importantes como son: personal calificado el cual describe cada un a de sus responsabilidades y actividades, además de estar en continua capacitación y evaluación. En lo que respecta a las áreas, instalaciones y equipos deben tener los acabados sanitarios necesarios que permitan una buena limpieza, que impidan que haya una contaminación cruzada o alguna contaminación que perjudique la integridad de nuestro producto. Las áreas deben estar diseñadas para la actividad que están destinadas, contener controles de humedad, ventilación luz y distribución lógica de estos. En cada capítulo solicita establecer el tipo de documentación que debe ser llenada y quien es responsable de registrarla.

Otro de los puntos que se manejan y que es importante es la documentación y requisitos que deben tomarse en cuenta cuando se realiza una maquila. La auto inspección o auditorias, que son importantes para verificar que realmente sé esta realizando las actividades como están establecidas y si se establece lo contrario tomar medidas necesarias para cumplirlas.

Conclusiones

Las Buenas Prácticas de Fabricación constituyen una herramienta fundamental para poder brindarle al consumidor un producto farmacéutico que cumpla con características de pureza, identidad, potencia y calidad conocida.

En la Comunidad Económica Europea y en México las BPF's constituyen una serie de requerimientos de carácter obligatorio para la Fabricación de Productos Farmacéuticos.

De acuerdo al análisis realizado es importante tomar en cuenta en la Fabricación de medicamentos:

- ❖ Contar con áreas específicas, identificadas, que tengan la capacidad para lo cual están diseñadas cumpliendo con acabados sanitarios, para evitar cualquier tipo de contaminación.
- ❖ Todas las actividades a realizar deben estar documentadas y basadas en procedimientos escritos. Sin olvidar que se documenta lo que hace y se hace lo que se registra.
- ❖ Contar con personal adecuado en cada área, el cual debe ser calificado de acuerdo a su educación, experiencia y capacitación. Esta capacitación debe ser continua y evaluarse periódicamente.
- ❖ Todo el equipo empleado en la fabricación debe ser el adecuado a las operaciones a realizar, sin olvidar los puntos críticos que son la limpieza, calibración, mantenimiento y operación de estos.
- ❖ Indica Responsabilidades por área.

Todas las normatividades orientadas a la Calidad establecen la necesidad de asegurar que los procesos sean llevados a cabo en condiciones controladas, con los insumos correctos, dentro de las instalaciones adecuadas, con los equipos operados y mantenidos correctamente, con los instrumentos calibrados, con los servicios controlados, etc. Asimismo, las normatividades marcan los controles de aquellas actividades que, aunque no formen parte directa de la fabricación o el empaque, si tienen que ver con la obtención satisfactoria de productos de Calidad.

La Calidad es un proceso donde el ser humano despliega su inteligencia sus habilidades, esfuerzos y sus actitudes en la creación de un bien o servicio. En este sentido, se necesita de personal comprometido con la calidad de los medicamentos que fabrica, y no solo para satisfacer una necesidad económica sino para satisfacer y complacer al consumidor. Por lo cual es fundamental que las BPF's presenten un lenguaje sencillo que no exista ningún tipo de ambigüedades y que contenga un glosario, abreviaturas o símbolos para poder establecer una correcta comunicación.

Los controles de fabricación son vitales para obtener la confianza de que los productos cumplirán con las expectativas y los requerimientos previamente definidos, para lo cual es necesario precisar un conjunto de acciones sistemáticas útiles para proporcionar dicha confianza.

Al existir la documentación de los procesos de los medicamentos desde el surtido de materias primas, fabricación, controles de fabricación, acondicionamiento hasta emitir un juicio y un dictamen acerca de la Calidad del producto, todo esto por escrito permiten la rastreabilidad de un producto.

El poder conocer la concordancia de nuestra Norma con otras nos permite abrirnos culturalmente, ya que podemos implementar puntos que no se aplicaban, unificar criterios y trabajar conforme a una metodología común esto permitirá la comercialización con otros países.

La diferencia de la BPF's CEE con la Mexicana es que tienen mas de 10 años de aplicación de tal manera que han organizado diferente los capítulos de estas en base a sus necesidades. En cada una de ellas deslindan responsabilidades y actividades de todo el personal involucrado en cada área, el tipo de documentación y como deben ser llenado, al surgir algún tipo de desviación indican que tipo de información se debe reportar para realizar la investigación y dar una solución. Todo esto se debe a que poseen una cultura organizacional propia, que vive - día a día, procesos continuos y dinámicos de mejora en la Calidad de sus procesos, productos y servicios.

Posee un creciente nivel de competitividad, capaz de instrumentar e implementar una visión estratégica distintiva del mercadeo, que posibilita una participación exitosa y permanece en su mercado nacional y teniendo un alto desempeño en el ámbito internacional.

En la Norma Mexicana no son tan específicos en algunos casos, hay que considerar que esto es solo el principio que nos permitirá llegar más lejos y en un futuro muy cercano ser un país competitivo internacionalmente en el área de normalización en Calidad, en particular en Buenas Prácticas de Fabricación.

Los consumidores y fabricantes de todo el mundo tienen mucho que ganar con la tendencia mundial a la normalización, ya que esta favorece la competitividad y la compatibilidad global.

Las normas son un modelo de aseguramiento de la Calidad que promueve la consistencia uniformidad en la producción y servicios, brinda confiabilidad y credibilidad del fabricante o prestador de servicios en el ámbito mundial.

BIBLIOGRAFÍA

1. "Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica". Comisión Interinstitucional de Practicas Adecuadas de Manufactura. (CIPAM). Edición No 3 1989.
2. Guía de Prácticas Adecuadas de en Almacenes de la industria Farmacéutica". Comisión Interinstitucional de Practicas Adecuadas de Manufactura. (CIPAM). México 1995.
3. Norma Oficial Mexicana "NOM -059-SSA1 -1993". Buenas Practicas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medica mentos.
4. Administración de la Calidad y Normas de Aseguramiento de la Calidad. Principios para uso y Selección (ISO 9000). Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Feb-Marz 1994
5. Arduino Teresa. La Isomanía. Manufactura. Mayo 1996:
6. Asociación Farmacéutica Mexicana. Administración de la Calidad y elementos del Sistema de Calidad (ISO 9004) Primera parte. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Dic 94 -ene95
7. Asociación Farmacéutica Mexicana. Administración de la Calidad y elementos del Sistema de Calidad (ISO 9004) Segunda parte. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Feb - Mar 95
8. Asociación Farmacéutica Mexicana. Administración de la Calidad y elementos del sistema de Calidad. Parte 2: Directrices para servicios. NMX-CC-006/2:1995 IMNC, ISO 9004-2:1991; México, D.F. Mayo 1995.

9. Krams Joublane Jose Luis. *Sistemas y procedimientos administrativos*. 4ª edición. México, D.F. Editorial Panorama, 1995: 82

10. Nadkarni R.A. *ISO Quality Management Standards for Chemical and Process Industries*. *Analytical Chemistry*. April 1993:387 -395

11. Norma Mexicana IMNC. *Administración de la calidad y aseguramiento de la calidad. Parte 1: Directrices para la selección y uso*. México, D.F., NMX-CC-002/1:1995/ISO 9001:1994.

12. Norma Mexicana IMNC. *Administración de la calidad y aseguramiento de la calidad en producción, instalación y servicio*. México, D.F., NMX -CC-004:1995/ISO 9001:1994.

13. Parra A. Cesar. *Los Diagramas de flujo de proceso dentro de los programas de Calidad*. *Management Today*. Mayo 1996: 19-22

14. Peter Jackson, David Ashton. *Implante calidad de clase mundial*. México, D.F.:1era Edición; Editorial limusa; 1996: 175 -177.

15. *Sistema de calidad para aseguramiento de la calidad en diseño, desarrollo, producción, instalación y servicio (ISO 9001)* Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Abril -Mayo 94:30-35.

16. Juran J.M. *Juran's Quality Control Handbook USA 4a Edición*. Editorial Mc Graw Hill, 1988

17. Katz Nancy. *Diez preguntas clave*. *Manufactura*. Mayo 1996: 20-24.

18. Lizarraga Rebeca. La puerta a los nuevos mercados. Manufactura. Enero 1997: 46-49.
19. Sociedad Mexicana de Normalización y Certificación S.C. NORMEX. Manual de control de Calidad, Joseph M. Juran, 1951
20. Normas sobre Medicamentos de la Comunidad europea. Guía de Normas de Correcta fabricación de Medicamentos. Edición revisada y ampliada. Enero 1989.
21. Good Manufacturing Practices. Department of Health and Human Services Federal Register. CFR título 21 partes 210-211. abril de 1990.
22. Casos por no cumplir con las BPF's: Panamerican Health Organization. Regional office for the Americans of the World Health organization. 1999.
23. FDA news 06/19/1992 p92-18.
24. EU/EEA rapid alert, General Pharmaceuticals inspectorate, Ministry for Social Affairs, Public Health and the environment, Brussels, 20 January 1999.
25. Principios de la Correcta Fabricación de los medicamentos. Directiva 91/356/CEE.
26. Good Manufacturing Practice, GMP for Pharmaceuticals. Communications Production Services. (s/f).
27. Guía de Normas de Correcta Fabricación de los medicamentos de la Comunidad Europea. Ministerios de Sanidad y Consumo. Madrid 1992.
28. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. Organización Mundial de la Salud. Draft 1990.

29. Current Good Manufacturing Practice Regulations. Food and Drug Administration. USA 1993.

30. Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals, A plan For Total Quality Control. Sidney H. Willing. Segunda Edición, Marcel Dekker, Inc. New York 1982.

31. Current Manufacturing Practices. Amendment of Certain Requerments for finished Pharmaceuticals. Publicado en el CFR volumen 61 No. 87. Mayo 1996.